

IX 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

動物・植物代謝

資料 NO.	試験の種類	供試動植物など	投与方法・投与量	試験内容	試験結果	試験場所(報告年)	記載頁
35	動物体内における代謝	ラット	経口投与(1回) 10及び100mg/kg	①血漿中濃度	①吸収は速やかであり投与30分後に最高濃度に達し、以降急速に低下した。平均半減期は60~74hrであった。	(1988)	
				②尿・糞呼吸中排泄	②24hr以内に84%以上が、7日間では92%以上がそれぞれ尿・糞・呼吸中に排泄された。胆汁排泄率は6~9%と推定された。		
				③組織内分布	③7日後の体内残留量は低用量群で♂2.01%、♀1.75%、高用量群で♂1.17%、♀1.32%であった。いずれも屍体内に大部分が残留し次いで肝臓、腎臓、消化器官及び肺であった。		
				④代謝物(呼吸・尿・肝臓・腎臓)	④呼吸中はMITC、CS ₂ 、CO ₂ が、尿肝腎中はMITC抱合体などが主代謝物であった。		
36	動物体内における代謝	ラット	経口投与(1回) 10及び100mg/kg	①組織内分布(投与後1, 6, 24, 72時間)	①肝臓、腎臓、胃、胃内容物、甲状腺及び血球に主に分布したが時間と共に消失した。	(1994)	
				②尿・糞呼吸中排泄	②上記(資料29)と同様の結果が得られた。		
37	植物体内における代謝	だいこん	土壌処理 約4g/m ² (10mL)	薬剤処理1ヶ月後には種し、約1~5ヶ月後に根・葉部を採取しTLCで分析した。	処理80日後の収穫物の放射性残留物はカーバマナトリウム塩換算で根部に0.22mg/kg、葉部に0.59mg/kgが検出された。植物体可食部組織への移行率は約0.01%であった。	(1989)	
トマト		薬剤処理2週間後に移植し約2~2.5ヶ月後にトマト収穫してTLC分析した。		処理92日後の収穫物の放射性残留物はカーバマナトリウム塩換算で可食部に0.24mg/kg、葉茎部に1.93mg/kgが検出された。可食部組織への移行率は約0.13%であった。			
はくさい		薬剤処理44日後に移植し約2ヶ月後にはくさいを採取しTLCで分析した。		処理104日後の収穫物の放射性残留物はカーバマナトリウム塩換算で葉部可食部に0.11mg/kgが検出された。可食部組織への移行率は約0.06%であった。			

土壌代謝・土壌吸着

資料 NO.	試験の種類	供試動植物など	投与方法・投与量	試験内容	試験結果	試験場所 (報告年)	記載頁
40	土壌中における代謝・分解	土壌(好氣的条件)	土壌表面散布、濃度 126ppm	親化合物及び主分解物の分解速度・代謝過程を容器内試験で明らかにした。	本剤の土壌分解は半減期23分(好氣条件、28℃)で速やかに分解した。主代謝物はMITCで2日後に最高濃度85%に達した後ゆっくりと減少し127日後でも80%であった。減少に対応してCO ₂ が増加し127日後で9%であった。	(1987)	
41		土壌(嫌氣的条件)	土壌表面散布、濃度 131ppm				
42	土壌吸着係数 (MITC*)	砂壤土 軽塩土 塩壤土	水中濃度: 0.625, 1.25, 2.5, 5 µg/ml	乾土に5倍量の水を加え、MITCを添加後25℃暗条件下で16hr振とう攪拌後水中MITC濃度測定により求めた。	吸着係数K=0.63~4.68, Koc=45.4 (a=0.296, r=0.993)	(1992)	
*親化合物は土壌吸着測定実験の操作条件下で速やかに分解し、定量的にMITCに変換するのでMITCを被験物質とした。							

加水分解・水中光分解

資料 NO.	試験の種類	供試動植物など	投与方法・投与量	試験内容	試験結果	試験場所 (報告年)	記載頁
43	加水分解	イオン交換水	100~120ppm	温度=25,40℃, pH=5.0,7.0,9.0で経時的に濃度測定し分解半減期を求めた。	Temp:25℃での半減期(hr)は23.8hr(pH5.0),180.0(pH7.0),45.6(pH9.0)であった。Temp:40℃では7.8hr(pH5.0),27.4(pH7.0),19.4(pH9.0)であった。	(1985)	
44	水中光分解	滅菌蒸留水 河川水	40ppm	水溶液をキセノン光照射装置で照射し経時的にカーバムナトリウム塩濃度を測定し分解半減期を求めた。	半減期は下記のようにであった。蒸留水:13.4分、河川水:12.9分。この半減期を東京春期(北緯35度)換算すると蒸留水:69.3分、河川水:66.7分である。尚この条件の暗所対照では何れも>240分であった。	(1993)	
45	加水分解及び光分解の分解生成物	イオン交換水	被験物質は標識化合物を非標識化合物で希釈した30%水溶液を使用し比放射能活性は0.129mCi/mMであった。供試濃度は50~250ppm	①加水分解;pH=5.0, 40℃の暗条件下で16~40hr培養した。 ②水中光分解;pH=7.0, 25℃でキセノン光照射を16hr行った。なお生成物の同定はNMR,GC/MS,TLC autoradiographyで行った。	①加水分解では、二硫化炭素、メチルイソチオシアネート(MITC)、メチルアミンが主分解物であった。 ②水中光分解では硫黄、MITC、N-メチルチオホルムアミド、メチルアミンが主生成物であった。	(1985)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハックマン・ラボラトリーズ(株)及び三菱商事(株)にある。

<代謝・分解物一覧表>

略号	由来	略 称	化学名	構 造 式
[A]	親	カーバムナトリウム塩	ナトリウム=メチルジチオカルバマート	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{S})\text{SNa}$
	動・植・土・水・光	MITC	メチルイソチオシアネート	CH_3NCS

由来の略号： 動;動物代謝、植;植物代謝、土;土壌代謝、水;水中加水分解、光;光分解

1. ^{14}C -カーバムナトリウム塩を用いたラットにおける代謝試験

- (1) ^{14}C -カーバムナトリウム塩および ^{14}C -メチルイソチオシアネートを単回経口投与後の
吸収・分布・代謝・排泄

{本報告書は

カーバムナトリウム塩, 及びメチルイソチオシアネートの試験結果を要約記載した。}

資料35

試験機関

報告書作成 1988年

供試化合物： ^{14}C -カーバムナトリウム塩

用いた。比較剤として供試した ^{14}C -メチルイソチオシアネ

ート

して用いた。

構造式

^{14}C -カーバムナトリウム塩

^{14}C -MITC

*： ^{14}C 標識位置

供試動物：Sprague Dawley系(Crl : COBS(SD)CD)ラット体重：雄 約200g(7週齢), 雌 約200g(9週齢)

1) 試験方法

- (1) 投与量(体重当り)及び投与方法

^{14}C -カーバムナトリウム塩：低用量10mg/5ml/kg及び高用量100mg/5ml/kgの水溶液とし、非絶食で
強制経口投与(1回)した。

^{14}C -MITC：低用量4.4mg/5ml/kg及び高用量33mg/6ml/kg(組織中代謝物分析用は45mg/kg)とし、カ
ルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液(1%, w/v)に懸濁させた投与液を非絶食で強制
経口投与(1回)した。

(2) 試験群

試験項目	一群あたり匹数	カーバマナトリウム塩				MITC			
		低用量 (10mg/kg)		高用量 (100mg/kg)		低用量 (4.4mg/kg)		高用量 (33mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿中濃度	5	○	○	○	○	○	○	○	○
尿糞呼気中排泄・組織内貯留	5	○	○	○	○	○	○	○	○
肝・腎内代謝物の分析	2	—	—	○	○	—	—	○	○

(3) 試料採取

- a) 血液中濃度：薬剤投与後，15，30分，1，2，3，4，6，24，48，72，96，120，168及び240時間に尾静脈より採血し，血漿を測定に供した。
- b) 尿・糞・呼気中排泄：薬剤投与後，ラットを呼気採取用ガラス製代謝ケージに収容し，尿は0～8，8～24時間，以降24時間毎に168時間まで，糞は24時間毎に168時間まで，呼気は0～24，24～48，48～72時間にそれぞれ分別採取した。
- c) 組織内濃度：薬剤投与7日(尿糞中排泄群)後に頸椎脱臼により屠殺し，各臓器・組織を摘出した。
- d) 尿中代謝物の分析：上記b)で凍結採取した0～8，8～24時間の試料を適宜プールして用いた。
- e) 肝臓及び腎臓中代謝物の分析：薬剤投与後30分に頸椎脱臼により屠殺し，肝臓及び腎臓を採取した。

(4) 代謝物の分析

- a) 尿中代謝物の分析：0～8及び8～24時間に排泄された5個体分の尿を合わせ，酢酸を加えてpH5に調整し，酵素(アリルサルファターゼ含有β-グルクロニダーゼ)で加水分解した後，濃縮乾固・メタノール抽出し，薄層クロマトグラフィー(以下TLC)で分析した。
- b) 呼気排泄物中¹⁴Cの分析：排泄された呼気を下記の3連のトラップに導入し，呼気中の揮発性物質を捕集して，(5)のa)の方法で放射能を測定した。

トラップ1：2-エトキシエタノール：MITCの捕集用

トラップ2：20%NaOH水溶液(w/v)：¹⁴CO₂の捕集用

トラップ3：Viles試薬*：¹⁴COS/¹⁴CS₂の捕集用

*：酢酸銅(0.005%w/v；Viles1940)を含むエタノール：ジエチルアミン：トリエタノールアミン(1000：1：20，v/v)の混液

- c) 組織中の代謝物の分析：肝臓及び腎臓の雌雄各2個体分をそれぞれ合わせてホモジェナイズしたものをメタノール抽出し，TLCで分析した。代謝物は，同時に実施され，合成標品とのTLC-コクロマトグラフィーおよびGC-MSで同定済のダノメット尿中代謝物とのTLC上でのRf値の比較を基に同定

した。

(5) 放射能の測定

a) 液体試料：血漿・尿・呼気捕集液などの液体試料は、その一部を、MI-31特製シンチレーターに溶解させ、液体シンチレーションカウンター(以下LSC)で測定した。

b) 固体試料：臓器・組織・糞などは、直接あるいはホモジェナイズ後その一部を自動燃焼装置(サンプルオキシダイザー)で燃焼し、¹⁴C₂捕集剤(Optisorb1)を用いてシンチレーター(OptisorbS)に溶解させ、LSCで測定した。

c) TLCプレート(シリカゲル)：自動分析装置(TLC-Linear Analysers)で放射能分布率を測定した後、X線フィルムに密着し放射能を検出した。

2) 試験結果

全投与群の血中濃度動態パラメーターを下記に要約する。

	カーバムナトリウム塩				MITC			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
	10mg/kg		100mg/kg		4.4mg/kg		33mg/kg	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
T _{max} (min)	60	60	60	60	30	30	30	30
C _{max} (μg/mL)	1.57	1.84	11.0	11.2	1.53	1.60	10.6	11.4
T _{1/2} (hr)	60.8	74.1	61.7	64.2	73.6	83.7	72.0	70.5
AUC μg·hr/mL	36.4	52.2	277.2	446.6	16.7	24.2	123.8	154.7

(1) ¹⁴C-カーバムナトリウム塩

i) 血漿中濃度(図1(a)(b))

a) 低用量群(10mg/kg)

¹⁴C-カーバムナトリウム塩の吸収は雄・雌とも速やかであり、投与後60分に雄、雌ともに最高濃度(平均1.57及び1.84 μg/ml)に達した。その後雄では60.8時間、雌では74.1時間の平均半減期で徐々に減少し、投与240時間後には、雄で0.022 μg/ml、雌で0.049 μg/mlにまで低下した。放射能濃度は雄に比べ雌の方が高かった。

b)高用量群(100mg/kg)

^{14}C -カーバムナトリウム塩の吸収は、低用量群同様雄・雌とも速やかであり、投与後30分~2時間後に雄で10.4~11.0 $\mu\text{g/ml}$, 雌で8.09~11.2 $\mu\text{g/ml}$ の平衡状態に達した。その後雄では61.7時間, 雌では64.2時間の平均最終半減期で減少し、投与240時間後には、雄で0.15 $\mu\text{g/ml}$, 雌で0.26 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下した。高用量群でも、放射能濃度は雄に比べ雌の方が高かった。

ii)尿・糞・呼気中排泄(表2)

低用量・高用量群ともに ^{14}C -カーバムナトリウム塩投与後24時間以内に大部分が尿及び呼気中に排泄され、糞中への排泄は少なかった。また、投与7日後には約93~97%の放射能が回収された。排泄パターンは、高用量群と低用量群で差があり、高用量群では低用量群に比べて尿への排泄が低下し、呼気への排泄が増加した。糞への排泄も高用量群ではやや低下したが、顕著ではなく、吸収は高用量群においても低用量群と同様にほぼ定量的であることを示唆している。

a)低用量群(10mg/kg)

