

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>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代 1	動物体内運命 (吸収、排泄、代謝)	ラット 雌 低用量 2 匹 高用量 1 匹	低用量群：2.5mg/kg 高用量群：25mg/kg 単回経口投与	低用量群において、投与されたカバゲルは速やかに吸収された後、48 時間以内に投与量の約 93%が排泄された。 主排泄経路は尿中であり、糞中排泄は僅か 2%であった。糞中の放射能は、その大部分が抱合体あるいは非抽出性であったことから、一度吸収されたものが、代謝を受け胆汁排泄によって再び消化管へ排泄されたものと考えられた。 高用量群においても同様であり吸排泄は速やかであった。但し、糞中排泄の割合は低用量群よりも高く、約 18%であった。		代-11
代 2 [GLP]	動物体内運命 (吸収、排泄、分布、代謝)	ラット 1 群雌雄 各 5 匹	低用量群：1mg/kg 高用量群：50mg/kg 低用量単回経口投与 低用量単回静脈内投与 低用量反復経口投与 高用量単回経口投与	低用量群において、経口投与と静脈内投与群で経時的な排泄量の変化がほぼ同様であったことから、投与されたカバゲルは急速に吸収されることが確認された。吸収されたカバゲルは 48 時間以内にほぼ体外に排泄された。反復投与においても同様の結果であった。 主排泄経路は尿中であり、糞中排泄はいずれも 10%程度であった。経口投与及び静脈内投与群において、糞中排泄割合に差が認められなかったことから、糞中放射能の大部分は胆汁排泄によるものと推察された。また雌雄で差は認められなかった。 高用量群においても吸排泄は速やかであった。但し、糞中排泄の割合が雄でやや高かった。 最終屠殺時 (投与 168 時間後) には各臓器・組織には放射能の残留は認められず、カーカスに僅かに認められたのみであった。		代-15

代 3 [GLP]	動物体内運命 (薬物動態)	ラット 1 群雄各 8 匹	経口投与：1.08mg/kg 8.45mg/kg 経皮投与：17.25mg/kg 102.95mg/kg 静脈内投与：0.80mg/kg 9.20mg/kg	経口投与された放射能は速やかに吸収された。血中濃度の T _{max} は僅か 15～30 分であった。減衰も速やかであり T _{1/2} は約 1 時間であった。経皮投与された放射能の吸収はやや緩慢であり、T _{max} は低用量で 4 時間、高用量で 12 時間であった。減衰も緩やかであり T _{1/2} は低用量で 5 時間、高用量で 12 時間であった。静脈内投与群では 5 分後には最高濃度に達しその後の減衰も速やかであり T _{1/2} は約 1 時間であった。 臓器・組織中の放射能は、概して血中濃度と同様の消長を示した。肝臓及び脂肪組織では経皮投与群を除いて血中に比べて高い濃度を示した。		代-22
代 4	動物体内運命	イヌ 1 群雌雄 各 1 匹	経口投与： 低用量群：2.5mg/kg 高用量群：25mg/kg 静脈内投与：1mg/kg 低用量単回経口投与 高用量単回経口投与 単回静脈内投与	経口投与の低用量群において、排泄は尿中と糞中でほぼ同等（各 30～40%）であった。静脈投与群において糞中への排泄が少なかったこと、また糞中への排泄が投与後 24 時間以内にされていることから、胆汁排泄は少なく、糞中放射能の多くは未吸収放射能であると推測された。また、雌雄による差は認められなかった。 高用量群においては、吸収が飽和しており投与放射能の半分程度は未吸収のまま糞中に排泄された。静脈内投与群においては、主排泄経路は尿中であり、胆汁排泄経由の糞中排泄は少なかった。		代-29
代 5	動物体内運命	泌乳牛 1 群雌 各 1 頭	157.5mg 経口投与群 472.5mg 経口投与群 1575mg 経口投与群 12 時間毎、28 日間連続投与	各投与群とも主排泄経路は尿中であつた。投与量が増えるにつれ、糞中排泄の割合が増加した。乳汁への移行は少なく、投与量に関わらず投与放射能の 0.2% 程度であつた。 最終投与 18 時間後の屠殺時、最も放射能濃度が高かつた臓器は腎臓であつた。他血中より高かつた臓器は、肝臓及び肺であつた。		代-35

代 6	植物体内運命	インゲン	1250ppm 溶液に、さやを浸漬処理	処理 16 日後、処理放射能の 80%以上が植物体内に取り込まれ、40%以上が処理されたさや中に存在した。	代-37
代 7	植物体内運命	インゲン	1250ppm 溶液を、葉面に点滴処理	処理 16 日後、処理放射能の約 25%が葉内に分布した。表面洗液中には 5%程度の放射能しか認められなかったため、処理放射能の約 70%は、何らかの原因で消失した。	代-39
代 8	植物体内運命	小麦 インゲン	小麦 1000ppm 溶液 50 μ l を葉面処理もしくは直接注入 インゲン 1000ppm 溶液 15 μ l を直接注入	小麦： 葉面処理された放射能の、処理 21 日後の葉面残存率は僅か 2.4%であった。しかし、植物体中の残存率が 50%程度であったことから、処理放射能の半分は何らかの原因で消失した。 インゲン： 水溶性もしくは非抽出性放射能の小麦との比較検討を行った。	代-41
代 9 [GLP]	植物体内運命	ラディッシュ	2mg/ml の溶液を 76ml 葉部に均一散布。	処理された放射能は、殆どが葉部に残存し、根部への移行はごく僅かであった。	代-45

代 10	植物体内運命	りんご	10 μ Ci 相当を果実表面に塗布	収穫 53~28 日前に果実表面に処理された放射能の 50~60%が収穫時に果肉に移行した。		代-51
代 11	土壌中運命	砂質 埴 壤 土 軽 埴 土 好 気 及 び 嫌 気 条 件 (軽 埴 土 を 除 く)	100g/ha 相当量を処理 試 験 温 度 : 室 温 及 び 15 $^{\circ}$ C (軽 埴 土 を 除 く)	好 気 条 件 : 室 温 条 件 下 に お い て , カ バ リ 別 は 速 や か に 分 解 し た 。 DT50 は 約 11~24 日 で あ っ た 。 15 $^{\circ}$ C に お い て も 初 期 分 解 は 速 や か で あり , DT50 は 約 13 日 で あ っ た 。 単 独 で 処 理 放 射 能 の 3% を 越 え る 分 解 物 は 認 め ら れ な か っ た 。 分 解 物 の 殆 ど が 極 性 物 質 で あ っ た 。		代-57
環 1 [GLP]	加水分解	pH5.7 及 び 9 の 緩 衝 液	設 定 濃 度 : 10.0ppm 試 験 温 度 : 25 $^{\circ}$ C	カバリ別は酸性条件下では安定であり、明確な分解は認められなかった。他の pH における DT50 は 12~13 日 (pH7)、3.33 時間 (pH9) であり、7 μ Ci 条件下では不安定であった。 主要分解物は		代-62
環 2 [GLP]	水中光分解	pH5 の 緩 衝 液	設 定 濃 度 : 10.0ppm 試 験 温 度 : 25 $^{\circ}$ C	カバリ別は光照射区において緩やかに分解した。北緯 35 $^{\circ}$ における春期太陽光換算での DT50 は 54.7 日であった。 主要分解物は		代-66
環 3 [GLP]	水中光分解	自然水	設 定 濃 度 : 1.0ppm 試 験 温 度 : 25 $^{\circ}$ C	カバリ別は光照射区において比較的速やかに分解した。北緯 35 $^{\circ}$ における春期太陽光換算での DT50 は 6.26 日であった。 主要分解物は		代-69
環 4	土壌吸着	非火山灰 : 3 土 壤 火 山 灰 : 1 土 壤	試 験 温 度 : 25 $^{\circ}$ C	土壌吸着係数 K_{foc} は 183~596 で あ っ た 。		代-73
参考 1						代-75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

参考 2						代-83
参考 3						代-89
参考 4						代-92
参考 5						代-95
参考 6						代-96

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

代謝物一覧

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	親化合物	NAC カルバリル		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおけるカルバリルの代謝

(資料 代1)

試験報告機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチル-N-メチルカーバメート

標識位置の設定根拠：

供試動物：SD系雌ラット(体重約300g) 2匹(2.5mg/kg投与)
1匹(25mg/kg投与)

試験方法：

投与：

2.5mg/kg投与群ラットには、 ^{14}C 標識カルバリルをコーン油に溶かしたものを強制経口投与した。一方、25mg/kg投与群ラットには、2%メチルセルロース水溶液に懸濁したものを同様に投与した。

試料採取：

投与後24時間毎に48時間まで、尿及び糞を採取した。また、ケージ洗浄液中の放射能は尿中放射能として扱った。

試料の放射能測定：

尿試料は凍結乾燥しメタノールで抽出した。抽出液を遠心分離し、上清の一部を分取し液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

糞試料はアセトニトリル：水(5:1)で抽出した。抽出液を遠心分離し、上清の一部を分取し液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。また、抽出残渣はサンプルマルチタイマーで燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を測定した。

代謝物の単離・同定：

尿試料は凍結乾燥し、メタノールで抽出した。遠心分離後、上清を濃縮し、ゲルラムクロマトグラフィーによる精製を行った。さらに、抱合体と非抱合体の分離のためTLC分析を行った。

糞試料はアセトニトリル：水(5:1)で抽出し、遠心分離後、上清を濃縮し、抱合体と非抱合体の分離のためTLC分析を行った。また、分離した抱合体は、酵素及び酸加水分解によって遊離し、二次元TLCで抱合代謝物を分離して同定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