^{14}C -カーバムナトリウム塩投与後7日間の積算排泄率に性差はなく、平均で尿中に雄雌それぞれ52.02及び58.09%, 糞中に4.48及び2.88%, 呼気中に38.36及び33.19%が排泄された。排泄は速やかで、24時間までに大部分(尿中-雄:46.49%, 雌:53.34%, 糞中-雄:2.98%, 雌:0.83%, 呼気中-雄:36.8%, 雌:31.7%)が排泄された。呼気中成分は、雄でMITC:0.45, CO_2 :19.56, COS/CS_2 :18.35%, 雌でMITC:1.26, CO_2 :18.13, COS/CS_2 :13.80%であり、本剤が速やかに且つ徹底的に分解・排泄されることが明らかとなった。

b)高用量群(100mg/kg)

低用量同様、 ^{14}C -カーバムナトリウム塩投与後7日間の排泄率に性差はなく、平均で尿中に雄雌それぞれ37.34%及び42.42%, 糞中に1.87及び1.57%, 呼気中に53.07及び47.20%が排泄された。また、排泄は低用量同様速やかで24時間までに大部分(尿中-雄:33.83, 雌:38.34%, 糞中-雄:0.96, 雌:0.66%, 呼気中-雄:51.0, 雌:45.39%)が排泄された。呼気中成分の組成は、低用量群と高用量群で異なり、雄でMITC:24.53, CO_2 :7.20, COS/CS_2 :21.34%, 雌でMITC:24.04, CO_2 :5.53, COS/CS_2 :17.63%と低用量に比べ雌雄とも CO_2 にまで速やかに分解が進まずにMITCの形で呼気中に排泄された量が多かった。

iii)胆汁排泄率

カーバムナトリウム

塩の胆汁排泄率を6~9%と推定した(参考表1)。

iv)組織内分布(表4)

^{14}C -カーバムナトリウム塩投与後7日の体内残留量は、低用量群雄で2.01%、雌で1.75%、高用量群雄で1.17%、雌で1.32%であった。放射能の大部分は低用量群・高用量群いずれも屍体(残部体組織)にあり、次いで肝臓・腎臓・消化管及び肺であった。平均放射能濃度は低用量群・高用量群雄雌ともに甲状腺・肝臓・腎臓及び肺が全血液中濃度に比べて高かった。また、血液中では放射能は主に血球成分に分布していた。放射能の体内分布パターンは用量、性別によらず、 ^{14}C -MITC投与後のそれと基本的に同じであった。

v)代謝物分析(表6)

a)尿中代謝物の分析

^{14}C -カーバムナトリウム塩投与ラットから得られた尿中の代謝物パターンは低用量と高用量、雄・雌で類似しており、また ^{14}C -MITC経口投与後の尿にみられたパターンとも類似していた。

抱

合体と同定された。

b)肝臓中代謝物の分析

高用量 ^{14}C -カーバムナトリウム塩投与30分後ラットの肝臓ホモジェネートをメタノール抽出して得られた放射性物質のTLCパターンは ^{14}C -MITC投与後の肝臓抽出液のそれと同じであり、血漿中 ^{14}C 濃度が最高濃度付近に達して間もない時点であるにも係らず、未変化物ならびにMITCは検出されなかった。この結果は、カーバムナトリウム塩の代謝・分解が極めて急速であることを明確に示している。

c)腎臓中代謝物の分析

(2) ^{14}C -MITC

i) 血漿中濃度(図1(c)(d))

a) 低用量群(4.4mg/kg)

^{14}C -MITCの吸収は雄・雌とも速やかであり、投与後30分に雄、雌ともに最高濃度(平均1.53及び1.60 $\mu\text{g/ml}$)に達し、24時間まで急速に低下して72時間には雄で0.063 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で0.091 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下した。72時間以降、雄では73.6時間、雌では83.7時間の平均半減期で徐々に減少し、投与240時間後には、雄で0.012 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で0.022 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下した。放射能濃度は雄に比べ雌の方が特に試験後期に高かった。

b) 高用量群(33mg/kg)

^{14}C -MITCの吸収は雄・雌とも速やかであり、雄では投与後30分に10.6 $\mu\text{g/ml}$ 、雌では投与後30分~1時間にかけて11.4 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、24時間まで急速に低下して72時間には雄で0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で0.59 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下した。その後雄では72.0時間、雌では70.5時間の最終半減期で減少し、投与240時間後には、雄で0.08 $\mu\text{g/ml}$ 、雌で0.09 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下した。この群の放射能濃度の雌雄差は低用量投与時に比べて小さかった。

ii) 尿・糞・呼気中排泄(表2)

^{14}C -MITCは、低用量・高用量群ともに速やかに吸収・排泄され、投与後24時間以内に大部分が尿及び呼気中に排泄されて糞中への排泄は少なかった。また、投与7日後には約99~107%の放射能が回収された。排泄パターンは高用量群と低用量群でほとんど差がなかったが、

a) 低用量群(4.4mg/kg)

^{14}C -MITC投与後7日間の積算排泄率に性差はなく、平均で尿中に雄雌それぞれ84.43及び86.36%、糞中に2.74及び1.45%、呼気中に17.08及び16.43%が排泄された。排泄は速やかで、24時間までに大部分(尿中-雄:80.68%、雌:82.45%、糞中-雄:1.99%、雌:0.66%、呼気中-雄:15.97%、雌:15.37%)が排泄された。

呼気中成分の大部分は、

投与後0~24時間までに排泄された。

b)高用量群(33mg/kg)

低用量群同様、 ^{14}C -MITC投与後7日間の排泄率に性差はなく、平均で尿中に雄雌それぞれ87.09%及び85.57%、糞中に1.93及び1.83%、呼気中に8.47及び9.38%が排泄された。

iii)組織内分布(表4)

^{14}C -MITC投与後7日の体内残留量は、低用量群雄で2.20%、雌で1.86%、高用量群雄で1.71%、雌で2.29%であった。

iv)代謝物分析(表6)

a)尿中代謝物の分析

^{14}C -MITC投与ラットから得られた尿中の代謝物パターンは低用量と高用量、雄・雌で類似しており、 ^{14}C -カーバムナトリウム塩経口投与後の尿中代謝物パターンとも類似していた。

b)肝臓中代謝物の分析

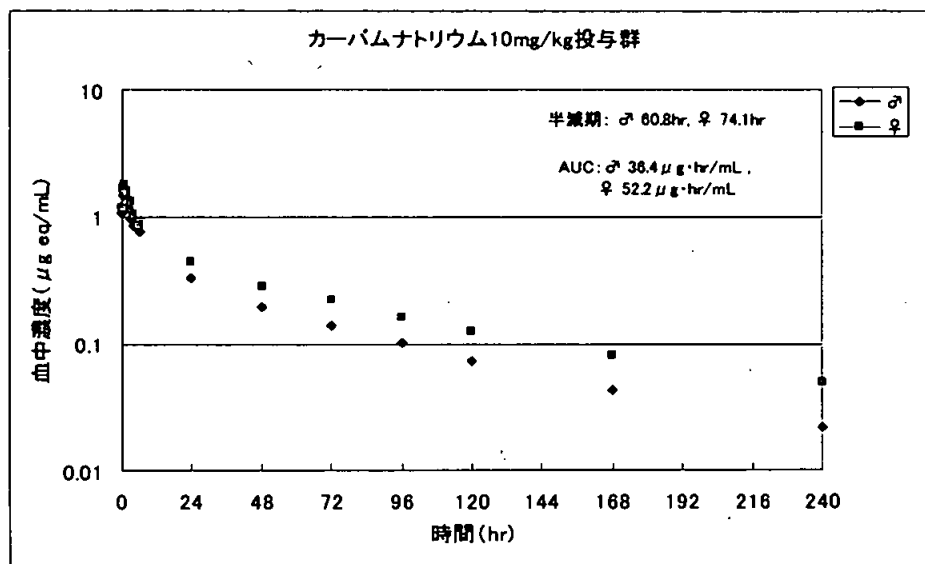
c)腎臓中代謝物の分析

3) 考察

経口投与された¹⁴C-カーバムナトリウム塩は用量に係りなく雌雄のラット体内に速やかに吸収された後、ただちに分解し、投与後24時間までに大部分が尿及び呼気中に排泄された。投与後7日には用量性別にかかわらず、投与量の約93~97%が排泄され、臓器・組織への残留も少なかった。吸収率は、0~72時間までの尿および呼気中への排泄率に基づき算出すると、用量および性別によらず、89%以上であった(表7)。

表1 ^{14}C -カーバムナトリウム塩または ^{14}C -MITC単回投与後の平均血漿中濃度推移 ($\mu\text{g eq./ml}$)

時間(時間)	^{14}C -カーバムナトリウム塩				^{14}C -MITC			
	10mg/kg		100mg/kg		4.4mg/kg		33mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	<0.019	<0.019	<0.13	<0.13	<0.009	<0.009	<0.08	<0.08
0.25	1.08	1.19	10.6	11.2	1.33	1.56	8.47	8.95
0.5	1.50	1.68	10.4	8.09	1.53	1.60	10.6	11.4
1	1.57	1.84	11.0	11.2	1.14	1.45	9.67	11.4
2	1.19	1.61	11.0	9.87	0.599	0.748	6.65	7.93
3	0.979	1.33	7.23	9.48	0.428	0.478	4.38	7.26
4	0.845	1.06	6.29	9.22	0.313	0.388	3.69	5.00
6	0.776	0.884	6.04	8.70	0.233	0.288	2.44	3.28
24	0.334	0.440	2.96	5.42	0.143	0.185	1.01	1.18
48	0.197	0.283	1.49	2.65	0.094	0.153	0.57	0.73
72	0.139	0.226	0.93	1.59	0.063	0.091	0.39	0.59
96	0.102	0.166	0.66	1.18	0.047	0.076	0.32	0.38
120	0.074	0.126	0.51	0.83	0.039	0.059	0.24	0.28
168	0.043	0.081	0.28	0.49	0.022	0.049	0.15	0.18
240	0.022	0.049	0.15	0.26	0.012	0.022	0.08	0.09



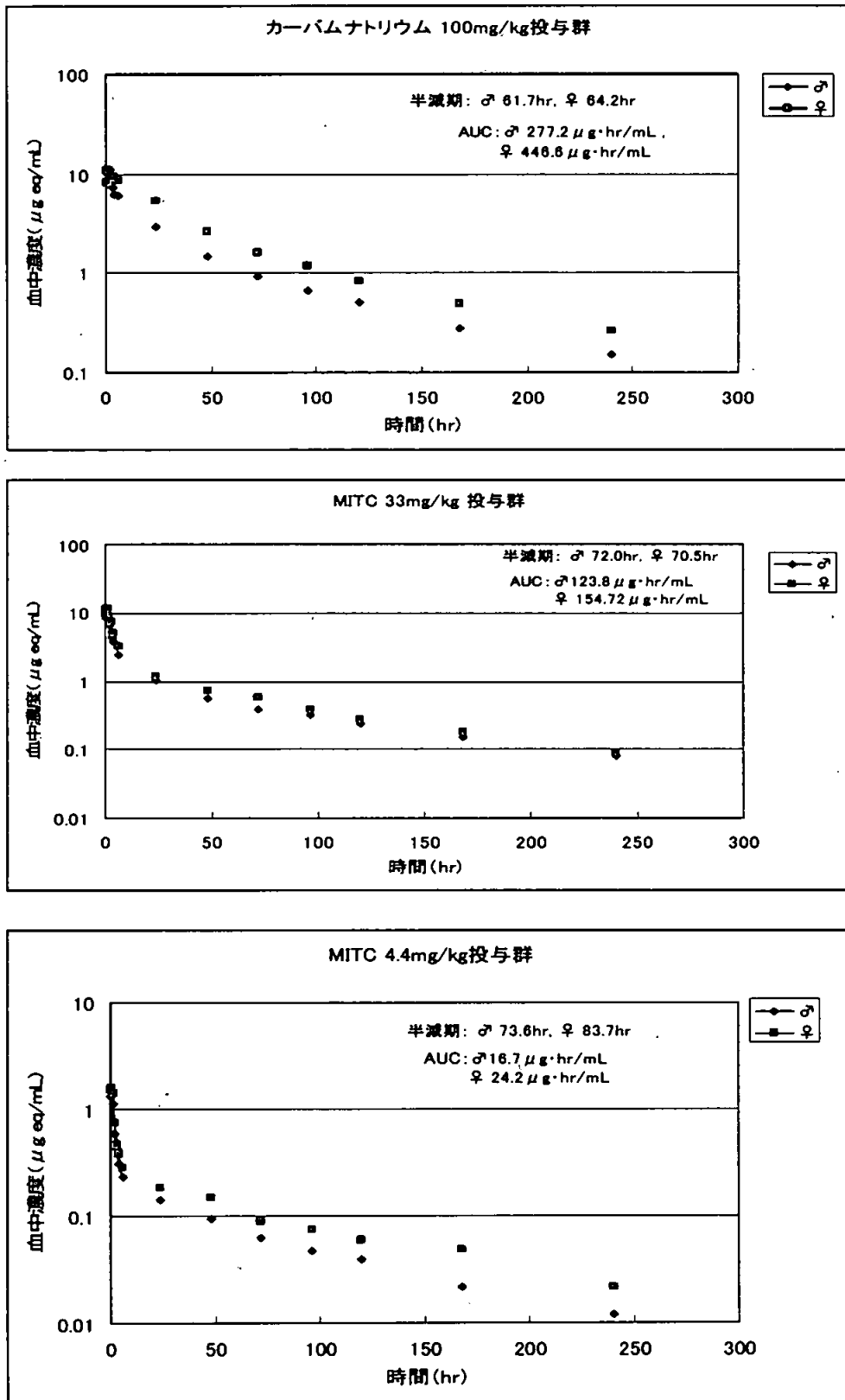


図1 ^{14}C -カーバムナトリウム塩 及び ^{14}C -MITC 単回経口投与後の平均血漿中濃度推移

表2 ¹⁴C-カーバムナトリウム塩経口投与後の尿・糞・呼気中排泄率 (投与量に対する積算%)

時間	尿	糞	呼気			ケージ 洗液	臓器 組織	合計	
			MITC	CO ₂	CS ₂ /COS				
低用量 (10mg /kg)	雄	0- 8	24.19						
		- 24	46.49	2.98	0.37	18.44	17.99		
		- 72	50.58	4.26	0.45	19.56	18.35		
		-168	52.02	4.48	(0.45)	(19.56)	(18.35)	0.10	2.01
	雌	0- 8	26.04						
		- 24	53.34	0.83	1.12	17.03	13.55		
		- 72	56.88	2.64	1.26	18.13	13.80		
		-168	58.09	2.88	(1.26)	(18.13)	(13.80)	0.05	1.75
高用量 (100mg /kg)	雄	0- 8	17.83						
		- 24	33.83	0.96	23.91	6.68	20.41		
		- 72	36.65	1.76	24.53	7.20	21.34		
		-168	37.34	1.87	(24.53)	(7.20)	(21.34)	0.06	1.17
	雌	0- 8	19.17						
		- 24	38.34	0.66	23.39	5.00	17.00		
		- 72	41.69	1.47	24.04	5.53	17.63		
		-168	42.42	1.57	(24.04)	(5.53)	(17.63)	0.04	1.32

* : 呼気は72時間まで採取

表3 ¹⁴C-MITCF経口投与後の尿・糞・呼気中排泄率 (投与量に対する積算%)

時間	尿	糞	呼気			ケージ 洗液	臓器 組織	合計	
			MITC	CO ₂	CS ₂ /COS				
低用量 (4.4mg /kg)	雄	0- 8	71.43						
		- 24	80.68	1.99	0.69	15.24	0.04		
		- 72	83.46	2.50	0.95	16.08	0.05		
		-168	84.43	2.74	(0.95)	(16.08)	(0.05)	0.15	2.20
	雌	0- 8	73.65						
		- 24	82.45	0.66	1.24	14.09	0.04		
		- 72	85.12	1.20	1.51	14.88	0.04		
		-168	86.36	1.45	(1.51)	(14.88)	(0.04)	0.07	1.86
高用量 (33mg /kg)	雄	0- 8	58.76						
		- 24	81.69	1.13	0.49	6.78	0.29		
		- 72	85.58	1.73	0.72	7.32	0.43		
		-168	87.09	1.93	(0.72)	(7.32)	(0.43)	0.18	1.71
	雌	0- 8	54.62						
		- 24	80.13	0.93	1.20	6.53	0.33		
		- 72	84.50	1.65	1.67	7.23	0.48		
		-168	85.57	1.83	(1.67)	(7.23)	(0.48)	0.15	2.29

* : 呼気は72時間まで採取

表4 ¹⁴C-カーバムナトリウム塩単回投与後168時間における組織内分布

($\mu\text{g eq. /g}$)内は投与量に対する%)

組織	投与量	10mg/kg		100mg/kg	
		♂	♀	♂	♀
全	血液	0.219	0.263	2.04	3.01
血	漿	0.044	0.072	0.23	0.33
	眼	0.077 (<0.01)	0.084 (<0.01)	0.48 (<0.01)	0.51 (<0.01)
	脳	0.071 (0.01)	0.086 (0.01)	0.46 (<0.01)	0.61 (<0.01)
副	腎	0.210 (<0.01)	0.225 (<0.01)	1.58 (<0.01)	1.78 (<0.01)
骨	髄	0.090	0.156	0.42	0.71
甲	状腺	1.28 (<0.01)	3.09 (<0.01)	6.24 (<0.01)	7.55 (<0.01)
筋	肉	0.082	0.089	0.45	0.54
脂	肪	0.076	0.048	0.32	0.27
膝	臓	0.077 (<0.01)	0.116 (<0.01)	0.53 (<0.01)	0.66 (<0.01)
	肺	0.323 (0.02)	0.924 (0.04)	1.50 (0.01)	3.46 (0.02)
卵	巣	—	0.340 (<0.01)	—	2.12 (<0.01)
精	巣	0.036 (<0.01)	—	0.25 (<0.01)	—
子	宮	—	0.118 (<0.01)	—	0.59 (<0.01)
脾	臓	0.067 (<0.01)	0.125 (<0.01)	0.62 (<0.01)	0.93 (<0.01)
腎	臓	0.734 (0.07)	1.29 (0.10)	3.49 (0.03)	6.59 (0.05)
消	化管	0.060 (0.06)	0.098 (0.08)	0.30 (0.03)	0.42 (0.03)
肝	臓	0.765 (0.45)	0.245 (0.10)	3.58 (0.19)	1.20 (0.05)
心	臓	0.168 (0.01)	0.247 (0.01)	0.95 (<0.01)	1.23 (<0.01)
屍	体	0.146 (1.38)	0.172 (1.41)	1.05 (0.90)	1.53 (1.16)

表5 ¹⁴C-MITC単回経口投与後168時間における組織内分布

($\mu\text{g eq./g}$ 、()内は投与量に対する%)

組織	投与量	4.4mg/kg		33mg/kg	
		♂	♀	♂	♀
全	血液	0.062	—	0.094	—
血	漿	0.013	—	0.028	—
	眼	0.034 (<0.01)	0.027 (<0.01)	0.29 (<0.01)	0.41 (<0.01)
	脳	0.024 (0.01)	0.035 (0.01)	0.21 (0.01)	0.29(0.01)
副	腎	0.058 (<0.01)	0.060 (<0.01)	0.38 (<0.01)	0.81 (<0.01)
骨	髄	0.024	<0.078	<0.24	0.62
甲	状腺	0.248 (<0.01)	0.370 (<0.01)	1.58 (<0.01)	4.07 (<0.01)
筋	肉	0.021	0.026	0.15	0.20
脂	肪	0.012	0.011	0.16	0.12
脾	臓	0.031 (<0.01)	0.040 (<0.01)	0.22 (<0.01)	0.29 (<0.01)
	肺	0.037 (0.01)	0.077 (0.01)	0.41 (0.01)	1.04(0.01)
卵	巣	—	0.041 (<0.01)	—	0.50 (<0.01)
精	巣	0.010 (<0.01)	—	0.08 (<0.01)	—
子	宮	—	0.024 (<0.01)	—	0.20 (<0.01)
脾	臓	0.023 (<0.01)	0.036 (<0.01)	0.20 (<0.01)	0.28 (<0.01)
腎	臓	0.080 (0.02)	0.137 (0.02)	0.76 (0.02)	1.57(0.03)
消	化管	0.036 (0.09)	0.068 (0.13)	0.25 (0.07)	0.41(0.09)
肝	臓	0.119 (0.18)	0.107 (0.11)	0.89 (0.15)	0.65(0.08)
心	臓	0.038 (<0.01)	0.059 (<0.01)	0.30 (<0.01)	0.51(0.01)
屍	体	0.079 (1.89)	0.080 (1.58)	0.55 (1.46)	0.86(2.06)

表6 ¹⁴C-カーバムナトリウム塩と¹⁴C-MITC経口投与後の代謝物組成

(%)

試料	投与薬剤		投与量		代謝物								
					(Rf値)								
					略号								
尿 *1	カーバムナトリウム塩	10mg/kg	♂										
			♀										
		100mg/kg	♂										
			♀										
	MITC	4.4mg/kg	♂										
			♀										
		33mg/kg	♂										
			♀										
肝臓 *2	カーバムナトリウム塩	100mg/kg	♂										
			♀										
	MITC	45mg/kg	♂										
			♀										
腎臓 *3	カーバムナトリウム塩	100mg/kg	♂										
			♀										
	MITC	45mg/kg	♂										
			♀										

表7 ¹⁴C-カーバムナトリウム塩の吸収率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

(2) ^{14}C -カーバムナトリウム塩を用いた単回経口投与後の体内分布

資料36

試験機関：

報告年：1994年

試験目的：この試験は資料No. 35の試験の補足として、同試験と同一条件で単回経口投与後の ^{14}C -カーバムナトリウム塩のラットにおける ^{14}C の体内分布の経時的推移を明らかにすることを目的とした。

供試化合物：

構造式：

供試動物：Sprague Dawley系の雌雄ラット(SPF)

投与時体重：雄159～230g(6～7週齢)，雌181～214g(8～9週齢)

1) 試験方法

(1) 投与量(体重当たり)および投与方法

^{14}C -カーバムナトリウム塩を非放射性カーバムナトリウム塩で放射能希釈し、脱酸素化した脱イオン水に溶解して投与液とした。10mg/kg体重(低用量)と100mg/kg体重(高用量)の2用量で、5日以上の馴化および検疫期間終了後の非絶食下のラットに胃ゾンデで単回強制経口投与した。

(2) 試験群

次の表に示す4試験群を設けた。各試験群は低用量、高用量ともそれぞれ各2または3匹の雌雄で構成し、資料35の試験での低用量雌雄と高用量雌雄の血中 ^{14}C -濃度の最高時点に対応する時点である投与後1時間のほか、6時間、24時間、および72時間で屠殺した。

No.	用量	動物数*	屠殺時点 (投与後時間)	主な調査事項
1	低用量	10mg/kg 雄3, 雌3	1	体内分布
	高用量	100mg/kg 雄3, 雌3	1	体内分布
2	低用量	10mg/kg 雄2, 雌2	6	体内分布, 排泄(尿, 糞)
	高用量	100mg/kg 雄2, 雌2	6	体内分布, 排泄(尿, 糞)
3	低用量	10mg/kg 雄2, 雌2	24	体内分布, 排泄(尿, 糞)
	高用量	100mg/kg 雄2, 雌2	24	体内分布, 排泄(尿, 糞)
4	低用量	10mg/kg 雄3, 雌3	72	体内分布, 排泄(尿, 糞, 呼吸)
	高用量	100mg/kg 雄3, 雌3	72	体内分布, 排泄(尿, 糞, 呼吸)

*他に、各試験群あたり雌雄各1匹のコントロール動物を配置した。

(3) 試料採取

投与後の動物は1匹ずつ呼吸捕集型のガラス製代謝ケージ(72時間試験群)またはステンレス製代謝ケージ(その他の試験群)に収容した。

- a) 尿, 糞, ケージ洗液: 1時間試験群以外の試験群について、投与後6, 24, 48, および72時間の各時点で尿, 糞を分別採取するとともに、屠殺後にメタノール/水(1/1, v/v)でケージを洗浄し、ケージ洗液を採取した。
- b) 呼吸: 72時間試験群については、通気したケージからの排気を次の3連のトラップに導入し、呼吸中の揮発性物質を捕集した。各トラップ液は投与後6, 24, 48, および72時間の各時点で交換して採取した。

トラップ1: 2-エトキシエタノール : MITCの捕集用

トラップ2: 20%NaOH水溶液(w/v) : CO₂の捕集用

トラップ3: Viles試薬* : COS/CS₂の捕集用

*: 酢酸銅(0.005%w/v: Viles1940)を含むエタノール: ジエチルアミン: トリエタノールアミン(1000:1:20, v/v)の混液

- c) 組織: 各屠殺時点でCO₂麻酔下で後大静脈から採血し、失血させて屠殺したのち、次の臓器・組織と全血, 血漿, 血球を採取した。

脳	眼球	肺	心臓
肝臓	脾臓	腎臓	膀胱
卵巣	子宮	精巣	脳下垂体
甲状腺	胸腺	膵臓	副腎
胃(除く内容物)	胃内容物	腸管(内容物共)	
皮膚(一部試料)	白脂肪(一部試料)	骨格筋肉(一部試料)	
骨(一部試料)	骨髓(一部試料)	残部のカーカス	

(4) 放射能の測定：

放射能はすべて液体シンチレーションカウンター(以下LSC)で定量した。LSC測定ではコントロール動物試料のLSC測定により自然放射能を測定し、これを基に各マトリックス毎に最小定量限界を決定した。

- a) 液体試料：尿、ケージ洗液、呼気捕集液、投与液など液体試料はその一部、3点をシンチレーションカクテルに直接溶解させてLSC測定した。
- b) 固体試料：微小臓器・組織および残部カーカス以外の組織と糞は、凍結状態でホモジナイズし、その一部を3連で自動燃焼装置により酸化燃焼処理したのち、LSC測定した。また、残部カーカスはNaOH/TritonX-405/メタノール/H₂O溶液中、55℃で加水分解して可溶化したのち、その一部を3連でLSC計測して¹⁴C-放射能を定量した。酸化燃焼処理した試料のLSC計測値は自動燃焼処理により¹⁴C-回収率で補正した。

2) 試験結果

(1) 排泄バランス(表1)