試験結果：

吸収・排泄：

投与された放射能の主排泄経路は、低・高用量群ともに尿中であった。

投与放射能の尿中及び糞中排泄率は次のとおりであった。なお、ケージ洗浄液中の放射能は尿中排泄放射能とした。

投与量	試料	投与後経過時間		合計	総排泄放射能
		0～24	24～48		
2.5mg/kg(コーン油)	尿	74.1%	17.2%	91.3%	93.2%
	糞	1.8%	0.1%	1.9%	
25mg/kg(メチルセルロース)	尿	71.5%	0.6%	72.1%	90.6%
	糞	18.1%	0.4%	18.5%	

代謝：

①尿中代謝物

尿中の代謝物分布(尿中放射能に対する割合%)

	遊離代謝物			合計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

②糞中代謝物

糞中の代謝物分布（糞中放射能に対する割合％）

代 謝 物	投与群	
	2.5mg/kg	25mg/kg

③推定代謝経路

ラット体内においてカルバリルは以下の主要な2つの代謝経路を経て最終的に抱合化され、主に尿中に排泄された。

ラット体内におけるカルバリルの推定代謝経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

図1 ラット体内におけるカルバリルの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(2) ラットにおける代謝運命：吸収・分布・排泄・代謝

(資料 代2)

試験報告機関：

報告書作成年： [GLP]

供試標識化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチル-N-メチルカーバメート

供試非標識化合物：

標識位置の設定根拠：

供試動物：SD系ラット、一群雌雄各5匹、ただし予備試験では各2匹（体重65～206g）

試験方法：

投与：A群の投与液は、カルバリルを0.15Mリン酸緩衝液(pH 6.8)に懸濁させ調製した。他の群の投与液はカルバリルを1%メチルセルロースに懸濁させ調製した。C及びD群の投与液については、非標識カルバリルで放射能希釈したのち懸濁させた。また非標識投与液は、同様に1%メチルセルロースに懸濁させて調製した。

投与量の設定根拠：

試験群及び試料採取：

予備試験を含む5試験群を設けた。なおC群は、非標識カルバリルを低用量で14日間経口投与した後、カルバリルを単回経口投与した。

予備試験において呼気への放射能の排泄が認められなかったことから、本試験では呼気の採取は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与回数	動物数	試料採取
予備	1	単回経口	雌雄各2匹	尿、糞、呼気： 投与後12、24時間、以降24時間毎に168時間まで採取。
A	1	単回静脈内	雌雄各5匹	尿、糞： 投与後6、12、24時間、以降24時間毎に168時間まで採取。
B	1	単回経口	雌雄各5匹	
C	1	反復経口	雌雄各5匹	投与168時間後に供試動物を屠殺し、臓器、組織試料を採取。
D	50	単回経口	雌雄各5匹	

試料の放射能測定：

尿及びケージ洗浄液は液体シンチレーションカウンターにより直接放射能を測定した。臓器、組織、糞等の固体試料及び血液は、必要に応じてホモジナイザーで磨砕均質化したのちサンプラキタイザーで燃焼し、発生した¹⁴CO₂の放射能を測定した。

代謝物の単離及び同定：

結果：

予備試験：

本試験：

①排泄

予備試験結果より、呼気中への放射能の排泄が認められなかったことから、本試験においては呼気中放射能の測定は行わなかった。

投与された放射能の主排泄経路は投与経路、投与量、性別に関係なく尿中排泄であった。

投与放射能の尿中及び糞中排泄率（168時間後）は、次のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

投与群	尿中排泄		糞中排泄	
	雄	雌	雄	雌
低用量単回静脈内 (A)	85.7%	83.3%	10.2%	8.71%
低用量単回経口 (B)	88.1%	81.8%	9.06%	8.40%
低用量反復経口 (C)	92.0%	85.0%	8.57%	7.68%
高用量単回経口 (D)	77.6%	81.2%	12.5%	6.98%

以上の通り排泄割合についても投与経路、投与量、性別による差はほとんど認められなかった。

また静脈内投与群で認められた糞中排泄放射能は、胆汁排泄により消化管へ排泄されたものであると考えられる。

なお、反復投与の結果、動物体内に残存した放射能は投与放射能の僅か0.2%程度でありかつ単回投与群とほぼ同様であったことから、動物体内での蓄積は起こらないものと考えられる。

投与放射能の経時的排泄パターンを表1-1~2に示した。

表1-1 投与放射能の経時的排泄割合／単回投与群

	時間	尿		糞		ケージ洗液		動物体		合計*	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
A群 低用量 単回 静脈 内	0~6	55.5	48.5	0.8	0.0					56.3	48.5
	0~12	79.2	75.2	7.0	5.2					86.2	80.4
	0~24	84.0	80.9	9.3	7.9	2.9	4.5			93.3	88.8
	0~48	85.2	82.4	10.0	8.4					95.2	90.8
	0~72	85.4	82.8	10.0	8.5					95.4	91.3
	0~96	85.5	83.0	10.1	8.6					95.6	91.6
	0~120	85.6	83.1	10.1	8.6					95.7	91.7
	0~144	85.6	83.2	10.2	8.7					95.8	91.9
	0~168	85.7	83.3	10.2	8.7	3.6	5.3	0.14	0.36	99.6	97.7
B群 低用量 単回 経口	0~6	49.6	48.1	0.0	0.0					49.6	48.1
	0~12	79.3	71.7	4.9	3.9					84.2	75.6
	0~24	86.9	79.6	8.6	7.8	3.5	9.0			95.5	87.4
	0~48	87.7	81.3	9.0	8.2					96.7	89.5
	0~72	87.9	81.5	9.0	8.3					96.9	89.8
	0~96	87.9	81.6	9.0	8.3					96.9	89.9
	0~120	88.0	81.7	9.1	8.4					97.1	90.1
	0~144	88.0	81.8	9.1	8.4					97.1	90.2
	0~168	88.1	81.9	9.1	8.4	4.0	9.7	0.10	0.24	101.3	100.2
D群 高用量 単回 経口	0~6	19.3	12.5	0.0	0.1					19.3	12.6
	0~12	42.2	33.9	1.3	0.2					43.5	34.1
	0~24	68.4	64.4	9.2	2.1	5.8	6.5			77.6	66.5
	0~48	76.0	78.6	12.0	6.1					88.0	84.7
	0~72	76.7	80.3	12.3	6.7					89.0	87.0
	0~96	77.0	80.7	12.4	6.8					89.4	87.5
	0~120	77.3	80.9	12.4	6.9					89.7	87.8
	0~144	77.5	81.1	12.5	7.0					90.0	88.1
	0~168	77.6	81.2	12.5	7.0	6.8	7.0	0.61	0.91	97.5	96.1

*: 0~168のみ全ての項目の合計値

表1-2 投与放射能の経時的排泄割合／反復投与群

	時間	尿		糞		ケージ洗液		動物体		合計*	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C群 低用量 反復 経口	0～6	51.5	53.4	0.0	0.1					51.5	53.5
	0～12	83.3	75.0	4.4	3.0					87.7	78.0
	0～24	90.9	83.1	8.0	7.0	2.5	9.6			98.9	90.1
	0～48	91.7	84.4	8.5	7.5					100.2	91.9
	0～72	91.8	84.6	8.5	7.6					100.3	92.2
	0～96	91.9	84.7	8.6	7.6					100.5	92.3
	0～120	91.9	84.8	8.6	7.6					100.5	92.4
	0～144	91.9	84.9	8.7	7.7					100.6	92.6
	0～168	92.0	84.9	8.7	7.7	3.0	10.0	0.15	0.22	103.8	102.8

*：0～168のみ全ての項目の合計値

②吸収

低用量群において、静脈内及び経口投与で糞中の放射能に差が無かったことから、経口投与群の糞中放射能は一度消化管から吸収されたものが胆汁排泄によって再び消化管へと排泄されたものと考えられる。したがって低用量群においては投与放射能が全て（雄：101.3%、雌：100.2%）吸収されたものと考えられる。

③臓器・組織内分布

試験終了時（投与168時間後）に全ての供試動物を屠殺し、各臓器、組織の残存放射能を測定した。

全ての処理群で、試験終了時まで投与放射能が排泄されており、動物体内に残存した放射能は極めて低かった。最大でも高用量群の雌で投与放射能の0.91%（平均値）と1%未満であり、低用量群では0.2～0.4%であった。

臓器・組織中の放射能としては、肝臓及び血液に少量の放射能が認められた個体があったものの、体内残存放射能の大部分はカーカスに存在した。

臓器及び組織内の放射能分布を表2-1～2にまとめた。

表2-1 臓器・組織内分布（投与放射能に対する割合%）

	低用量単回 静脈内		低用量単回 経口		低用量反復 経口		高用量単回 経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
大腿骨	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01	ND	<0.01	ND	ND	ND	<0.01
脂肪(腹部)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大腿筋	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
睪丸	<0.01		ND		ND		<0.01	
子宮		ND		ND		ND		<0.01
卵巣		ND		ND		ND		ND
カーカス	0.13	0.34	0.10	0.23	0.15	0.21	0.60	0.90
合計	0.15	0.36	0.10	0.24	0.15	0.21	0.60	0.91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表2-2 臓器・組織内分布（放射能濃度ppm）

	低用量単回 静脈内		低用量単回 経口		低用量反復 経口		高用量単回 経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.002	0.003	0.002	0.003	0.002	0.003	0.103	0.170
大腿骨	<0.001	<0.001	ND	<0.001	<0.001	<0.001	0.011	0.029
脳	<0.001	<0.001	ND	<0.001	ND	ND	ND	0.002
脂肪(腹部)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.008
心臓	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.030	0.048
腎臓	0.003	0.006	0.002	0.004	0.004	0.005	0.188	0.333
肝臓	0.002	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.043	0.051
肺	0.001	0.001	ND	<0.001	<0.001	<0.001	0.029	0.055
大腿筋	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.012
膵臓	0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.024	0.052
睪丸	<0.001	ND	ND	ND	ND	ND	0.004	ND
子宮	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.021
卵巣	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
カーカス	<0.001	0.003	<0.001	0.003	0.001	0.003	0.264	0.436
合計	0.14	0.36	0.10	0.24	0.15	0.22	0.61	0.91