72時間試験群では、投与量の84.6%~93.4%の¹⁴Cが排泄物と72時間後の組織から回収された。投与後72時間で低投与量の89.6%(雄)~90.9%(雌)、高投与量の88.6%(雄)~80.7%(雌)の¹⁴Cが尿、糞、および呼気中に排泄された。

(2) 分布(表2, 3)

資料35の試験で低用量群および高用量群雌雄の血漿中¹⁴C-濃度の最高時点であった投与後1時間のほか、6, 24, および72時間の4時点で体内分布を調査した。各臓器・組織中の¹⁴C-濃度の経時的推移と各時点での¹⁴Cの体内分布パターンは、いずれも、雌雄の間および低用量と高用量の間で類似していた。

残留していた。この体内総残留量に占める割合の高かった組織臓器は、用量および性に係りなく肝臓、腸管(内容物を含む)、皮膚、骨格筋、白脂肪および胃であり、1時間後では胃内容物が最も高かった。

大部分の組織臓器で組織中の¹⁴C-濃度は1時間後で最も高く、経時的に24時間までは急速に低下したのち、以降は72時間まで緩慢な低下を示した。雌雄および両用量のすべてに共通な例外は甲状腺で、甲状腺中の¹⁴C-濃度は低用量、高用量とも雄では6時間後に、雌では24時間後に最高となった。低用量群と高用量群のいずれにおいても各組織中の最高¹⁴C-濃度は雌雄の間で類似しており、高用量群の大部分の組織中の¹⁴C-濃度は用量比に対応して低用量群の濃度の約10倍に高まった。例外は甲状腺で、高用量群の最高濃度は低用量の約3倍に過ぎなかった。また腎臓、肝臓、卵巣、精巣、および胸腺では低用量群の数倍であった。胃内容物および腸管(内容物を含む)以外の組織について、1時間後および6時間後の組織中の¹⁴C-濃度は、甲状腺が最も高かった低用量群の雄を除けば、両用量群の雌雄とも胃で最も高かった。その他の1および6時間後の組織で比較的高濃度が検出されたのは、両用量群の雌雄とも、甲状腺、膀胱、肝臓、腎臓、血球であった。72時間後の組織中の¹⁴C-濃度は、雌雄の間で約3倍の差のあった低用量群の肝臓(雄>雌)、甲状腺(雌>雄)、胸腺(雌>雄)および後記する高用量群の眼球を除けば雌雄の間で類似しており、低用量群の雄では肝臓が、雌では甲状腺で最も高く、また高用量群の雄では腎臓が、雌では肝臓で最も高濃度であった。72時間後の両用量群の雌雄を通して肝臓、甲状腺、腎臓、血球、胸腺で比較的高濃度の¹⁴Cが検出されたが、そのいずれもが最高濃度の約1/2(低用量群雌の甲状腺と高用量群雌雄の胸腺)~1/11にまで低下していた。高用量群雄の眼球の¹⁴C-濃度は24時間後まで顕著に低下したのち、低用量群雌雄および高用量群雌と異なり、72時間後に全時点を通して最高値(1時間後の濃度の約2.5倍、24時間後の濃度の約13倍)となった。

3) まとめ/考察

10mg/kgと100mg/kgの2種用量で単回経口投与された¹⁴C-カーバムナトリウム塩の雌雄ラットにおける動態は資料35の試験の結果とほぼ同様であり、¹⁴Cは低用量、高用量の雌雄で主に呼気および尿中に速やかに排泄された。¹⁴Cの分布パターンは雌雄および両用量の間で類似していた。¹⁴Cは投与後初期の時点では、胃、甲状腺、膀胱、肝臓、腎臓、血球に高濃度で分布するものの急速に消失し、組織から容易に排泄される。

[以下、申請者による考察]

表1・72時間群の排泄バランス (投与量に対する積算%)

時間	排泄物(累積量)							組織	回収率	
	呼吸			尿	糞	ケージ洗液	Σ			
	CO2	MITC	CO ₂ /CS ₂							
低用量雄										
6	7.45	2.16	12.3		24.3	2.94	—	—	—	—
24	10.8	2.75	13.9		44.7	10.8	—	—	—	—
48	11.4	2.75	13.9		48.2	11.8	—	—	—	—
72	11.4	2.75	13.9	28.0	49.2	12.2	0.20	89.6	3.52	93.1
低用量雌										
6	6.67	2.35	20.8		15.7	3.92	—	—	—	—
24	10.6	3.33	22.3		31.6	7.85	—	—	—	—
48	11.2	3.53	22.3		35.1	16.9	—	—	—	—
72	11.2	3.53	22.3	37.0	36.3	17.5	0.20	90.9	2.35	93.4
高用量雄										
6	4.29	3.45	24.7		17.1	4.24	—	—	—	—
24	5.91	4.49	30.0		31.7	8.30	—	—	—	—
48	6.25	4.83	30.5		35.0	10.0	—	—	—	—
72	6.37	4.93	30.8	42.1	35.7	10.5	0.25	88.6	2.98	91.6
高用量雌										
6	2.56	3.36	15.2		15.8	0.63	—	—	—	—
24	4.20	4.92	22.2		34.2	1.80	—	—	—	—
48	5.21	5.19	23.1		41.7	3.15	—	—	—	—
72	5.50	5.29	23.3	34.1	42.9	3.65	0.30	80.7	3.67	84.6

数値は3匹の平均値

表2-1 体内分布濃度：低用量雌雄

(ppm eq.)

組織	低用量									
	雄					雌				
	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間*	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間*
全血	4.14	2.60	0.95	0.37	(0.219)	4.62	4.90	1.10	0.54	(0.263)
血球	6.71	4.31	1.39	0.60		6.74	3.20	1.61	0.76	
血漿	1.80	1.08	0.31	0.12	(0.044)	1.59	1.23	0.40	0.16	(0.072)
副腎	2.10	2.46	0.98	0.40	(0.210)	3.10	2.13	1.15	0.47	(0.225)
骨髄	1.87	1.75	0.68	0.22	(0.090)	3.01	1.79	0.91	0.37	(0.156)
骨	0.93	0.76	0.33	0.11		0.90	0.71	0.39	0.15	
脳	0.98	1.02	0.43	0.17	(0.071)	1.49	1.12	0.51	0.22	(0.086)
眼球	0.80	0.63	0.20	0.11	(0.077)	1.11	0.68	0.23	0.12	(0.084)
心臓	1.80	1.77	0.83	0.37	(0.168)	2.20	2.06	1.09	0.53	(0.247)
腸管 ¹⁾	3.52	5.08	4.93	0.11		2.93	3.37	0.68	0.13	
腎臓	7.24	6.31	3.06	1.34	(0.734)	8.58	7.46	4.53	2.24	(1.29)
肝臓	16.8	15.8	8.79	4.42	(0.765)	7.72	7.98	3.59	1.42	(0.245)
肺	2.64	2.74	1.42	0.67	(0.323)	3.77	3.68	2.35	1.04	(0.924)
卵巣	—	—	—	—		3.34	2.87	1.16	0.40	
脾臓	2.11	1.24	0.42	0.21	(0.077)	2.37	1.41	0.42	0.22	(0.116)
脳下垂体	1.81	0.59	0.34	0.21		4.26	1.18	0.51	0.21	
胃内容物	19.6	9.34	0.09	0.04		14.8	17.1	0.13	0.04	
皮膚	1.36	1.76	0.86	0.35		1.80	1.13	0.69	0.32	
骨格筋	1.55	0.86	0.39	0.17	(0.082)	1.46	0.89	0.40	0.22	(0.089)
脾臓	2.17	1.98	0.75	0.16	(0.067)	2.48	2.01	0.92	0.29	(0.125)
胃	24.8	10.3	2.64	0.39		25.6	20.7	2.78	0.54	
精巣	1.16	0.77	0.26	0.10	(0.036)	—	—	—	—	
子宮	—	—	—	—		2.38	1.90	0.75	0.11	
胸腺	2.66	3.31	1.33	0.55		5.37	5.15	1.83	1.56	
甲状腺	10.2	20.3	8.55	2.69	(1.28)	9.27	17.8	18.5	8.00	(3.09)
膀胱	18.9	16.0	1.79	0.42		9.41	14.8	1.39	0.34	
白脂肪	3.12	0.59	0.24	0.10	(0.076)	3.16	0.83	0.24	0.06	(0.048)
残部カーカス	0.32	0.31	0.13	0.05		0.49	0.30	0.13	0.06	

数値は3匹(1時間, 72時間)または2匹(6時間, 24時間)の平均値

1)内容物を含む。

* : 資料29の試験における残留濃度を引用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表2-2 体内分布濃度：高用量雌雄

(ppm eq.)

組織	高用量									
	雄					雌				
	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間*	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間*
全血	39.5	20.0	6.26	4.03	(2.04)	47.9	22.2	7.95	5.54	(3.01)
血球	67.6	30.9	8.95	7.11		68.3	32.8	11.6	8.76	
血漿	11.1	6.57	2.20	1.06	(0.23)	13.4	9.79	2.84	1.27	(0.33)
副腎	20.8	8.55	4.43	3.40	(1.58)	32.3	12.1	5.36	3.42	(1.78)
骨髓	13.7	10.6	3.50	1.50	(0.42)	17.3	10.8	4.88	2.15	(0.71)
骨	6.86	3.93	1.84	1.29		8.37	4.48	2.18	1.32	
脳	8.18	6.24	2.55	1.33	(0.46)	10.2	8.19	3.02	1.69	(0.61)
眼球	6.54	4.66	1.24	16.4	(0.48)	9.67	5.12	1.51	1.49	(0.51)
心臓	16.1	9.62	4.07	2.76	(0.95)	20.9	12.2	5.49	3.63	(1.23)
腸管 ¹⁾	38.3	15.8	5.26	0.82		39.7	19.0	4.35	1.10	
腎臓	48.9	25.2	11.7	9.23	(3.49)	63.7	34.4	18.3	16.2	(6.59)
肝臓	92.2	68.1	33.4	26.3	(3.58)	60.5	37.7	15.9	10.0	(1.20)
肺	23.4	11.1	6.04	5.11	(1.50)	31.2	16.9	8.45	8.62	(3.46)
卵巣	—	—	—	—		15.1	12.4	4.52	2.44	(2.12)
脾臓	27.8	7.20	2.11	1.55	(0.53)	42.9	15.6	2.05	1.49	(0.66)
脳下垂体	14.5	5.80	2.11	1.34		24.2	0.76	2.91	1.69	
胃内容物	44.6	136	0.82	0.13		91.6	85.1	0.49	0.23	
皮膚	10.8	7.61	3.29	3.09		14.7	7.11	2.63	4.37	
骨格筋	7.76	4.37	2.00	1.27	(0.45)	11.6	6.39	2.59	1.60	(0.54)
脾臓	19.0	12.3	4.02	2.05	(0.62)	20.7	12.8	5.01	3.10	(0.93)
胃	294	88.3	9.81	3.19		382	114	9.80	2.59	
精巣	8.27	4.52	1.59	0.81	(0.25)	—	—	—	—	
子宮	—	—	—	—		23.1	8.51	3.84	1.81	
胸腺	15.5	9.80	5.51	6.70		20.6	24.1	10.6	14.0	
甲状腺	29.7	37.5	34.7	11.1	(6.24)	26.7	44.3	52.9	14.1	(7.55)
膀胱	91.3	54.9	4.31	1.44		100	27.9	5.22	2.17	
白脂肪	12.6	3.58	0.97	1.02	(0.32)	30.3	8.19	1.19	0.81	(0.27)
残部カーカス	3.14	1.54	0.69	0.47		4.71	2.11	0.73	1.13	

数値は3匹(1時間, 72時間)または2匹(6時間, 24時間)の平均値

1)内容物を含む。

* : 資料29の試験における残留濃度を引用。

表3-1 体内分布量：低用量雌雄

(投与量に対する%)

組織	低用量							
	雄				雌			
	1時間	6時間	24時間	72時間	1時間	6時間	24時間	72時間
全血	0.59	0.20	0.00	0.00	0.59	0.40	0.00	0.00
血球	0.59	0.20	0.00	0.00	0.39	0.40	0.00	0.00
血漿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腸管 ¹⁾	3.53	4.40	5.40	0.00	2.74	2.40	0.40	0.00
腎臓	0.79	0.40	0.40	0.00	0.79	0.40	0.40	0.00
肝臓	8.63	6.80	4.20	2.15	3.73	2.80	1.40	0.59
肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39	0.40	0.00	0.00
卵巣	—	—	—	—	0.00	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃内容物	24.9	8.60	0.00	0.00	18.2	15.6	0.00	0.00
皮膚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨格筋	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	2.15	0.60	0.00	0.00	2.15	1.20	0.20	0.00
精巣	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
膀胱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
白脂肪	0.00	0.40	0.00	0.00	2.55	0.00	0.00	0.00
残部カーカス	9.21	6.20	2.80	1.37	14.30	6.00	2.80	1.76

体内
総残留量* 50.4±4.12 27.4±0.60 12.8±1.60 3.52±0.01 43.3±1.19 29.6±0.80 5.20±0.00 2.35±0.00

数値は3匹(1時間, 72時間)または2匹(6時間, 24時間)の平均値

1)内容物を含む

*:体内総残留量は(Σ各臓器濃度×各臓器重量)÷投与量より算出した。各臓器濃度は表2-1の数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-2 体内分布量：高用量雌雄

(投与量に対する%)

組織	高用量							
	雄				雌			
	1時間	6時間	24時間	72時間	1時間	6時間	24時間	72時間
全血	0.49	0.26	0.12	0.06	0.54	0.24	0.09	0.05
血球	0.55	0.24	0.09	0.03	0.43	0.29	0.09	0.08
血漿	0.08	0.05	0.00	0.00	0.07	0.07	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脳	0.08	0.05	0.00	0.00	0.11	0.09	0.05	0.00
眼球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.08	0.05	0.00	0.00	0.07	0.05	0.05	0.00
腸管 ¹⁾	3.56	1.38	0.57	0.08	2.90	1.47	0.43	0.08
腎臓	0.50	0.24	0.12	0.10	0.52	0.31	0.17	0.12
肝臓	4.03	2.68	1.71	1.29	2.26	1.57	0.74	0.45
肺	0.16	0.07	0.05	0.04	0.20	0.09	0.05	0.05
卵巣	—	—	—	—	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.08	0.03	0.00	0.00	0.11	0.07	0.00	0.00
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃内容物	6.00	17.2	0.10	0.00	10.9	10.7	0.05	0.02
皮膚	0.06	0.07	0.00	0.02	0.09	0.05	0.00	0.02
骨格筋	0.06	0.00	0.00	0.00	0.07	0.05	0.00	0.00
脾臓	0.06	0.03	0.00	0.00	0.05	0.05	0.00	0.00
胃	2.84	0.72	0.00	0.02	3.57	1.14	0.09	0.03
精巣	0.12	0.05	0.00	0.00	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	0.07	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.03	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
膀胱	0.06	0.03	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
白脂肪	0.02	0.00	0.00	0.00	0.14	0.05	0.00	0.00
残部カーカス	8.91	3.65	1.64	1.34	12.7	5.05	1.76	2.77

体内総残留量* 27.8±3.99 26.8±1.27 4.49±0.12 2.98±0.38 34.9±10.09 21.4±1.74 3.60±0.13 3.67±1.99

数値は3匹(1時間, 72時間)または2匹(6時間, 24時間)の平均値

1)内容物を含む

*:体内総残留量は(Σ各臓器濃度×各臓器重量)÷投与量より算出した。各臓器濃度は表2-2の数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

2. ¹⁴C-カーバムナトリウム塩の植物における代謝試験

植物体中における代謝試験はカーバムナトリウム塩が急速に分解してMITCになってしまうこと、及び本化合物とMITCは強い薬害を起こすことから根部吸収と、直接散布による通常の方法では試験できなかった。そこで、農業現場での土壌くん蒸剤の実際の使用方法に近い方法、即ち播種前に土壌に混和して試験を行った。

1) ¹⁴C-カーバムナトリウム塩処理土壌で栽培しただいこんにおける残留物に関する試験



試験機関

報告書作成年 1989年

供試化合物：¹⁴C-カーバムナトリウム塩

構造式

*：¹⁴C標識位置

供試土壌：砂質/壤土/泥炭を1/2/1(w/w/w)の割合で含む土壌(BASF Aktiengesellschaft, Limburgerhof(西ドイツ)内)

供試作物：だいこん

(1) 試験方法

① 処理量及び処理方法

¹⁴C-カーバムナトリウム塩を約4g/10ml/m²(有効成分量*)であらかじめ土壌混入処理し、1ヶ月後にだいこんを播種した。播種約1ヶ月～1.5ヶ月後に作物(だいこん根及び葉)を採取し分析に供するまで凍結保存した。(＊：施用量は通常使用量の1/10としたが、その理由は下記の通りである。温室内作業者の放射能被曝防止のため、および独国法律上の規制のため。更に予備試験で処理量の違いによる7日後播種時の土壌残留濃度の差違を、放射能濃度測定と播種による生物検定の両方で検討した結果、初期処理量が1/10でも残留濃度は同程度であったことから、実験者の被曝量を低くするため、低薬量を設定した。)

② 残留量の測定

凍結植物試料は、ワーニング・ブレンダーあるいはホモジェナイザーを用いて摩砕し、得られたホモジェネートの一部を燃焼装置で燃焼後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定して

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

総放射性残留物(TRR)とした。ホモジェナイズ中は窒素ガスをホモジェナイズ容器中に通し、酢酸エチル、0.5N硫酸溶液、0.5N水酸化カリウム溶液の入った3種のフラスコに順次導き、揮発性化合物を捕集した。

③ 抽出操作

ホモジェナイズした植物組織の一部に3倍量のアセトニトリル/水(1:1)の混液を加え、ワーニング・ブレンダーで搅拌、ろ過し、さらに抽出・分離・洗浄操作を行った。また、有機溶媒に抽出された画分のうち水溶性画分については酵素加水分解を行い、抽出残留物については、0.9%塩化ナトリウムまたはpH7のリン酸緩衝液で洗浄した後、酸またはアルカリで処理し可溶性画分と不溶性画分に分けた。抽出操作と各抽出画分のフローを図1に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

図1. 抽出操作と 各抽出画分フローチャート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパッカマン・ラボラトリーズ(株)にある。

④ 抽出物の薄層クロマトグラフィー(TLC)分析

各抽出面分は、TLCプレート(ゲル厚0.25mmのシリカゲル60 F254またはシリカゲルRP-18 F254(Merck, Darmstadt, W. Germany))を用いて、展開は下記の標準物質と各種TLC展開溶媒系を使用した。TLCプレート上の放射能の分布をBerthold社製TLCリニアアナライザーを用いて測定した後、標準物質をUVライトあるいはEhrlich's 試薬の噴霧により確認した。

標準物質；

展開溶媒；

アセトニトリル、クロロフォルム：メタノール：トリメチルアミン(91：7：2)、
n-プロパノール：水(70：30)、アセトニトリル：水(73：23)

⑤ 放射能の測定：液体試料は直接、固体試料は、燃焼処理したのち、シンチレーターを加え液体シンチレーションカウンターでそれぞれ放射能を定量した。

(2) 試験結果

① 総放射能残留量

¹⁴C-カーバムナトリウム塩であらかじめ処理した土壌で栽培しただいこん中には、根部に165~343 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (植物体)、葉部に505~982 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (植物体)の¹⁴C-カーバムナトリウム塩に相当する放射能が検出され、収穫期可食部(根部)に移行した放射能は、処理量の約0.01%にすぎなかった(表1)。

ホモジェナイズしただいこんの根部及び葉部をそれぞれアセトニトリル/水混液で抽出し、残渣をメタノールで洗浄した結果、根部ではTRRの60~65%が、葉部ではTRRの61~64%がアセトニトリル/水混液に抽出された(ERR 1)。なお、解凍・ホモジェナイズ操作中の揮散による放射能の損失は総放射能残留物の0.1%を越えていなかった。

② 抽出可画分(ERR 1)の分析

有機溶媒抽出画分(ERR 1)をn-ヘキサンと酢酸エチルで抽出しても放射能はほとんど抽出されず、大部分は水溶性画分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

③ 抽出残留画分(RRR 1)の分析

抽出残留画分(RRR1)を0.9%塩化ナトリウムあるいはpH7リン酸緩衝液で洗浄したところ根部でRRR 1の約4%(カーバムナトリウム塩換算 $2.9 \mu\text{g}/\text{kg}$)、葉部でRRR 1の約12%(カーバムナトリウム塩換算 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$)が可溶化された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラリス(株)にある。

2) ^{14}C -カーバムナトリウム塩処理土壌で栽培したトマトにおける残留物に関する試験

資料(39)

試験機関

報告書作成年 1989年

供試化合物： ^{14}C -カーバムナトリウム塩()

構造式

*： ^{14}C 標識位置

供試土壌：砂質/壤土/泥炭を1/2/1(w/w/w)の割合で含む土壌(BASF Aktiengesellschaft, Limburgerhof(西ドイツ)内)

供試作物：トマト

(1) 試験方法

薬剤処理量、処理方法、残留量の測定、抽出操作、抽出物の分析および放射能測定は先記のだいこんを用いる試験と同じであるが、トマト苗の移植は薬剤処理後15日後に、収穫は移植77日後に未成熟果実と成熟果実および茎葉部を採取し凍結保存し分析に供した。

(2) 試験結果

① 総放射能残留量

^{14}C -カーバムナトリウム塩であらかじめ処理した土壌で栽培したトマトには、果実中に241~250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (植物体)、茎葉部に1926 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (植物体)の ^{14}C -カーバムナトリウム塩に相当する放射能(TRR)が検出され、可食部(果実)で検出された放射能は処理量の0.13%であった(表1)。

② 抽出可画分(ERR 1)の分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

③ 抽出残留画分(RRR 1)の分析

果実および茎葉部の抽出残留画分(RRR 1)を0.9%塩化ナトリウムで洗浄したところいずれもRRR 1の約6%(カーバムナトリウム塩換算 $8.5 \mu\text{g}/\text{kg}$)が可溶化された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラトリス(株)にある。

3) ¹⁴C-カーバムナトリウム塩処理土壌で栽培したはくさいにおける残留物に関する試験



試験機関

報告書作成年 1989年

供試化合物：¹⁴C-カーバムナトリウム塩(

構造式

*：¹⁴C標識位置

供試土壌：砂質/壤土/泥炭を1/2/1(w/w/w)の割合で含む土壌(BASF Aktiengesellschaft, Limburgerhof(西ドイツ)内)

供試作物：はくさい

(1) 試験方法

薬剤処理量, 処理方法, 残留量の測定, 抽出操作, 抽出物の分析および放射能測定は先記のだいこん、トマトを用いる試験と同じであるが、はくさい苗の移植は、薬剤処理44日後に行い、移植60日後に収穫し、凍結保存後分析に供した。

(2) 試験結果

① 総放射能残留量

収穫したはくさいへの移行は、わずかでありカーバムナトリウム塩換算で0.11mg/kg, MITC換算で0.05mg/kgが葉部で検出された(TRR)。これは土壌処理量の0.06%に相当した(表1)。

② 抽出可画分(ERR 1)の分析

凍結乾燥後、塩酸/メタノールで還流加水分解した後、酢酸エチルで抽出した画分(ERR 1.3.1)に13.2%が分配されたが、50.3%は水層に分配された(ERR 1.3.2)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラトリス(株)にある。

③ 抽出残留画分(RRR 1)の分析

総残留量(TRR)の約1/3は有機溶媒に抽出されなかった(RRR 1)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラリス(株)にある。

表1 各作物群での移行・代謝

処理・収穫時期	だいこん	トマト*	はくさい
土壌処理量	4g(a. i.)/m ²	4g(a. i.)/m ²	4g(a. i.)/m ²
播種(移植)時期	処理後31日	処理後15日	処理後44日
収穫時期	処理後80日	処理後92日	処理後104日

作物種と残留・代謝	だいこん	トマト*	はくさい
収穫時の可食部重量	307g	7.49	11950g
非食部重量	338g	1.52	—
作物(可食部)の残留濃度	0.22mg/kg	0.24	0.11
(非食部)の残留濃度	0.59mg/kg	1.93	—
可食部への移行	0.0675mg	2.163mg	1.291mg
土壌処理量(カーバムナトリウム塩)	0.882g	1.618g	2.260g
作物(可食部)への移行率	0.0077%	0.13%	0.057%
可食部の代謝			
抽出可画分	59.6%	58.0%	61.3%
酢エチ抽出画分	1.7	1.1	3.7
水層	57.4	52.9	56.5
抽出残留画分	35.3	33.6	36.0
非食部の代謝			
抽出可画分	61.3	44.5	—
酢エチ抽出画分	3.7	0.8	—
水層	57.4	43.3	—
抽出残留画分	35.5	51.5	—

* : 完熟トマト

** : 可食部・非可食部の区別は下記の通り

	だいこん	トマト	はくさい
可食部	根	果実	葉
非可食部	葉	茎葉	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

表2 各処理画分の残留量

	だいこん	トマト	はくさい
抽出可画分	59.6%(131 μg/kg)	58.0%(140)	61.3%(66)
	13.0(26)	21.5(52)	13.2(14)
	50.9(112)	38.0(92)	50.3(55)
	1.7(3.8)	0.8(15)	3.7(4)
	57.4(126)	52.9(128)	56.5(61)
	10.8(24)	ND	14.6(16)
	50.3(111)	46.1(111)	47.8(52)
	47.8(105)	41.3(100)	39.6(43)
	2.6(6)	1.3(3)	8.4(9)
	49.2(108)	43.2(104)	39.4(43)
	1.1(3)	1.4(4)	9.2(10)
	35.3(78)	33.6(81)	36.0(39)
	14(32)	19.2(48)*	16.5(18)
	3.2(7)	3.1(8)*	5.5(6)
	10.1(22)	11.9(30)*	10.4(11)
	2.1(5)	1.7(4)	2.6(3)
	17.8(39)	14.4(35)	23.2(25)
	13.3(29)	17.7(43)	16.2(18)
	0.6(1)	0.5(1)	0.9(1)
	20.8(46)	22.5(54)	26.7(29)
	0.8(2)	0.7(2)	1.1(1)
	6.3(14)	8.8(21)	9.9(11)