ND：検出せず

(4) 代謝物のプロフィール：

二次元TLC及びHPLCを用い、各群の雌雄の尿及び糞中の代謝物を比較検討したところ、カガリの代謝に投与経路、雌雄及び用量による差は認められなかったため、高用量単回経口投与群（D群）の雄の0～48時間尿試料（投与放射能の76.1%）を代表試料とし2つのスキームにより尿中代謝物のプロフィールを調べた。結果を表3に示した。

表3 高用量単回経口投与群（雄）の尿中放射能

	処理放射能に対する割合 (%)		
	遊離代謝物		合計
カルバリル [A]			
合計			

*:

**:

以上のとおり、ラットに静脈内投与された カバリルは尿を介して急速に排泄され、また経口投与された カバリルは速やかに、ほとんど完全に吸収されたのち同様に尿中に排泄された。投与後168時間における組織内残留量はわずかであった。

カバリルはラットの体内できわめて多くの化合物に代謝された。

には投与量の10%以上を占める代謝物は認められなかった。

図1にラットにおける推定代謝経路を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

図1 ラット体内におけるカルバリルの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(3) ラットにおける薬物動態

(資料 代3)

試験報告機関：

報告書作成年： [GLP]

供試標識化合物：

構造式：

化学名； 1-ナフチル-N-メチルカーバメート

供試非標識化合物：

標識位置の設定根拠：

供試動物：SDラット、一群雄各8匹

試験方法：

投与；単回経口投与群は、0.5%メチルセルロース及び1.0%Tween80を含む水溶液に、カルバリルを懸濁させ、低用量群（A群）については1.08mg/kg、高用量群（B群）については8.45mg/kgの容量で強制経口投与した。

単回経皮投与群については、カルバリルの50%アセトン溶液をバンドエイドの表面に塗布したものを、剃毛した背部に貼り付けた。低用量群（C群）は17.25mg/kg、高用量群（D群）は102.95mg/kgの容量であった。

また、単回静脈内投与群は、PEG200に懸濁したカルバリルを、低用量群（E群）については0.80mg/kg、高用量群（F群）については9.20mg/kgの容量で投与した。

投与量の設定根拠：

試験群及び試料採取：

単回経口投与群、単回経皮投与群及び単回静脈内投与群を設定し、各群毎に低用量及び高用量群を設けた。

試料採取は表1のとおり実施した。また、反復投与群についてはB～E各群の予備群を最終投与翌日に屠殺し、病理組織検査及び生化学検査に供した。

表1 各投与群の試料採取

試験群	投与量	投与回数	動物数	試料採取
A	経口： 1.08mg/kg	単回	雄8匹	投与後0.25、0.5、1、2、4、6、12、24時間後に屠殺し、血液及び脳を採取した。
B	経口： 8.45mg/kg			投与後0.25、0.5、1、2、4、6、12、24時間後に屠殺し、血液、脳、肝臓及び脂肪を採取した。
C	経皮： 17.25mg/kg			投与後0.25、0.5、1、2、4、6、12、24時間後に屠殺し、血液及び脳を採取した。
D	経皮： 102.95mg/kg			投与後0.25、0.5、1、2、4、6、12、24時間後に屠殺し、血液、脳、肝臓及び脂肪を採取した。
E	静脈内： 0.80mg/kg			投与後0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4、8時間後に屠殺し、血液及び脳を採取した。
F	静脈内： 9.20mg/kg			投与後0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4、8時間後に屠殺し、血液、脳、肝臓及び脂肪を採取した。

試料の放射能測定：

血液試料は液体シンチレーションカウンターにより直接放射能を測定した。臓器・組織試料はサンプルキタガイ-で燃焼し、発生した¹⁴C¹⁴O₂の放射能を測定した。

代謝物の同定及び定量：

高用量群の試料は、アセトリル：水（9：1，v/v）と共に磨砕抽出した後、遠心分離し、上清を分取した。アセトリルを減圧濃縮し、残渣をアセトリル：水（7：3，v/v）で溶解しLC/MSにて同定を行った。

結果：

①血中放射能濃度推移

経口投与された放射能の吸収は速やかであり、投与後短時間で血中濃度の上昇が認められた。また、減衰も速やかであった。

経皮投与群では吸収に時間がかかり、Tmaxは経口投与群と比較し顕著に遅延した。吸収速度が遅いため、T1/2も同様に遅延した。

また静脈内投与群においては、投与5分後にはTmaxを向かえ、経口投与群と同様減衰も速やかであった。

血中放射能推移に関する各パラメーターを表1-1に示した。

表1-1 血中濃度パラメーター

	Cmax (ppm)	Tmax (時間)	T1/2 (時間)
経口投与群 (A群：低用量)	0.9004	0.25	1
(B群：高用量)	4.3202	0.5	1
経皮投与群 (C群：低用量)	0.0690	4	5
(D群：高用量)	0.3219	12	12
静脈内投与群 (E群：低用量)	1.2536	<0.083	1
(F群：高用量)	10.96	<0.083	1

血中における放射能は、いずれの投与群においても血漿中に多く分布し、赤血球中の放射能濃度は血漿中に比較し低いものであった。
各投与群の血中放射能濃度推移を表1-2に示した。

表1 血中の放射能濃度推移（放射能濃度ppm）

投与方法	時間	低用量群			高用量群		
		全血	血漿	赤血球	全血	血漿	赤血球
経口	0.25	0.9004	1.4414	0.4427	4.1352	7.1862	2.5632
	0.5	0.7270	1.1922	0.3191	4.3202	7.7106	2.5900
	1	0.5471	0.8100	0.1828	3.7954	7.3247	2.2432
	2	0.4079	0.5406	0.1016	1.5495	3.4451	0.6145
	4	0.2875	0.4046	0.1146	0.8829	1.5868	0.3635
	6	0.1517	0.1921	0.0659	0.7979	1.1448	0.4078
	12	0.0471	0.0559	0.0220	0.3294	0.5283	0.1544
	24	0.0180	0.0140	0.0073	0.0619	0.0622	0.0424
経皮	0.25	0.0092	0.0090	0.0006	0.0378	0.0204	0.0021
	0.5	0.0181	0.0287	0.0059	0.0696	0.1067	0.0207
	1	0.0104	0.0119	0.0018	0.0856	0.1602	0.0279
	2	0.0490	0.0968	0.0263	0.1011	0.1971	0.0216
	4	0.0690	0.1467	0.0441	0.0893	0.1552	0.0254
	6	0.0484	0.1020	0.0203	0.0707	0.1281	0.0158
	12	0.0252	0.0441	0.0072	0.3219	0.6916	0.0952
	24	0.0178	0.0239	0.0070	0.0619	0.1106	0.0235
静脈内	0.083	1.2536	2.1310	1.0551	10.96	11.74	10.18
	0.167	1.1079	1.8310	0.9059	9.825	12.36	9.088
	0.333	0.9025	1.6940	0.6676	9.154	14.32	7.336
	0.5	0.7890	1.4345	0.4935	8.417	12.29	5.511
	1	0.5016	0.8508	0.2959	5.842	11.30	3.227
	2	0.3253	0.5798	0.1509	4.645	7.776	2.528
	4	0.1253	0.2080	0.0974	2.054	3.498	1.037
	8	0.0640	0.1061	0.0488	1.073	1.501	0.651

②臓器・組織内分布

供試動物の屠殺時に、低用量群については脳、高用量群については脳、肝臓及び脂肪組織を採取し、臓器・組織中の残放射能を測定した。

経口投与群では、脳及び肝臓中の放射能濃度は血中濃度の推移と同調した。脳中放射能のTmaxは15分であり血中のTmaxと同じであった。また脳中放射能濃度は血中濃度に比べ低かった。肝臓中においては試験期間中総じて血中濃度よりも高かったがTmaxはやはり15分と同じであった。一方、脂肪組織中のTmaxは1時間と血中濃度のピークよりもやや遅れて認められた。脂肪組織中の放射能濃度は血中濃度と同等であった。

いずれの臓器・組織においても血中放射能同様減衰は速やかであり蓄積傾向は認められず、良好なクリアランスが示された。T1/2は脳では15～20分、肝臓では約30分、脂肪組織においては約40分であった（申請者の計算による）。

経皮投与群においては、吸収速度が遅いため全ての臓器・組織で血中濃度の推移との同調が認められた。脳中放射能のTmaxは低用量群で4時間、高用量群で12時

間、肝臓及び脂肪組織中放射能のTmaxは12時間であり、いずれも血中濃度と同じであった。経口投与群同様、供試した臓器・組織中では肝臓中で最も高濃度の放射能が認められ、血中濃度とほぼ同程度の濃度であった。

臓器・組織内放射能のクリアランスも経口投与群同様良好であった。T1/2は脳では約2（低用量群）～8（高用量群）時間、肝臓では約8時間、脂肪組織においては約7時間であった（申請者の計算による）。

静脈内投与群においても経口投与群同様、脳及び肝臓中の放射能濃度は血中濃度の推移と同調した。脳中の放射能濃度は血中濃度とほぼ同じであったが、肝臓及び脂肪中放射能は概して血中濃度よりも高かった。Tmaxは血中同様5分後には最大値を認めた。また脂肪組織中の最大放射能濃度は、血中濃度のピークよりもやや遅れて認められた（Tmax：30分）。