%は総残留量(TRR)に対する割合、トマトは完熟トマトの値(但し*は未完熟値)
 ()内は親化合物換算の残留濃度(μg/kg)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

3. 土壌における運命

(1) ¹⁴C標識カーバムナトリウム塩を用いた好気性土壌代謝試験



試験機関

試験報告書 1987年

供試製剤: Vapam (

供試標識化合物: ¹⁴C-カーバムナトリウム塩

*: 標識位置

供試土壌: 米国ワシントン州コロンビア川流域の表層土より採取した下記性質の砂土

土壌水分 (飽和水分の1/2)	pH	CEC meq/100g	比重	有機物 含量	土性 (%)		
					砂	シルト	粘土
1.4%	6.9	6.5	1.60	0.2%	91.8	7.0	1.2

試験方法:

① 分解速度

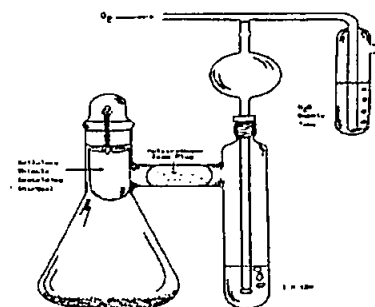
土壌中の分解速度の測定には、125mL密閉型バイアル瓶を用い、これに2mm篩を通した風乾土壌50gをいれ、圃場容水量の75%水分になる様に調整し暗条件下28℃で馴化後、非標識カーバムナトリウム塩を10.5 μ l 添加(乾土当り126ppm濃度)し78時間 暗条件下28℃で培養した。濃度設定は慣行施用量が圃場土壌20cmに分布した場合の理論濃度122ppmを参考にした。経時的に容器内土壌を採取し水で抽出し分析・定量した。

② 代謝試験

試験は培養容器(図参照)を使用し容器内に消費酸素を補給するため開放口を酸素気流下に繋ぐ様に改良した培養フラスコを使用した。

また気体生成物を捕獲するため活性炭トラップ(セルロース抽出筒に活性炭を詰めて調整したもの)をフラスコ首部に装着した。

発生したCO₂は1N KOHトラップで捕獲した。



代謝試験装置の模式図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

2mm篩を通した風乾土壌 150gをいれ、圃場容水量の75%水分になる様に調整し28℃で1週間予備培養した。試験培養期間は127日間(予備培養期間は除く)で経時的に活性炭トラップ、KOHトラップ及び土壌を採取して抽出し分析・定量した。活性炭トラップは活性炭は50mL塩化メチレンで抽出した。空抽出筒も同様に抽出した。活性炭に捕獲された生成物MITCは放置期間が長くなると不可逆的吸着が増加し抽出率が低下することが判明したのでトラップ回収後直ちに抽出しLSC分析した。またトラップ回収頻度も8日後に回収とし毎に新しいトラップに交換した(但し0~7日間は除き)。またその措置が出来なかった活性炭トラップ抽出に関しては補正值(別試験の保存期間と活性炭結合速度をもとに算出した不可逆吸着量を補正する係数)で修正した。

KOHトラップはLSC放射能測定後、さらに炭酸塩沈殿としてCO₂を確認した。

土壌サンプルは水50mLを加えたスラリー液を振とう・遠心分離し土壌と水に分離した。

水抽出液は放射能測定し、抽出後の土壌は土壌結合残留物の抽出目的でアセトン、メタノール、塩化メチレンで抽出後さらに0.2N-HCL/80%メタノール溶液 あるいは0.2N-NaOH/80%メタノール溶液で抽出した。

分析方法：

試験結果：

① 土壌中の分解速度；カーバムナトリウム塩は土壌中ですみやかに分解された(下表)。

時間(分)	0	16.0	17.0	30.5	48.0	48.5	78.0
カーバムナトリウム濃度(ppm)	91.4	28.7	29.6	27.1	12.0	8.7	6.2, 7.0

この測定値をグラフ表示し $\text{Log}(\text{濃度}) = -0.012977 \times (\text{時間}) + 1.753766$ の相関式より

濃度半減期は23分と算出された(28℃)。

② 土壌中の代謝；試験期間の放射能活性¹⁴Cの象徴及び生成物の推移を図1に示す。

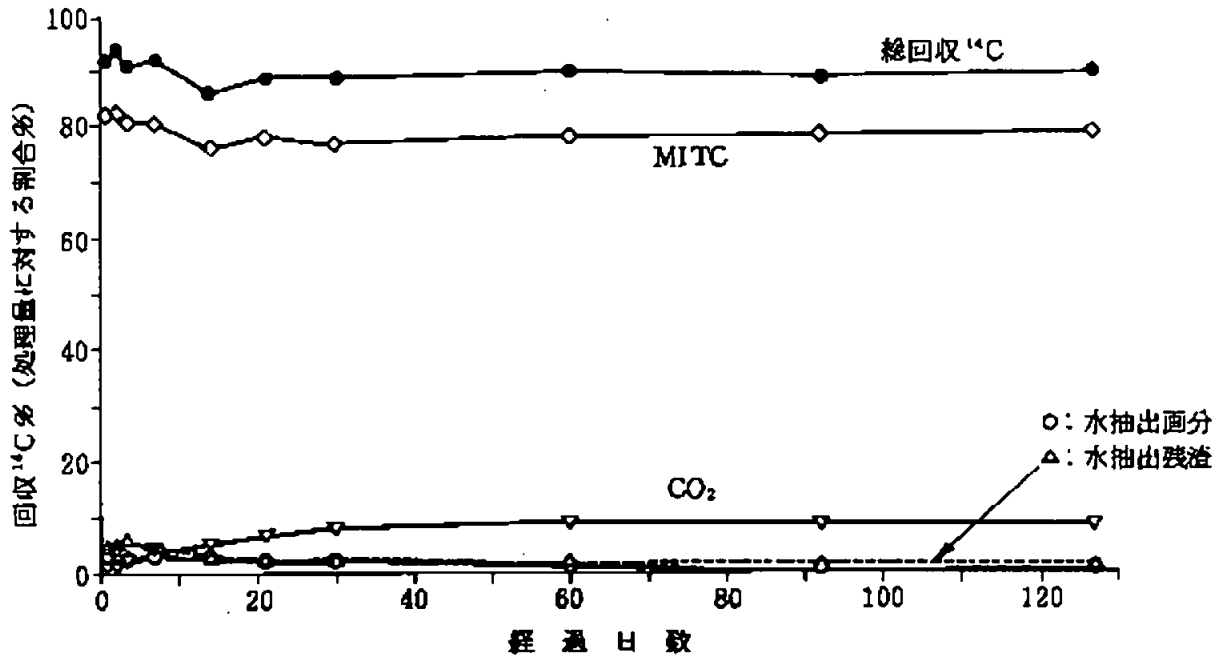


図1 カーバムナトリウム塩土壌処理後の総回収¹⁴Cの消長と代謝物の推移(好気条件下)

土壌に処理されたカーバムナトリウム塩は急速に分解し、24時間以内に83%はMITCに変換し、
 気中へ揮散し活性炭にトラップされた。

表2 土壌代謝物(放射活性)の分布

処理量に対する割合(%)

生成物	代謝条件	好気性										
	経過(日)	0	1	2	3	7	14	21	30	60	92	127
水抽出画分		72.87	3.43	2.43	2.41	2.84	2.24	1.66	1.62	0.86	0.27	0.31
水抽出残渣		6.80	5.30	5.56	6.13	4.54	2.49	2.31	2.11	1.86	1.62	1.58
CO ₂ ¹⁾		<0.01	0.86	0.77	0.44	3.84	4.78	6.61	7.53	8.66	8.36	8.66
MITC ²⁾		<0.01	82.98	85.32	81.43	80.64	76.76	78.59	77.82	78.82	79.45	79.46
合計		79.67	92.71	94.34	90.50	91.91	86.27	89.17	89.09	90.21	89.68	90.03

1) CO₂: KOH水にトラップされた量

2) MITC: 活性炭トラップ (セルロス抽出筒に活性炭を詰めて調整したもの) に捕集されたものでHPLCで同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラリス(株)にある。

各生成物の濃度推移を表3に示す。

表 3 水抽出区分中の生成物

経過日数	生成物 ppm (処理量に対する割合**) [略号]
1	
2	
3	
7	
14	
21	
30	
60	

*: 推定生成物 nd: 検知されず

まとめ

土壌中に処理されたカーバムナトリウム塩は半減期23分で急速に分解し、ほぼ定量的にMITCを生成し気中へ揮散した。処理量の8.7%が土壌中に存在した(1日後)が、経時的に減少しCO₂へ分解した。

2) ^{14}C 標識カーバムナトリウム塩を用いた嫌気性土壌代謝試験



試験機関

試験報告書 1987年

供試製剤：Vapam (カーバムナトリウム塩を33.4%含有する水溶液)

供試標識化合物： ^{14}C -カーバムナトリウム塩

*：標識位置

供試土壌：米国ワシントン州コロンビア川流域の表層土より採取した下記性質の砂土

土壌水分 (飽和水分の 1/2)	pH	CEC meq/100g	比重	有機物 含量	土性 (%)		
					砂	シルト	粘土
15%	7.9	9.1	1.46	0.6%	87.8	8.8	3.4

試験方法：

好気性土壌代謝試験と同じ方法を用いた。風乾土壌150gを容器に入れ100g土壌あたり2.6grの水を加えて好気条件下28℃で1週間馴化した。薬剤処理の1日前に更に水を添加して圃場容水量の75%に調整した。カーバムナトリウム塩を添加処理後の23分後(好気条件の半減期にあたる)に容器頂より100mLの水を加え湛水状態とした。また試験容器内を嫌気性にするため開放口は酸素に変えて窒素気流に繋いだ。カーバムナトリウム塩は乾土当り131ppm濃度で処理し28℃で暗所でインキュベーションした。濃度設定は慣行施用量が圃場土壌20cmに分布した場合の理論濃度122ppmを参考にした。

試験期間は60日間で、その他の生成物回収分析は好気性土壌代謝試験と同じで経時的に活性炭トラップ、KOHトラップ及び土壌を採取して抽出し分析・定量した。

分析方法・生成物の同定：先記の好気性土壌代謝試験と同じ方法で行った。

培養条件ではすでに湛水状態であるので、単離分析操作より以降での水抽出区分は水溶液相(原文ではFlood Waterと記載)と称した。

試験結果：

嫌気条件下でも速やかな分解が認められた。放射活性 ^{14}C の消長及び生成物の推移を図1に示した。

処理1日後で投与量の61.2%が、60日後までに67~70%がMITCとして捕捉された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

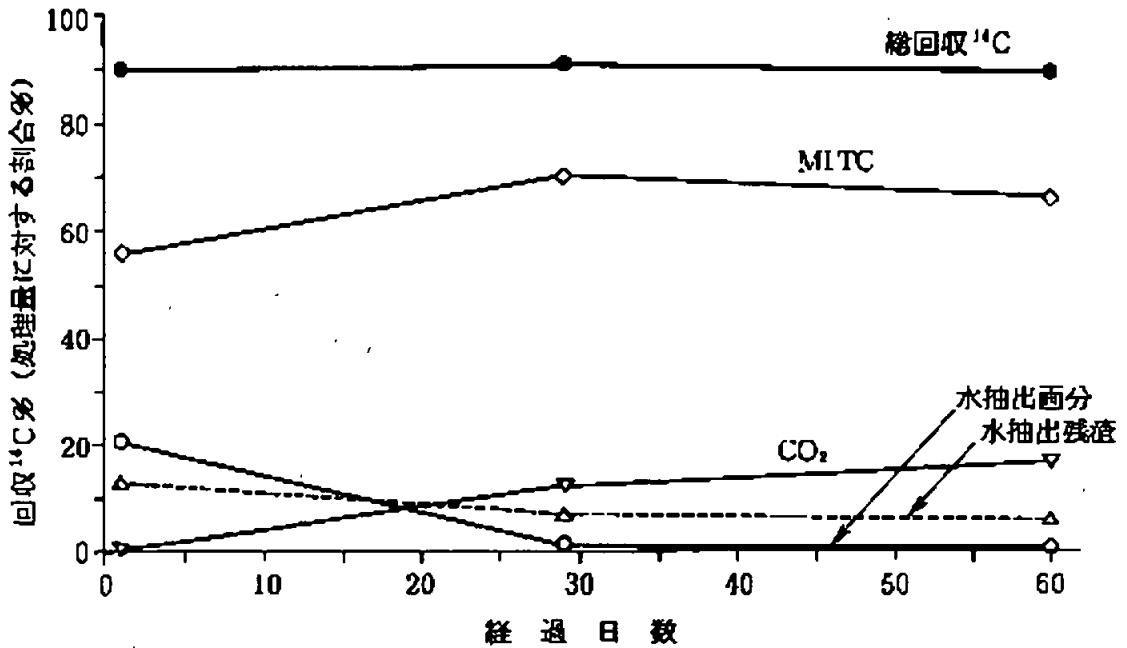


図1 カーバムナトリウム塩土壌処理後の総回収¹⁴Cの消長と代謝物の推移(嫌気条件下)

表1 土壌代謝物(放射活性)の分布

生成物	代謝条件 経過(日)	嫌気性		
		1	29	60
水溶液相		20.56	1.16	0.69
水抽出残渣		12.96	7.05	5.91
CO ₂		0.28	12.20	16.58
MITC		55.85	70.14	66.10
その他*		0.23	0.21	0.24
合計		89.81	90.54	89.25

数値は 処理量に対する割合(%), *:Thimble(抽出用活性炭容器筒)

水溶液相の生成物及び消長は好気性条件下代謝と同様であり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラトリス(株)にある。

表 2. 水溶液相 (Flood Water) 中の生成物

経過日数	
1	
29	
60	

*: 推定生成物 nd:検出されず。

** : 報告書の表Ⅲ、Ⅳの数値より申請者が算出した。

処理量に対する割合% = 水溶液相総放射活性 (%) × (生成物ppm / 水溶液相総放射活性ppm)

		1日後	29日後
土壌結合残留物 (soil-bound residues)		14.5%(100)	6.6%(100)
抽出		1.53(10.51)	0.36(4.83)
		3.56(24.53)	0.34(5.16)
		5.45(37.55)	0.41(6.24)

% : 処理14C に対する回収割合. (): 土壌結合残留物 からの抽出割合

まとめ

土壌中に処理されたカーバムナトリウム塩は好気条件下と同じく、半減期23分で急速に分解した。主生成物はMITCであり、大部分は気中へ揮散した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラトリス(株)にある。

嫌気条件でも分解経路は好気条件下と同様な以下と推定した。

3) カーバムナトリウム塩の土壤吸着係数

(資料42)

試験機関

報告書作成年 1992年

供試化合物：一般名 MITC 化学名 メチルイソチオシアネート

被験物質選択理由：親化合物であるカーバムナトリウム塩ではなく代謝物メチルイソチオシアネート

(MITC) にした理由は、土壤吸着係数測定条件下で本化合物は速やかにかつ定量的にMITCに変換するため本化合物の吸着係数測定は困難であること。また実使用場面の土壤に処理された後は速やかにMITCに変換しこれが活性本体でありMITCを被験物質とした。

試験条件

土壤中に所定量(0.035~706ppm)のカーバムナトリウム塩を添加し

酢酸エチルを加え2時間攪拌後に分離抽出しGCでMITCを定量し

①カーバム 添加量ppm	②MITC測 定値ppm	回収率(%)	平均回収率:93%(n=15) 回収率=(②×1.767)/① ×100
706	415	104	
202	117	102	
10	5.2	92	
1.77	0.92	92	
0.035	0.01	96	

Stauffer Chem.Co.,Jan.22,1986(H14.7.16 提出資料)

供試土壤：次の4種類を用いた。

項目	I	II	III	IV
土壤群名	灰色低地土	褐色火山灰土	多湿黒ボク土	多湿黒ボク土
採取場所	富山	牛久	上川	栃木
土性	SL	LiC	LiC	CL
砂 %	84.5	33.9	29.5	42.2
シルト%	10.5	32.7	35.9	35.3
粘土%	5.0	33.4	34.6	22.5
有機炭素含有	0.40	2.39	5.81	9.27
pH H ₂ O	6.8	7.0	5.6	6.4
水分量 %	3.36	19.0	19.6	27.8

試験方法：所定量の土壤を三角フラスコにはかりとり、乾土比5倍量の水(10mM-CaCl₂含有)を加え懸濁する。測定方法と吸着平衡時間は予備試験より下記の様に決定した。

測定方法

三角フラスコに土壌(乾土)6gを秤取り 3.75 μg/mLのMITC水溶液5mL、0.3M CaCl₂溶液1mLと水(乾土の5倍量)を添加した(初期濃度0.625 μg/mL)。土壌は4地区(2種)を供試し 25°Cで1,3,5,7,10,16,24時間振とうし、水層を分離しMITC濃度分析した。濃度変化量= $(C_n - C_{n-1}) / C_{n-1} \times 100$ が10%以下になったときを平衡と見なしこれを吸着平衡時間とし、本試験での振とう時間とした。n:濃度測定回数

測定結果

振とう時間(h)	供試土壌			
	富山	牛久	上川	栃木
0	6.25	6.25	6.25	6.25
1	5.41	5.22	3.75	3.73
3	5.57	5.23	4.12	3.95
5	6.04	5.39	4.22	3.46
7	5.73	5	4.18	3.31
10	5.96	4.98	3.9	3.29
16	5.18	4.46	3.68	2.82
24	5.63	4.3	3.52	1.98

数値: MITC濃度 × 10 μg/mL

平衡時間

以上の結果に基づいて 振とう時間は 16時間とした。

本試験は MITCを水中濃度が0.625, 1.25, 2.5, 5 μg/mlとなる様添加した後、25°C暗条件下で16時間振とう攪拌後、遠心分離で土壌層と水層を分離し、上澄液を採取しろ過後、MITC分析をおこなう。

初期濃度との差を土壌吸着量とし、フロントリヒの吸着等温式よりK_dをもとめた。

分析方法: 高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

試験結果: K_F^{abs} および K_F^{abs oc}

土壌	1/n ¹⁾	K _F ^{abs 1)}	r ¹⁾	OC% ²⁾	K _F ^{abs oc 3)}
I	0.941	0.63	0.941	0.40	158
II	0.849	1.28	0.977	2.39	53.6
III	0.865	2.66	0.982	5.81	45.8
IV	0.612	4.68	0.994	9.27	50.5

- 1) Freundlichの吸着等温式による定数と相関係数
- 2) 土壌の有機炭素含有率
- 3) K_F^{abs}を各土壌のoc%で割り求めた有機炭素吸着係数

K_F^{abs oc}

$$K_{F}^{abs oc} = 45.4 (a=0.296 \quad r=0.993)$$

注) K_F^{abs} 値とoc%の一次相関をとり、その勾配をK_F^{abs oc}とした。aは切片、rは相関係数

(4) カーバムナトリウム塩の加水分解試験

資料43

試験機関

報告書作成年 1985年

○試験化合物 及び 純度： 純品

○試験方法：

カーバムナトリウム塩(33%相当液剤)を所定の濃度(100~120ppm)になるように加え、クラークルス緩衝溶液(0.05M濃度)を使用して各 pH に調整し、40~60本の試験管にいれ恒温槽で設定温度・暗条件下で保存し、継時的に各2本の試験管を取り出して、直ちに溶媒で抽出し濃度を測定した。

試験条件は下記の通りである。

pH	5.0	7.0	9.0
温度・時間	25°C・50hr	25°C・217hr	25°C・120hr
	40°C・9hr	40°C・74hr	40°C・74hr

分析方法：

0.1から2.5mgのカーバムナトリウム塩を含むサンプルを25mlのフラスコに採取し、20mlのイオン交換水で希釈する。さらに1mlの塩化銅-酢酸溶液を加え標線までイオン交換水を加えよく混合する。吸光光度計で420nmの吸光度を測定し、作成してある検量線から濃度を得た。

この測定値から最小自乗法を用いて加水分解の半減期を計算した。

○試験結果：

下記表の濃度変化よりカーバムナトリウム塩の加水分解半減期は次のように推察した。

温度	pH	半減期
25°C	5.0	23.8時間
25	7.0	180.0
25	9.0	45.6
40	5.0	7.8
40	7.0	27.4
40	9.0	19.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

pH	温度(°C)	経過時間 (hr)	Metam- sodium 濃度 (ppm)	初期濃度比 (%)
5.0	25	0	120	100
		6.5	113	94
		2.4	65	54
		30.5	55	46
		47.5	30	25
		5.0	30	25
7.0	25	0	100	100
		2.4	90	90
		30.5	87	87
		5.0	75	75
		7.4	75	75
		9.5	73	73
		12.0	65	65
		14.4	65	65
		16.8	63	63
		21.7	35	35
9.0	25	0	115	100
		2.4	93	81
		30.5	85	74
		5.0	73	63
		7.4	38	33
		9.5	30	26
5.0	40	12.0	20	17
		0	115	100
		1	105	91
		2	95	83
		3	93	81
		4	83	72
		5	83	72
		6	80	70
		7	70	61
		8	63	55
		9	60	52
		10	60	52
		11.5	40	35
		12	33	29
		7.4	38	33
9.5	30	26		
12.0	20	17		
7.0	40	0	100	100
		2.4	75	75
		30.5	78	78
		5.0	33	33
		7.4	16	16
9.0	40	0	115	100
		2.4	50	43
		30.5	35	30
		52.5	30	26
		7.4	6	5

(n = 2)

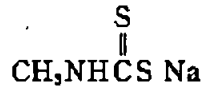
(5) カーバムナトリウム塩の水中光分解試験

資料44

試験機関

報告書作成年 1993年

供試化合物: カーバムナトリウム塩原体



供試水:

滅菌蒸留水; ミリキューシステムを用いて精製した純水をろ過滅菌フィルターし滅菌した。pH=6.2~6.7

河川水; 茨城県小貝川で採取(H5.3.30)した水をガラス繊維ろ紙とろ過滅菌フィルターを通過させて滅菌した。pH=7.3

試験方法:

カーバムナトリウム塩を蒸留水および河川水に溶解(溶解補助剤は使用していない)し、キセノン照射装置(島津製)を用いて照射し、経時的に取り出して、カーバムナトリウム塩およびMITCの濃度を測定し消長を求めた。試験濃度は40ppmとして、5mL容石英製供栓付試験管(光照射用)及び5mL容褐色供栓付試験管(暗所対照用)に分注し試験溶液とした。光照射はキセノン光照射装置(島津製作所サンテスタXF-180,UVガラスフィルター付き(このフィルターは290nm以下の波長をカットすることができる))を用いた。また試験溶液の配置はできるだけ同程度の照射が得られる範囲内に設定し、試験溶液の水温は20±1℃に設定した。

照射光の放射照度は300~400nm 波長域で40.2w/m²(光照度計実測値)であった。

分析方法:

カーバムナトリウム塩; 試験溶液の10μlを高速液体クロマトグラフに注入し、ピーク高さを測定し検量線により試験中の濃度を算出した。

MITC; 試験溶液を褐色試験管にとり塩化ナトリウムおよび酢酸エチルを加え、5分間振とう抽出し抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水後に酢酸エチル層を適量に希釈し、その2μlをガスクロマトグラフに注入し、検量線により試料中の濃度を算出した。

結果: 1)滅菌蒸留水での光分解

経過時間 (分)	光照射				暗所対照			
	濃度(ppm)			処理量割合(%)	濃度(ppm)			処理量割合(%)
	カーバムナトリウム塩	MITC*	合計濃度		カーバムナトリウム塩	MITC*	合計濃度	
0	40	0.4	40	100	40			100
15	33	3.2	36	90.0	40	0.5	41	103
30	14	9.5	24	60.0	40	0.5	41	103
45	4	15.2	19	47.5	40	0.5	41	103
60	<4	15.2	15	37.5	40	0.7	41	103
120	<4	15.6	16	40.0	40	0.7	41	103
240	<4	14.5	15	37.5	38	1.4	39	97.5

カーバムの検出限界=4ppm

*カーバムナトリウム塩に換算した濃度

**数値はカーバムナトリウム塩の検出限界に合わせた。

2)河川水中での光分解

経過時間 (分)	光照射				暗所対照			
	濃度(ppm)			処理量割合(%)	濃度(ppm)			処理量割合(%)
	カーバムナトリウム塩	MITC*	合計濃度		カーバムナトリウム塩	MITC*	合計濃度	
0	40	0.5	41	100	40			100
15	26	5.7	32	78.0	40	0.7	41	100
30	8	11.7	20	48.9	40	1.1	41	100
45	4	14	18	43.9	40	1.2	41	100
60	<4	14.7	15	36.5	40	1.4	41	100
120	<4	15.4	15	36.5	38	2.3	40	97.5
240	<4	17	17	41.5	31	5.3	36	87.8

カーバムの検出限界=4ppm

*カーバムナトリウム塩に換算した濃度

**数値はカーバムナトリウム塩の検出限界に合わせた。

キセノン光照射下では、カーバムナトリウム塩の減少にともないMITCが生成し、蒸留水では120分後に最高濃度の8.8ppm(カーバムナトリウム塩換算15.6ppm, 生成率40%), 河川水では240分後に最高濃度9.6ppm(カーバムナトリウム塩換算17.0ppm, 生成率41.5%)に達した。暗所では、カーバムナトリウム塩は安定で、240分後でも蒸留水で95%, 河川水で77.5%が残存し、MITCの生成量もその減衰に応じたわずかな量であった。

半減期は一次反応速度とみなし、 $T_{1/2}=0.693/k$ K 値=0.0518 (蒸留水), 0.0539 (河川水)より算出した。

本剤の光分解半減期は以下の通りである。

	キセノン光照射下	暗所対照
滅菌蒸留水	13.4分	240分以上
河川水	12.9分	240分以上

この値の東京春期(北緯35度)に換算した半減期は、

滅菌蒸留水=69.3分、河川水=66.7分である(H24.3.9 試験機関換算値)。

(6) カーバムナトリウム塩の加水分解 及び光分解の分解生成物

(資料 45)

試験機関

報告書作成年 1985 年

供試標識化合物 : ^{14}C カーバムナトリウム塩

(*:標識位置)