いずれの臓器・組織においても血中放射能同様減衰は速やかであり蓄積傾向は認められず、良好なクリアランスが示された。T1/2は脳では約10（低用量群）～30（高用量群）分、肝臓では約50分、脂肪組織においては約40分であった（申請者の計算による）。

臓器・組織中の放射能濃度推移を表2に示した。

表2 臓器・組織中の放射能濃度推移（放射能濃度ppm）

投与方法	時間	低用量群	高用量群		
		脳	脳	肝臓	脂肪
経口	0.25	0.1253	1.9718	20.947	3.5829
	0.5	0.0613	1.1480	13.452	3.3770
	1	0.0339	0.6163	8.1178	5.3299
	2	0.0282	0.2052	2.5735	1.2698
	4	0.0202	0.1092	1.6413	0.3079
	6	0.0145	0.0986	1.8950	0.2447
	12	0.0052	0.0578	0.6908	0.1017
	24	0.0030	0.0119	0.1412	0.0170
経皮	0.25	0.0051	0.0061	0.0067	0.0124
	0.5	0.0068	0.0247	0.0622	0.0291
	1	0.0020	0.0220	0.0684	0.0465
	2	0.0089	0.0138	0.0805	0.0358
	4	0.0111	0.0097	0.0562	0.0274
	6	0.0052	0.0084	0.0611	0.0970
	12	0.0046	0.0457	0.4902	0.1263
	24	0.0034	0.0124	0.1194	0.0196
静脈内	0.083	0.7360	13.22	24.67	12.07
	0.167	0.4137	10.71	27.72	15.61
	0.333	0.2299	7.857	25.53	21.18
	0.5	0.1431	6.696	19.50	28.46
	1	0.0562	2.445	13.05	16.18
	2	0.0251	1.085	7.174	8.483
	4	0.0130	0.288	2.701	1.318
	8	0.0094	0.152	1.587	0.205

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

③代謝物のプロフィール

各試料を溶媒抽出に供し、試料中の放射能プロフィールをLC/MSを用いて調べた。血液試料については血漿を用いた。

血漿

血漿中の放射能プロファイルを表3に示した。

表3 血漿中代謝物の経時変化（血漿中放射能割合％）

	時間	カルバリル					
		％	TRR	％	TRR	％	TRR
経口	0.25	-	-	22	1.581	45	3.234
	0.5	-	-	5	0.386	50	3.855
	1	-	-	4	0.293	19	1.392
	2	-	-	1	0.034	13	0.448
	4	-	-	-	-	48	0.762
静脈内	0.083	29	3.405	31	3.640	30	3.523
	0.167	19	2.348	35	4.326	36	4.450
	0.333	8	1.146	33	4.725	45	6.444
	0.5	14	1.721	26	3.196	42	5.163
	1	8	0.904	13	1.469	62	7.004
	2	-	-	6	0.467	72	5.599
	4	-	-	-	-	46	1.609
	8	-	-	-	-	44	0.660

脳

脳中の放射能プロファイルを表4-1～2に示した。

表4-1 経口投与群における脳中代謝物の経時変化（脳中放射能割合％）

時間	カルバリル					
	％	TRR	％	TRR	％	TRR
0.25	83	1.63	8	0.157	9	0.178
0.5	72	0.827	8	0.092	19	0.218
1	70	0.431	12	0.074	16	0.0986
2	14	0.0287	-	-	8	0.0164
4	6	0.0066	-	-	2	0.0022
8	8	0.0079	-	-	2	0.0020
12	8	0.0047	-	-	3	0.0018
24	9	0.0061	-	-	4	0.0005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表4-2 静脈内投与群における脳中代謝物の経時変化（脳中放射能割合％）

時間	カルバリル					
	％	TRR	％	TRR	％	TRR
0.083	89	11.8	-	-	8	1.06
0.167	85	9.11	2	0.21	13	1.39
0.333	82	6.44	3	0.23	15	1.18
0.5	81	5.42	3	0.20	16	1.07
1	73	1.78	4	0.10	22	0.538
2	73	0.792	-	-	24	0.260
4	13	0.037	-	-	4	0.012
8	10	0.015	-	-	4	0.006

肝臓

肝臓中の放射能プロファイルを表5に示した。

表5 肝臓中代謝物の経時変化（肝臓中放射能割合％）

	時間	カルバリル			
		％	TRR	％	TRR
静脈内	0.083	73	18.01	11	2.713
	0.167	60	16.63	17	4.712
	0.333	41	10.47	14	3.574
	0.5	24	4.681	9	1.755
	1	12	1.566	14	1.827
	2	10	0.717	11	0.789
	4	<4	<0.10	11	0.297
	8	11	0.175	13	0.206

脂肪組織

肝臓中の放射能プロファイルを表6に示した。

表6 肝臓中代謝物の経時変化（肝臓中放射能割合％）

	時間	カルバリル			
		％	TRR	％	TRR
静脈内	0.083	99	12.06	1	0.122
	0.167	95	14.83	5	0.781
	0.333	93	19.69	7	1.48
	0.5	95	27.03	4	1.14
	1	94	15.19	6	0.970
	2	94	7.974	6	0.509
	4	75	0.988	13	0.171
	8	34	0.070	23	0.047

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

以上、ラットに経口投与された ^{14}C 加パルは速やかに吸収され、体内全体に分布した。血中放射能濃度の上昇も急峻であり、投与15～30分後には T_{max} を迎えその後急速に減少した。経皮投与群においては吸収が遅延し、低用量群で T_{max} が4時間、高用量群で12時間であった。 T_{max} 以降の減衰も、引き続いて吸収があるため緩やかであった。静脈内投与群については、投与5分後で T_{max} となっており以降経口投与群と同様に急速に放射能濃度が減少した。

また、臓器・組織中放射能濃度については概して血中濃度と同調した動きが認められたが、高用量群の脂肪組織では経皮投与群を除いて若干の遅れが認められた。肝臓及び脂肪組織中の放射能濃度は経皮投与群を除いて血中濃度より高かった。なお、臓器・組織中放射能のクリアランスは良好であり、蓄積性は認められなかった。放射能のプロフィールについては、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(4) ビーグル犬における代謝

(資料 代4)

試験報告機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチル-N-メチルカーバメート

標識位置の設定根拠：

供試動物： ビーグル犬 1群雌雄各1匹

試験方法：

投与：

経口投与群 (2.5mg/kg及び25mg/kg) についてはゼラチンカプセルにより必要量を投与した。また経口投与群の糞中放射能の大部分が未変化体のカルバリルであったことから体内挙動を調べるため静脈内投与群 (1.0mg/kg) を設けた。

試料採取：

投与後12時間、24時間以降1日毎に4日後まで尿、糞、ケージ洗液 (12時間後を除く) を採取した。

試料の放射能測定：

尿試料はメタノールにより抽出し、遠心分離後、上清の一部を分取し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

糞試料はアセトリル：水 (5:1) で抽出した。遠心分離後、上清の一部を分取し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。残渣はSolvene可溶化法により測定した。糞中の総放射能についてもSolvene可溶化法により直接測定した。

代謝物の単離・同定：

試験結果：

吸収・排泄；

経口投与された放射能の排泄については、低用量群では尿、糞中でほぼ同様であったが、高用量群では吸収が飽和状態になったため大部分が糞中に排泄された。

静脈内投与群では、主排泄経路は尿中であり、糞中排泄が少なかったことから胆汁排泄はあまり起こらないことが示唆された。

各投与群の経時的な排泄放射エネルギーを下に示した。

投与方法	投与量	性別	試料	排泄放射能（投与放射能に対する％）					合計	
				0.5日後	1日後	2日後	3日後	4日後		
経口	2.5mg/kg	雄	尿	21.7	13.1	7.7	0.6	0.1	43.2	
			糞	26.2	5.8	2.4	0.6	0.6	35.6	
			ケージ洗液	--	7.2	1.1	0.1	0.1	8.5	
										87.3
		雌	尿	21.7	8.4	8.3	0.3	0.1	32.8	
			糞	--	38.2	0.9	0.2	0.4	39.7	
	ケージ洗液		--	10.8	0.6	0.1	<0.1	11.6		
									84.1	
	25mg/kg	雄	尿	6.4	5.4	2.2	0.2	0.1	14.3	
			糞	--	65.4	0.8	0.1	0.1	66.4	
			ケージ洗液	--	1.9	0.1	<0.1	0.1	2.2	
										82.9
雌		尿	5.4	3.2	6.2	0.2	<0.1	15.1		
		糞	8.7	9.2	11.7	0.1	0.2	29.9		
	ケージ洗液	--	24.4	0.8	0.1	<0.1	25.4			
								70.4		
静脈内	1.0mg/kg	雄	尿	42.7	13.1	3.1	0.5	0.1	59.5	
			糞	7.5	4.5	1.4	ND	ND	13.4	
			ケージ洗液	--	11.6	0.6	0.1	0.1	12.4	
										85.3
		雌	尿	39.0	22.3	2.8	0.6	0.1	64.8	
			糞	0.1	4.8	3.0	0.1	ND	8.0	
	ケージ洗液		--	16.6	1.0	0.1	ND	17.7		
									90.5	

ND - 検出せず

代謝；

①尿中代謝物

経口投与24時間後の尿試料中の放射能は、その大部分が抱合体であった。抱合体以外の主な代謝物は
であった。

表1に低用量群、表2に高用量群の尿中放射能のプロフィールを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表1 低用量群の尿中放射能プロフィール

代謝物	雄		雌	
	抽出液		抽出液	
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/
		/		/

表2 高用量群の尿中放射能プロフィール

代謝物	雄			雌		
	抽出液			抽出液		

②糞中代謝物

経口投与24時間後の糞中放射活性の大部分は未変化体のカルバリルであった。静脈内投与群の、糞中には未変化のカルバリルが非常に少なかったことから、経口投与群の糞中カルバリルは吸収された後、未変化のまま胆汁排泄により再び消化管に戻ったのではなく、未吸収のまま排泄されたものと考えられる。胆汁排泄が少ないことから、代謝物は少量であった。

一方静脈内投与群の糞中放射能は、その大部分が抱合体及び非抽出性放射能であった。それら以外の代謝物としては

表3に糞中放射能のプロフィールを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表3 糞中放射能プロフィール

	経口低用量群 (2.5mg/kg)		経口高用量群 (25mg/kg)		静脈内 (1.0mg/kg)
	雄	雌	雄	雌	雄

③推定代謝経路：

イヌ体内においてカルバリルは以下の
排泄された。

抱合体の種類及び部位は特定できなかったが、

示唆された。

イヌ体内におけるカルバリルの推定代謝経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

図1 イヌ体内におけるカルバリルの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(5) 泌乳牛におけるカルバリルの吸排泄

(資料 代5)

試験機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

化学名； 1-ナフチル-N-メチルカーバメート

標識位置の設定根拠：

供試動物：乳牛（乳汁分泌期、供試5～7ヶ月前に出産）3頭（10、30、100ppm飼料投与群各1頭（157.5、472.5、1575mg/頭に相当）

試験方法：

投与；

各投与量に合わせ被検物質をゼラチンカプセルに封入し、12時間毎に経口投与した。投与期間は28日間とし、非標識カルバリルを14日間、引き続きカルバリルを14日間を投与した。

試料採取；

カルバリルの投与期間中12時間毎に、乳汁、尿、糞を採取した。また、最終投与18時間後に臓器・組織を採取した。

試料の放射能測定；

乳汁及び尿試料は直接液体シンレーションカウンターで放射能を測定した。糞及び臓器・組織試料はアルカリ分解により可溶化した後、液体シンレーションカウンターで放射能を測定した。

代謝物の同定；

HPLCにおける標準物質とのコクロマトグラフィーにより同定した。

試験結果：

吸収・排泄；

投与された放射能の主排泄経路は尿中であった。糞中排泄は少なく、乳汁移行は極めて少量であった。尿中への排泄量が投与量のほぼ70%以上であったことから、投与放射能の大部分が吸収されたと考えられる。

投与期間内（24時間毎）の平均排泄割合の詳細を表1に示した。

表1 標識化合物の投与期間内における平均放射能排泄割合

標識化合物投与期間	投与期間内平均放射能排泄割合 (投与放射能に対する割合%)								
	乳汁			尿			糞		
	10ppm	30ppm	100ppm	10ppm	30ppm	100ppm	10ppm	30ppm	100ppm
1(日)	0.24	0.16	0.14	79.8	76.4	51.5	2.0	5.8	2.9
2	0.24	0.17	0.18	84.0	77.7	65.1	4.3	6.8	7.1
3	0.24	0.18	0.22	84.9	81.2	71.9	5.0	7.7	8.8
4	0.24	0.19	0.23	86.6	81.6	73.7	5.2	8.1	10.7
5	0.23	0.18	0.23	85.8	81.5	74.5	5.2	8.2	11.8
6	0.23	0.18	0.23	89.2	79.8	70.8	5.2	8.3	11.9
7	0.22	0.18	0.23	84.1	78.6	71.0	5.2	8.5	12.6
8	0.22	0.17	0.22	85.7	78.0	70.6	5.3	8.7	13.2
9	0.22	0.17	0.22	85.7	78.6	71.2	5.3	8.7	13.2
10	0.22	0.18	0.22	87.5	77.8	71.7	5.3	8.7	13.2
11	0.21	0.17	0.22	87.2	78.7	72.1	5.4	8.8	13.3
12	0.21	0.16	0.21	85.4	78.6	71.3	5.4	8.8	13.3
13	0.22	0.17	0.22	83.8	76.9	70.2	5.4	8.8	13.3
14	0.20	0.18	0.21	84.0	79.7	71.0	5.4	8.8	13.3

分布：

最終投与18時間後に供試動物を屠殺し、主な臓器・組織を採取し放射能分布を調べた。臓器・組織のうち放射能の最も多く認められた部位は腎臓であった。次いで多いのが肝臓であり、排泄及び代謝に関与する臓器で多く認められた。血中濃度よりも有意に高かったのもこの2臓器であった。下表に臓器・組織中の放射能分布を示した。

	臓器・組織内放射能濃度 (ppm)		
	10ppm	30ppm	100ppm
腎臓	0.095	0.531	1.003
肝臓	0.033	0.100	0.411
肺	0.020	0.064	0.207
前足の筋肉	0.009	0.031	0.104
心臓	0.012	0.038	0.095
後足の筋肉	0.010	0.033	0.089
脂肪組織	-	0.015	0.025
全血	0.008	0.036	0.141

乳汁中の放射能：

100ppm飼料投与群の標識化合物投与7日後に搾乳した乳汁を用い、乳汁中の代謝物の特性についてTLCにより調査した。

未変化のカルバリルの乳汁移行は極めて少なかった。

スポット番号	代謝物	乳汁中放射能に対する割合%
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

2. 植物体内運命に関する試験

(1) インゲンにおける代謝試験（さや浸漬処理）

(資料 代6)

試験機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試植物：インゲン

栽培条件：圃場栽培

試験方法：

処理溶液の調製：

7セトン、Triton X-155、水を用いてカルバリルを製剤化した。濃度は水希釈により最終的に1250mg/Lになるよう調製した。

処理方法：

処理溶液をメスシリンダーに入れ、さやを浸漬処理した。処理回数は1回とした。

試料採取時期：

処理直後、1、3、7、12及び16日後に浸漬したさや及び葉を採取し、さやは莢と子実に分けた。

分析方法：

抽出

採取したさやを80%アセトン水溶液で洗浄し、洗液の放射能を測定した。また、洗浄後のさやを90%アセトン水溶液とともに磨砕抽出し、濾過後、濾液の一部を放射能測定に供した。抽出液は濃縮した後、クロロホルムで抽出を行い、有機層及び水層の一部を放射能測定に供した。残渣はアセトンで洗浄後、風乾し、オシゲイターにより燃焼し放射能を測定した。成熟後期のさやについては、表面の放射能を洗浄後、莢と子実に分け、莢は90%、種子は80%アセトン水溶液で磨砕抽出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

抱合体の分析

処理16日後試料の莢及び子実抽出液のうちクロホルム抽出後の水層を蒸発乾固させ、グルコシターゼ及びセルラーゼで処理した後、ジクロロタンで抽出を行った。ジクロロタン及び水層の一部を放射活能測定に供した。さらに水層は酸加水分解(10N HCl)を行い、同様にジクロロタンで抽出し放射能を測定した。各ジクロロタン層は分解後のを特定するため、TLC分析に供した。

結果：

1) 放射能分布

さや表面に処理されたカルバリルは、24時間後には少なくとも約25%が内部に吸収された。処理後16日試料では、表面洗浄液中に放射能を認めなかったことから、処理されたカルバリルの大部分(83.6%)が内部に吸収された。

さや中の放射能分布を表1に示した。

表1 インゲンでの放射能の分布

処理後 経過日数	インゲン子実 平均重量 (g)	表面洗浄後	有機層可溶	水層可溶	抽出不可
0	3.0	95.4	4.6	ND	--
1	4.5	54.9	21.5	1.9	1.2
3	5.7	37.7	33.1	6.4	2.9
7	9.2	8.0	28.0	19.0	7.5
12	6.1	0.4	3.6	20.9	12.0
16	8.8	ND	2.0	27.2	15.7

数値：対処理量(%), ND.....検出限界以下、 --測定せず

2) 水溶性放射能の同定

表2

(資料 代7)

(2) インゲンにおける代謝試験 (葉面処理)

試験機関：
報告書作成年：

供試標識化合物：
構造式：

化学名：1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試植物：インゲン

栽培条件：圃場栽培

試験方法：

処理溶液の調製：

アセトン、Triton X-155、水を用いてカルバリルを製剤化した。濃度は水希釈により最終的に1250mg/Lになるよう調製した。

処理方法：

葉用スポイトを用いて葉の全面に処理溶液が掛かるように処理した。処理回数は1回とした。

(申請者注：カルバリルの処理量は報告書に記載なし。)

試料採取時期：

処理直後、1、3、7、12及び16日後に葉を採取した。

分析方法：

抽出

採取した葉を80%アセトン水溶液で洗浄し、洗液の放射能を測定した。また、洗浄後の葉を90%アセトン水溶液とともに磨砕抽出し、濾過後、濾液の一部を放射能測定に供した。抽出液は濃縮した後、クロロホルムで抽出を行い、有機層及び水層の一部を放射能測定に供した。残渣はアセトンで洗浄後、風乾し、柱状イオン交換樹脂により燃焼し放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

抱合体の分析

抽出液のうちクロロホルム抽出後の水層を蒸発乾固させ、グルコシターゼ及びセルラーゼで処理した後、ジクロロメタンで抽出を行った。ジクロロメタン及び水層の一部を放射活性測定に供した。さらに水層は酸加水分解(10N HCl)を行い、同様にジクロロメタンで抽出し放射能を測定した。各ジクロロメタン層は分解後の を特定するため、TLC分析に供した。

結果：

1) 放射能分布

葉面に処理された放射能は、処理16日後には少なくともその約25%が葉内部に吸収された。葉面洗浄液中に放射能を5%程度しか認めなかったことから、処理放射能の多く(約70%)が何らかの原因で消失した。