(1) 加水分解生成物

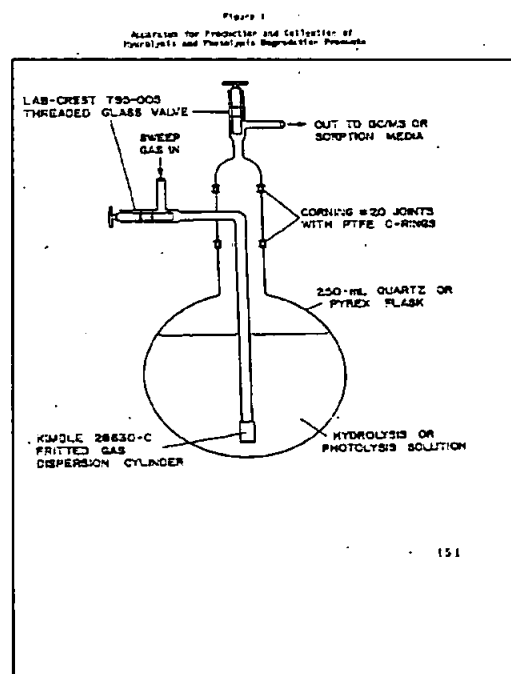
試験方法 : 供試カーバムナトリウム塩は標識化合物を非標識化合物の両方を使用した。標識化合物は水溶液条件で合成し更に非標識化合物 30%水溶液で 20 倍に希釈した溶液 (比放射能 : 0.129mCi/mM) を使用した。pH5~9 下での加水分解速度 (25、40°C) の知見より pH=5, 40°C を分解条件とし親化合物の 95%以上が分解する反応時間 18~40hr を設定した。試験は potassium hydrogen phthalate/sodium hydroxide 緩衝液を用い初期濃度 50~250mg/L 範囲内で反応容器 (右図のガス送出入管付容器) を用いて暗条件下で放置した。

試験は分解物を明らかにするため、気相生成物、固体硫黄及び水溶液中の生成物をそれぞれ分析する為 3 つの試験をそれぞれ単独に実施した。

分析方法 : 気相生成物は不活性ガスで反応容器外へ搬出しトラップ溶媒を GC で分析定量した。

固体硫黄は析出物を分離し燃焼/イオンクロマトで分析した。反応水溶液は抽出溶媒 (メルクロライト[®]、クロロホルム) で抽出し有機溶媒相区分、水相区分に分け各区分を薄層 TLC Plate で分離し TLC autoradiography で定量した。

分解物の同定は NMR, GC/MS 及び標準化合物との Rf 値比較等で行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハクマン・ラボラトリーズ(株)にある。

試験結果：

pH=5, 40℃、暗条件での加水分解生成物は下記の通りであった。

抽出画分の放射活性

抽出画分	比率 (%)	生成物 (%)
有機溶媒相区分		
水相区分		
合計		

分解生成物

化合物 [略号]	比率 (mol%)

GC 又は ion chromatography での分析結果。

分解の考察

以上の分解生成物よりカーバムナトリウム塩の加水分解ルートを下記の様に推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

(2) 光分解生成物

試験方法：加水分解に使用したと同じ反応容器（上記図参照）を用い同様な手順で

実施した。但し試験条件は水溶液中で pH=7.0 で 25℃ の条件とし、光照射はキセノン光源で光強度は 1840 μ Watt/cm² で 6～16 時間照射した。

事前の試験よりこの光照射条件では 16 時間後の分解率は 95% である。

分析方法：生成物分析は上記加水分解と同様の分析操作で 分析定量は同様に NMR, GC/MS, TLC -autoradiography などを行った。

試験結果：

pH=7, 25℃、光照射条件下での光分解生成物は下記の通りであった。

抽出画分の放射活性

抽出画分	比率 (%)	生成物(%)

分解生成物

化合物	比率 (mol%)

GC 又は ion chromatography での分析結果。

以上の分解生成物よりカーバムナトリウム塩の加水分解ルートを下記の様に推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラホラトリス(株)にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハクマン・ラボラトリーズ(株)にある。

5. 代謝のまとめ

カーバムナトリウム塩の哺乳動物、植物及び土壌における代謝・分解の経路は別図に要約した。

(1) 哺乳動物における代謝

哺乳動物としてラットを用い、これに¹⁴Cで標識したカーバムナトリウム塩を経口投与して代謝と残留性を調べた結果、¹⁴C-カーバムナトリウム塩はラット体内に速やかによく吸収された後、直ちにそして徹底的に分解され、大部分が尿及び呼気中に速やかに排泄された。吸収された¹⁴C体は胃、甲状腺、膀胱、肝臓、腎臓、血球等に分布したが、経時とともに急速に消失し、臓器・組織への残留は少なかった。

(2) 植物における代謝

対象として適用作物のうち根菜および葉菜類の代表としてだいこんを、果菜類の代表としてトマトを選んだ。更にはくさいについても実施した。¹⁴C標識カーバムナトリウム塩を播種前土壌混和处理した土壌に播種(だいこん)または移植(トマト、はくさい)して栽培し、だいこんは播種1~1.5カ月後に、トマトは移植2~2.5カ月後に、はくさいは2カ月後に収穫して分析を行い、代謝と残留性を調べた。

だいこんにおいては、ごく少量の放射能が処理土壌からだいこんに取り込まれ、収穫時点(土壌処理80日後)に根部にはカーバムナトリウム塩及びMITC換算でそれぞれ0.22mg/kg(植物体)及び0.10mg/kg(植物体)、葉部にはそれぞれ0.59mg/kg(植物体)及び0.26mg/kg(植物体)が検出された。

、移行率を求めたところ、約0.01%が植物の可食部組織に取り込まれたことがわかった。

トマトにおいては、ごく少量の放射能が処理土壌からトマトに取り込まれ

はくさいにおいて、ごく少量の放射能が処理土壌からはくさいに取り込まれ

(3) 土壌中での代謝・分解

放射性揮発性物質を効率よく回収できるように開発したシステムを用い、好気性及び嫌気性条件下において土壌中における¹⁴C-カーバムナトリウム塩の代謝・分解を調べた。

カーバムナトリウム塩は両条件下において速やかに分解され、その半減期はいずれも23分(28℃)であった。好気性及び嫌気性条件下とも速やかに大部分がMITCに分解し、気相へ移行した。

(4) 加水分解・光分解

約100ppm濃度でpH=5~9、25℃、40℃での加水分解は半減期は180hr(7.5日)以下であったが、酸性側で分解はより速くなった。水中光分解は半減期は1時間程度であり自然水と純水で差はなかった。

以上の結果から、カーバムナトリウム塩はMITCを経て動物体内に速やかによく吸収された後、直ちに分解し、投与1日後までに大部分が尿及び呼気中に排泄され、臓器・組織への残留も少なく、また、植物体内及び土壌中においてもMITCを経て速やかに分解されている。

従ってカーバムナトリウム塩とその主要分解物(MITC)及びそれらの代謝物は動物・植物及び土壌において長期間残留する可能性は極めて少ないものと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハクマン・ラボラトリーズ(株)及び三菱商事(株)にある。

カーバムナトリウム塩の動物・植物・土壌環境 に於ける代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)及び三菱商事(株)にある。

カーバムナトリウム塩の代謝分解の概要

①動物代謝

代謝分解物	ラット(♂)100mg/kg					ラット(♀)100mg/kg				
	呼気	尿<8hr	尿<24hr	肝臓*	腎臓*	呼気	尿<8hr	尿<24hr	肝臓*	腎臓*
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	24.5	2.1	3.6	—	—	24.0	1.6	3.9	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	21.3	—	—	—	—	17.6	—	—	—	—
	—	1.4	1.5	7.7	45.0	—	1.2	1.5	14.7	43.1
	—	11.7	7.1	11.9	7.7	—	14.1	10.0	10.8	4.8
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	1.6	2.1	33.6	13.1	—	1.3	2.1	35.3	6.4
	—	1.0	1.6	12.7	16.2	—	1.0	1.7	15.3	12.7
	7.2	—	—	—	—	5.5	—	—	—	—
回収率(%)	53.1	—	33.8	65.9*	82.0*	47.1	—	38.1	76.1*	67.0*

②植物・土壌代謝

代謝分解物	植物*			土壌						
	だいこん トマト		はくさい	好気性条件				嫌気性条件		
	80日後	102日	104日	1日後	30日	60日	127日	1日後	29日	60日
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	83.3	77.9	78.8	79.5	63.1	70.2	66.2
	—	—	—	0.1	tr	—	—	0.2	tr	—
	—	—	—	0.5	0.3	0.1	—	0.5	tr	tr
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.7	1.1	3.7	0.2	—	0.1	—	0.8	0.2	0.5
	—	—	—	0.1	0.1	—	—	0.2	—	—
	57.4	52.9	56.5	2.4	1.1	0.6	0.3	11.8	0.9	0.2
	35.3	33.6	36	5.3	2.1	1.9	1.6	13.0	7.1	5.9
	—	—	—	0.9	7.5	8.7	8.7	0.3	12.2	16.5
回収率(%)	94.9	91.8	97.3	92.7	89.1	90.2	90.0	89.8	90.5	89.3

*: 植物体中の全放射能に対する割合(%)

—: 検出されず。空欄: 測定せず。Tr: 痕跡程度(<検出限界)

③加水分解・光分解

代謝分解物	加水分解				水中光分解				
	pH=5		pH=7		滅菌蒸留水		河川水		
	40℃ 40hr後	25℃ 31hr後	25℃ 120hr	25℃ 50hr	25℃ 16hr	20℃ 45分	20℃ 45分(暗)	20℃ 45分	20℃ 45分(暗)
	—	—	—	—	—	10	100	10	100
	42	—	46	65	26	37.5	3	33.9	3
	5	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	51	—	—	—	2	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	23	—	—	—	13	—	—	—	—
	8	—	—	—	57	—	—	—	—
	—	—	—	—	1	—	—	—	—
回収率(%)	129	—	—	—	99	47.5	103	43.9	103

—: 検出されず。空欄: 測定せず。Tr: 痕跡程度(<検出限界)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパッカマン・ラボラトリーズ(株)及び三菱商事(株)にある。

〔附〕 カーバムナトリウム塩の開発年表

年度	化合物 通称	特許	物理化学的 性質	魚介類に 及ぼす影響	農薬 防除量	適用農作物 (登録取得)	毒性	代謝	製造
以前		1954年特許							
1984年									
1985年	米国 より導入							加水分解	原体は 米国製造
1988年				ニジマス ブルーギル			遺伝子突然変異、DNA損傷誘発性		製剤地方 検討
1987年				コイ ミジンコ	タバコ		遺伝性、遺伝子突然変異、 染色体異常誘発性、 骨髄細胞染色体異常	土壌	製剤地方 検討
1988年								ラット だいこん トマト はくさい	
1989年		特許切れ	物化性試験						
1991年			ミツバチ	土着、だいこん、 にんじん、トマト きゅうり			亜急性(ラット、マウス) 急性経口・経皮・吸入、 眼刺激、皮膚刺激、薬理		
1992年			コイ ミジンコ	こんにゃく、だいこん、 ゴボウ、にんじん、トマト すいか、メロン			皮膚腐作	土壌	
1993年			コイ	だいこん、メロン、いちご いちご			皮膚腐作、亜急性(イヌ)、 慢性(イヌ)、繁殖性	水中光分解	
1994年					松笠樹木		慢性・発がん(ラット、マウス) 肝毒物代謝阻害試験値	ラット	原体輸入 開始
1995年				さといも、かんよ、 かぶ、ピーマン なす	すいか、メロン にんじん、ピーマン トマト、こんにゃく いちご、だいこん ゴボウ、たばこ				
1996年				はくさい、キャベツ きゅうり、ほうれんそう しょうが	かんよ、なす かぶ				
1997年							慢性性		
1998年									
1999年				だいこん、ねぎ みょうが	きゅうり、メロン いちご、ピーマン かんよ、しょうが トマト、ほうれんそう なす、こんにゃく かぶ、ゴボウ、 キャベツ、さといも				
2000年				ねぎ、にんじん かぼちゃ、赤皮りんどう いちご	ほうれんそう はくさい、キャベツ				
2001年				ねぎ、にんじん かぼちゃ、赤皮りんどう					
2002年				レタス、たまねぎ、トマト	きゅうり、にんじん ねぎ、かぼちゃ しょうが、みょうが はくさい、いちご だいこん、きく				
2003年					すいか ピーマン、しょうが とうがらし類 わけぎ、あさつき ミニトマト				
2004年				にら、メロン	レタス、寒天どう さやえんどう、しょうが トマト、ミニトマト				
2005年					メロン、しゃくやく(薬用) いちご、きく たまねぎ、にら ねぎ、ほうれんそう やし、しゃくやく				
2006年					ばれいしょ、ブロッコリー	青箱型レタス、 トルコキキョウ、ゆり みょうが、たばこ			
2008年					やまのいも	メロン、ブロッコリー カーネーション、 たまねぎ			
2009年						やまのいも、にんにく			
2010年						こんにゃく、ピーマン やまのいも、ねぎ			
2011年～					チンゲンサイ、みずな	チンゲンサイ、みずな			