吸収されたカルバリルは速やかに代謝され、主に水溶性代謝物あるいは非抽出性代謝物となった。

葉中の放射能分布を表1に示した。

表1 葉における放射能の分布

処 理 後 経過日数	表面洗浄液	葉内放射能		
		有機層	水層	非抽出性
0	96.5	3.4	0.1	-
1	60.0	5.0	0.9	1.2
3	56.3	5.0	4.7	2.1
7	37.2	3.3	8.7	8.4
12	1.0	0.4	8.1	6.8
16	4.9	0.7	13.0	10.6

数値：対処理放射能(%)、-：測定せず

2) 水溶性放射能の同定

表2に水溶性抽出物の酵素的加水分解及び酸加水分解により生じた を示した。

表2

(3) 小麦とインゲンにおけるカルバリルの代謝

(資料 代8)

試験実施機関：

報告書作成年：

供試標識化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試植物：小麦及びインゲン（代謝パターンの比較のみ）

栽培条件：温室内でのポット栽培（明下：16時間、暗下：8時間）

試験方法：

処理用液の調製：

小麦処理用として カルバリル及び非標識カルバリルを秤取り、アセトンで溶解し
0.91mCi/mmolの溶液を調製した。

インゲン処理用としては、 カルバリルをアセトン／水（3:1）混液に溶解し1mg/mlの溶液
を調製した。

処理方法：

小麦は カルバリル50 μ gを含むアセトン溶液（50 μ l）の葉面処理及び植物体に直接注入す
る2通りの方法で処理した。

インゲンには カルバリル溶液15 μ lを直接注入し処理した。

試料採取：

小麦は処理11日及び21日後に採取した。インゲンは処理21日後に採取した。

分析方法：

抽出方法：

試料はアセトン／水（9:1, v/v）で磨砕抽出した。小麦の葉面処理試料のみ磨砕抽出の前にア
セトン／水（8:2, v/v）で予め表面を洗浄した。抽出物を濾過し、残渣は一部を放射能分析に
供した。抽出液は濃縮後、ジクロロメタンと水で液／液分配した。ジクロロメタン層は2次
元TLCに供した。水層はゲルクロマトグラフィーにより精製後、酵素的加水分解、引き続き酸
加水分解に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

機器分析：

放射能分析

液体試料は直接液体シンレーションカウンターにて放射能測定を行った。固体試料については、サンプルオキシダイザーで燃焼し発生した¹⁴C₂を捕集液に捕集し、液体試料同様に放射能測定を行った。

薄層クロマトグラフィー (TLC)

標準物質とのコクロマトグラフを行った。展開は2次元展開とし、はじめヘキサン/ジエチルエーテル (1:3, v/v) で展開し、続いてクロロホルム/アセトニトリル (5:1, v/v) で2次元展開した。

放射性スポットは掻き取った後溶媒抽出し、液体シンレーションカウンターで放射能を測定した。

結果：

1) 放射能分布 (小麦のみ)

葉面に処理された放射能の約50%が葉の内部に吸収された。その内の約15%は非抽出性放射能であり、抽出残渣中に存在した。葉の表面に残存した放射能は僅か3%程度であり、残りの50%は揮発性物質に分解され消失したものと考えられる。

植物体内に直接注入された放射能は、処理21日後にはその約37%が回収されず、揮発性物質に分解され消失したものと考えられた。非抽出性放射能は葉面処理試料よりも多く約30%を占めた。

処理毎の植物体中の放射能分布を下表に示した。

	処理後経過日	
	11	21
葉面処理		
表面	3.12	2.42
内部	40.69	32.05
非抽出性	11.73	14.92
消失	44.46	50.61
植物体内処理		
葉表面+内部	47.52	34.17
非抽出性	18.50	29.01
消失	33.98	36.82

数値：対処理量 (%)

2) 代謝

小麦：

葉面処理試料の葉面上放射能は

あった(表1)。

植物体内に吸収された放射能は、

植物体内処理試料における体内放射能についても葉面処理試料とほぼ同様な結果であった。

小麦におけるカルバリルの推定代謝経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

インゲン：

インゲン中の抽出性水溶性代謝物について小麦と比較を行った。小麦では

であった。

表1 小麦葉面上の放射能

	処理後経過日	
	11	21
カルバリル [A]	94.8	93.76
原点物質	5.2	6.24

数値：対葉面総放射能（%）

表2 小麦体中の代謝物分布（抽出放射能に対する%）

	代謝物	処理後11日		処理後21日	
		有機層		有機層	
葉面処理	原点物質				
		合計			
植物体内処理	原点物質				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

図1 小麦におけるカルバリルの推定代謝経路

(資料 代9)

(4) ラディッシュにおける代謝試験

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

供試標識化合物：

構造式：

化学名；1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試植物：ラディッシュ（品種：White Icecle）

栽培条件：プランターに植え付け、スクリーンハウス内で栽培

試験方法：

処理溶液の調整：

ジメチルホルムアミド、アセトン、トリトンおよび水を用いてカルバリルを製剤化した。濃度は約2mg/ml（5回目の処理溶液のみ約2.5mg/ml）となるよう調製した。

処理方法及び処理量設定根拠：

処理溶液が供試作物の葉全体に均一にかかるよう散布（約76ml、5回目のみ51ml）した。処理回数は5回とし、植え付け後35、45、54、63及び74日目に散布した。

処理量の設定は予想最大投下葉量（2ポンド/エーカー）とした。

試料採取時期：

植え付け後81日後（最終散布7日後）に収穫し、葉部と根部に分けた。

分析方法：

葉部：

抽出：

分取：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

図 1 . 抽出分析操作フローチャート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

結果：

1) 放射能分布

葉部に処理された被験物質は、試料採取時、直接散布されていない根部にも分布していたものの、放射能が葉部に比較し非常に低かったことから移行性は低いものと考えられる。

各部における総残留濃度および分布率を表1に示した。

表1 各部における総残留濃度および分布率

葉部						根部	
表面洗浄液		洗浄後の葉部		合計		残留濃度 (ppm)	分布率 (%)
残留濃度 (ppm)	分布率 (%)	残留濃度 (ppm)	分布率 (%)	残留濃度 (ppm)	分布率 (%)		
57.0	34.5	93.6	61.9	150.6	96.4	3.7	3.6

2) 代謝

① 残留放射能の特徴付け

各試料の残留放射能の大部分がアセト/水により抽出された。濃縮後更にジクロロタンで抽出した結果、放射能の多くは有機溶媒層に認められた。水層については酵素処理を行い、包合体生成の有無を確認した。

抽出残渣は様々な酵素あるいは試薬で不溶性物質を順次分解した。

抽出画分毎の放射能濃度を表2に示した。

② 代謝物の同定

各試料中の代謝物の濃度を表3に示した。

③ まとめ

処理放射能の90%以上が処理部位である葉部に認められたことから、根部への移行は少ないことが明らかとなった。

カルバリルのラディッシュにおける推定代謝経路を図2に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表2 残留放射能の特徴

	葉部		根部	
	濃度 (ppm)	%TRR*	濃度 (ppm)	%TRR
	80.0	53.1 (85.5)	2.00	54.2
	64.5	42.8 (68.9)	1.34	36.3
	16.6	11.0 (17.7)	0.63	17.0
	12.5	8.29 (13.3)	1.60	43.4
	0.96	0.64 (1.03)	0.08	2.3
	11.5	7.65 (12.3)	1.52	41.1
	1.37	0.90 (1.45)	0.10	2.7
	10.2	6.74 (10.8)	1.42	38.4
	3.30	2.19 (3.53)	0.10	2.8
	6.86	4.56 (7.34)	1.32	35.6
	4.58	3.04 (4.90)	0.56	15.1
	0.53	0.35 (0.56)	0.02	0.5
	2.05	1.36 (2.19)	0.28	7.5
	1.88	1.25 (2.01)	0.13	3.4
	0.53	0.35 (0.56)	0.04	1.0
	1.13	0.75 (1.21)	0.06	1.5
	3.30	2.17 (3.49)	0.69	18.8
合 計	93.6	62.1 (100.0)	3.70	97.6

*: カッコ内は表面洗浄後の葉部の総放射能に対する割合

表3 代謝物濃度

	葉部		根部	
	濃度 (ppm)	%TRR	濃度 (ppm)	%TRR

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

図2 ラディッシュにおける推定代謝経路

(5)りんごにおける代謝試験

試験機関：
報告書作成年：

供試標識化合物：
構造式：

化学名；1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試植物；りんご（品種：ゴールデンデリシャス）
栽培条件；露地（雨よけフレームを設置）

試験方法：

処理溶液の調整；

カルバリルをアセトニトリル：水（1:1, v/v）に溶解し、 $20 \mu\text{Ci/ml}$ の処理溶液を調製した。

処理方法；

処理溶液を果実表面に1果実当たり約 $10 \mu\text{Ci}$ （カルバリルとして約0.3mg：申請者計算）塗布した。処理区Ⅰは収穫53日前の1回、処理区Ⅱは収穫28日及び53日前の2回、処理区Ⅲは収穫28日前の1回処理とした。

試料採取時期；

慣行収穫期に採取した。

分析方法；

抽出；

加水分解；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

機器分析：

総放射能測定

TLC分析

目的に合わせ次の3つのシステムによる二次元展開を行った。

システムⅠ；

システムⅡ；

システムⅢ；

結果：

1) 放射能分布

果実表面に処理された被験物質は、果皮を通じ果肉へ移行した。
果皮及び果肉における分布率を表1に示した。

表1 各部位における分布率(%)

処理区Ⅰ		処理区Ⅱ		処理区Ⅲ	
果皮	果肉	果皮	果肉	果皮	果肉
50.6	49.4	41.9	58.1	39.4	60.6

2) 代謝

① 残留放射能の特徴付け

抽出画分毎の放射能割合を表2に示した。

表2 抽出画分毎の放射能割合(%)

	処理区Ⅰ	処理区Ⅱ	処理区Ⅲ
抽出性放射能			
有機溶媒層	32.5	49.5	69.5
水層			
酵素加水分解性放射能 (処理後有機溶媒抽出)	31.7	21.5	14.6
酸加水分解性放射能 (処理後有機溶媒抽出)	11.2	9.7	3.4
非加水分解性放射能	13.7	9.9	4.4
非抽出性放射能	10.9	9.4	8.2
合計	100.0	100.0	100.1

②代謝物の同定

表3 果実表面を洗浄した後の試料中代謝物の処理放射能割合(%)

代謝物	処理放射能割合(%)											
	処理区Ⅰ				処理区Ⅱ				処理区Ⅲ			
	有機層			合計	有機層			合計	有機層			合計
抽出性放射能				89.1				90.5				91.8
TLC原点	4.1	3.5	4.6	12.2	5.2	2.9	3.9	12.0	4.4	2.1	1.3	7.8

* :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

d)

示した。 表 4 に

表 4 プロフィール（処理放射能割合％）

	一次分析						総代謝物 プロフィール
	有機層			合計			
TLC原点	1.6	10.3	5.0	16.9**	1.2**	2.8	2.8

† :

f) 果皮及び果肉における放射能プロフィール

部位ごとの放射能プロフィールを表 5 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表 5 部位ごとの放射能プロフィール（処理放射能割合％）

	試料Ⅰ			試料Ⅱ			試料Ⅲ		
	果皮	果肉	合計	果皮	果肉	合計	果皮	果肉	合計
放射能分布									
抽出性放射能									
有機層									
水層									
加水分解性									
非加水分解性									
代謝物									
TLC原点									

+:

3) まとめ

収穫時、果実表面に処理した放射能の50～60%が果肉に移行していたことが確認された。
カルバリルは果実中で経時的に分解されたが、処理53日後にあってもが占めていた。

代謝物については、

が認められた。

りんご果実表面に処理されたカルバリルは果実内部に移行し代謝分解を受けた。

カルバリルのりんごにおける推定代謝経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

図1 りんごにおける推定代謝経路

3. 土壌中運命に関する試験

好気土壌中及び嫌気土壌中運命試験

(資料 代11)

試験報告機関：

報告書作成年：

供試標化合物：

構造式：

化学名：1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試土壌：

採取した土壌は、礫および粗大有機物を取り除くため2mmの篩にかけた後供試した。

供試土壌の特性を下表に示した。

	テキサス土壌	カリフォルニア土壌
土性	砂質埴壤土	軽埴土
砂	65%	25%
シルト	17%	42%
粘土	18%	33%
有機物含有量	1.0%	1.3%
pH	7.8	8.1
かさ密度	1.391 g/cc	1.318 g/cc
容水量	24.7%	33.0%
陽イオン交換容量	11.7 meq/100g	21.6 meq/100g

試験方法：

処理溶液の調製：

カルバリルを正確に量り取り、100 μ g/mlになるようアセトンで希釈し、これを処理溶液とした。

被検物質の処理：

試料土壌に処理溶液0.5ml（揮発性分解物試験では5ml）を添加し（1.0ppm相当）、放射能が土壌中に均一となるよう混和した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

土壌の調製：

好気条件

アルミホイルで包んだ250ml三角フラスコに50g（乾土相当）の土壌を入れ、最大容水量の75%となるよう水を添加した。

また、テキサス土壌については揮発性分解物の生成を確認するため別途試験系を組んだ。アルミホイルで包んだ2.7L Fernbackフラスコに500g（乾土相当）の土壌を入れた後200mlの水を添加し良く混合した。フラスコに¹⁴CO₂捕集管及びその他の揮発性放射能を捕集するためのポリウレタンホム栓を取り付けた。

嫌気条件

アルミホイルで包んだ250ml三角フラスコに50g（乾土相当）の土壌を入れ、湛水深が2cmとなるように蒸留水を加えた。

土壌試料のインキュベーション：

被検物質を処理した好気試験試料は綿栓した後、暗黒下室温もしくは15℃に設定した低温恒温槽内でインキュベートした。

嫌気試験試料については室温で水槽中に設置し、嫌気状態を保つためにCO₂管を接続しCO₂添加条件下で試験を実施した。

土壌試料採取：

処理0, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 56, 84, 112, 140及び168日後（カフォルニア土壌の好気試験は84日、テキサス土壌の好気試験は112日で終了した）に試料採取を行った。なお、再試験を行った場合には、処理0, 7, 14, 28, 42, 56, 84及び112日後に試料採取を行った。

分析方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

結果：

土壌中の微生物活性が低く再試験を実施したものについては、初期試験結果の記載を省略した。

1) 放射能分布

テキサス土壌：

好気室温条件における最終試料採取時（処理112日後）の土壌中放射能は、処理放射能の約42%であった。

別途設けた同条件の揮発性放射能測定区において、経時的に $^{14}\text{CO}_2$ が生成され、処理70日後までの生成量は処理放射能の38.2%に達した。同日の土壌からは処理放射能の66.0%の放射能が認められており、放射能収支において損失は認められなかった。したがって処理112日後土壌から回収された放射能以外の大部分の放射能は $^{14}\text{CO}_2$ であったと考えられる。

なお、好気低温試験における最終採取時（処理112日後）の土壌中放射能は約51%、嫌気試験（処理168日後）においては約63%であった。

加州土壌：

好気室温試験における最終採取時（処理112日後）の土壌中放射能は約65%であった。

2) 代謝

テキサス土壌（好気条件）：

室温条件下において、処理されたカルバリルは速やかに分解され推定半減期は約11日であった。

また、

低温条件下でも同様の傾向であったが、温度が低い分、若干カルバリルの分解速度が遅かった（推定半減期は約13日）。

表1にカルバリル及び各分画の放射能を示した。

表1-1 テキサス土壌好気条件（室温）

処理後 日数	抽出性放射能				非抽出性放射能			
	水層	有機溶媒層		合計	フルボ酸 分画	フミン酸 分画	ヒューミン 分画	合計*
		カルバリル	極性物質					
0	0.1	80.4	1.5	82.0	-	-	-	2.0
1	0.1	85.4	1.8	87.3	-	-	-	2.0
3	0.4	65.8	2.0	68.2	4.3	0.7	6.6	9.5
7	1.1	64.7	1.6	67.4	-	-	-	6.0
14	2.0	41.2	1.2	44.4	-	-	-	20.0
21	0.9	16.0	1.0	17.9	-	-	-	26.0
28	0.8	11.2	1.8	13.8	6.4	1.0	12.5	24.5
56	1.7	6.4	2.1	10.2	-	-	-	22.0
84	0.8	3.0	1.8	5.6	-	-	-	26.0
112	0.9	2.0	2.4	5.3	8.2	1.5	20.2	37.0

数値：処理放射能に対する割合（%）、*：グラフからの読みとり数値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表1-2 テキサス土壌好気条件（低温、再試験）

処理後 日数	抽出性放射能			非抽出性 放射能*
	水層	有機溶媒層		
		カルバリル [A]	極性物質	
0	0.5	92.4	0.6	2.5
7	0.8	58.7	1.8	-
14	2.4	46.2	2.3	29.0
28	2.2	16.6	2.6	42.0
42	2.2	10.6	3.3	46.0
56	3.4	14.2	3.4	44.0
84	5.2	14.6	4.6	45.0
112	2.4	3.6	2.6	40.0

数値：処理放射能に対する割合（％）、*：グラフからの読みとり数値

テキサス土壌（嫌気条件）：

処理されたカルバリルは比較的緩やかに分解された

推定半減期は好気条件に比較し明らかに遅延しており、約102日であった。

表2にカルバリル及び各分画の放射能を示した。

表2 テキサス土壌嫌気条件

処理後 日数	田面水 中の カルバリル	抽出性放射能				非抽出性放射能			
		水層	有機溶媒層		合計	フルボ酸 分画	フミン酸 分画	ヒューミ ン分画	合計*
			カルバリル [A]	極性物質					
0	31.6	0.4	50.4	0.9	83.3	-	-	-	0.0
1	23.0	0.2	56.4	1.9	81.5	-	-	-	2.0
3	26.4	0.2	51.6	3.4	81.6	3.2	0.6	3.4	8.0
7	30.5	1.1	35.6	2.8	70.0	-	-	-	4.5
14	30.4	1.0	46.2	1.3	78.9	-	-	-	8.5
21	32.2	0.8	43.2	0.8	77.0	-	-	-	10.5
28	27.8	0.8	46.0	0.8	75.4	2.6	0.6	3.2	8.5
56	23.0	4.0	33.4	3.6	64.0	-	-	-	23.0
84	17.9	3.8	35.2	3.7	60.6	-	-	-	15.0
112	15.1	2.6	33.2	2.8	53.7	6.0	1.1	11.8	20.0
140	5.2	2.2	20.8	14.6	42.8	-	-	-	23.0
168	9.0	0.8	20.2	1.9	31.9	-	-	-	22.0

数値：処理放射能に対する割合（％）、*：グラフからの読みとり数値

カリフォルニア土壌（好気条件）：

処理されたカルバリルは比較的速やかに分解された。抽出性放射能は経時的に減少し、試験終了時には処理放射能の20%程度であった。推定半減期は約24日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表3にカルバリル及び各分画の放射能を示した。

表3 カリフォルニア土壌好気条件（再試験）

処理後 日数	抽出性放射能			非抽出性 放射能*
	水層	有機溶媒層		
		カルバリル [A]	極性物質	
0	0.2	92.5	0.5	3.0
7	0.8	70.0	0.6	-
14	1.2	60.4	0.6	29.0
28	1.7	46.0	1.9	-
42	2.2	25.8	2.0	49.0
56	2.3	27.2	1.0	42.0
84	2.6	17.6	2.5	48.0
112	3.0	15.0	2.2	45.0

数値：処理放射能に対する割合（％）、*：グラフからの読みとり数値

3) 土壌代謝のまとめ

カルバリルは好気条件下において速やかに分解した。

嫌気条件下においても同様であったが、分解速度は好気条件下に比較して遅く、また非抽出性放射能が有意に増加した。

4. 水中運命に関する試験

(1) 加水分解運命試験

(資料 環1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

供試標化合物：

構造式：

化学名；1-ナフチルN-メチルカルバメート

標識位置の設定理由：

供試水溶液：

pH5(測定値=5.01)：0.2M酢酸緩衝液

pH7(測定値=7.00)：0.01M HEPES緩衝液

pH7(測定値=6.99)：0.2Mトリス緩衝液

pH9(測定値=9.01)：0.2Mホウ酸緩衝液

試験方法：

試験に先立ち、供試緩衝液及び試験容器/器具等をオートクレーブで滅菌処理した。

被験物質処理：

¹⁴C-カルバリル5.264mgを少量のイソオクタンで溶解した後、アセトリルで希釈し122.9µg/mlの処理溶液を調製した。

非標識カルバリル47.9mgに上記溶液18.2mlを加え、アセトリルで希釈し25mlとした(カルバリルとして2000µg/ml)。この溶液2.50mlを500mlの各緩衝液に加えて(溶媒濃度は約0.5%)10ppmになるよう調製した。これは水溶解度(113mg/l)の約10分の1である。

各緩衝液の実測濃度は、以下の通りであった。

pH5：10.17ppm、pH7(HEPES)：10.68ppm、pH7(トリス)：10.01ppm、pH9：10.58ppm

インキュベーション：

被験物質を処理した各緩衝液1mlをネジ栓付きガラス管に分注し、25℃の暗条件下でインキュベーションした。

試料採取時期：

pH5及びpH7：0、1、2、3、4、5、7、14、21及び30日後

pH9：0、1、2、3、4、6、8、12、24及び48時間後

分析方法：

総放射能測定

試験溶液の一部を直接液体シンチレーションカウンター(Model 3801, Beckman)で測定した。

TLC分析

採取試料中の放射能を分離するために、試料をTLCに供した。展開は、ジエチル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

: n-ヘキサン (3:1, v/v) で一次展開した後、メタノール:アセトニトリル (5:1, v/v) で二次展開を行った。放射性スポットを掻き取り、溶媒抽出した後GC/MSに供し同定を行った。また、別途同条件で非放射性標準品とのクロマトグラフを行った。

HPLC分析

放射性物質の定量を行うために採取試料をHPLCに供した。UVピークにしたがって溶出液を分画し、液体シンチレーションカウンターでその放射能を測定した。

GC/MS分析

TLCにより分離抽出された放射性物質は、GC/MSによるマススペクトル分析によりその化学構造を確認した。

結果

1) 放射能分布

試験期間を通じ放射能の回収率はほぼ100%であり、処理放射能は緩衝液中に存在した。容器への吸着等による回収の低下は認められず極めて良好な物質収支を得た。従って揮発性物質の測定は省略した。

各採取時点における緩衝液中の放射能濃度と処理放射能に対する割合を下表に示した。

経過日数 (pH9は時間)	pH5		pH7 (HEPES)		pH7 (トリス)		pH9	
	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	回収率 (%)	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	回収率 (%)	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	回収率 (%)	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	回収率 (%)
0 (0)	10.17	100.0	10.68	100.0	10.01	100.0	10.58	100.0
1 (1)	10.10	99.3	10.57	99.0	9.98	99.7	10.66	100.8
2 (2)	10.08	99.1	10.65	99.7	9.95	99.4	10.82	102.3
3 (3)	10.14	99.7	10.65	99.7	10.01	100.0	10.72	101.3
4 (4)	10.11	99.4	10.90	102.1	10.05	100.4	10.79	102.0
5 (6)	9.94	97.7	10.29	96.4	9.64	96.3	10.79	102.0
7 (8)	10.36	101.9	10.78	100.9	10.32	103.1	10.93	103.3
14 (12)	9.92	97.5	10.46	97.9	9.26	92.5	10.82	102.3
21 (24)	10.17	100.0	10.50	98.3	9.38	93.7	11.18	105.7
30 (48)	10.11	99.4	10.64	99.6	9.76	97.5	10.88	102.8
平均回収率		99.4		99.4		98.3		102.3

*: n=2の平均値であり申請者が計算した。

2) 分解

pH5においてカルバリルは安定であった。緩衝液中の放射能

であ

った。

pH7においてはカルバリルは

またpH9においては

いずれのpHにおいても分解物は

親化合物および分解生成物の経時変化を表1に示した。

3) 推定半減期

カルバリルの加水分解反応を、擬一次反応に従うものとし、下記の計算式を用いて半減期を求めた。

但しpH5では、明確な分解は認められなかったため半減期は計算できなかった。

$$\text{半減期 (T1/2)} = \ln 2 / \text{勾配}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

[但し勾配はデータの回帰直線より得られる傾き(速度定数)の絶対値]

試験温度	pH	推定半減期	速度定数
25℃	7 (HEPES)	12.45日	-0.05566
	7 (トリス)	11.61日	-0.05970
	9	3.21時間	-0.21584

4) まとめ

加水分解試験においては、中性からアルカリ性緩衝液中でカルバリルの分解が認められ、特にアルカリ性では急速に分解した。主な分解過程は、

水分解による推定分解経路を下記に示した。

表1 水中放射能の経時的変化(回収放射能に対する割合%)

	経過日数 (pH9は時間)	カルバリル [A]		合計
pH5	0			
	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	7			
	14			
	21			
30				
pH7 (HEPES)	0			
	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	7			
	14			
	21			
30				
pH7 (トリス)	0			
	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	7			
	14			
	21			
30				
pH9	0			
	1			
	2			
	3			
	4			
	6			
	8			
	12			
	24			
48				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

カルバリルの推定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

(資料 環2)

試験機関:

報告書作成年: [GLP対応]

供試標識化合物:

構造式:

化学名: 1-ナフチル-N-メチルカーバメート

標識位置の設定理由:

供試溶液:

滅菌緩衝液 (pH5酢酸緩衝液)

中性からアルカリ性で不安定なため、安定である酸性の緩衝液を用いた。

試験方法:

試験に先立ち、試験容器/器具、供試水等をオートクレーブで滅菌処理した。

被験物質処理:

試験溶液は、標識カルバリル/アセトリル溶液 (104.374 μ Ci/mg) を非標識カルバリルで希釈した (希釈率: 3.04)。この溶液280 μ lを70mlの供試緩衝液に加えて10.1ppm溶液とした (内 標識カルバリルは2.5ppm相当)。これは水溶解度(112.9mg/l)のおよそ10分の1である。

インキュベーション:

光照射区

試験温度: 25 \pm 1 $^{\circ}$ C

試験容器: ホウケイ酸ガラス容器

試験期間: 供試水を入れた容器を光照射器内に360時間設置した。

光照射器: Suntest Model 7011、HERAEUSキセノンランプ付き (290nm以下はフィルターで除去した。)

光強度: 510.5W/m² (測定波長範囲300nm~800nm)

暗対照区

試験温度: 25 \pm 1 $^{\circ}$ C

試験期間: 供試水を入れた容器を、インキュベーター内に暗黒下360時間設置した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

試験容器：ホウケイ酸ガラス容器

試料採取時期；光照射区、暗対照区とも0、12、36、84、168、252及び360時間後に試料を採取した。

分析方法；

総放射能測定

各試料採取時の試験溶液の一部にシンチレーションカクテルを添加し、直接液体シンチレーションカウンター(Tri-carb Model A2700, Packard)で測定した。

HPLC分析

分解物を同定あるいは特徴付けするため標準品とのコクロマトグラフを行った。また、親化合物およびその分解生成物の定量を行った。

GC/MS及びLC/MS分析

HPLC分析におけるコクロマトグラフィーにより同定されなかった分解物については、GC/MS及びLC/MS分析により構造決定した。

結果

1) 放射能収支

試験期間を通じて光照射区および暗対照区とも放射能の回収率は94%以上であり、良好であった。

各採取時点における供試水中の放射能濃度と処理放射能に対する割合を下表に示した。

放射能回収率（処理放射能に対する％）

	0時間	12時間	36時間	84時間	168時間	252時間	360時間
光照射区	100.0	98.4	95.8	95.0	96.8	94.9	94.5
暗対照区	100.0	98.2	98.9	97.2	99.8	98.2	98.2

2) 分解物の同定

光照射区試料において、HPLC分析により

が認められた。これらの分解物はGC/MS及びLC/MS分析により、

が判明

した。これらのHPLCにおける保持時間の違いは、

と考えられた。

光照射区における各試料採取時点の放射能分布を表1に示した。

暗対照区においては、供試水中の放射能の多くは未変化のカルバリルであった。分解物としては

同定には至らなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表1 各試料採取時点の放射能分布（処理放射能に対する％）

	光照射時間						
	0	12	36	84	168	252	360
カルバリル[A]							

3) 推定半減期

カルバリルの水中分解反応を、擬一次反応に従うものとし($r^2=0.99$)、下記の計算式により半減期を求めた。

$$DT_{50}(\text{半減期}) = \ln(1/2)/k, \quad \ln(C/C_0) = kT$$

C_0 = カルバリルの初期濃度

C = 時間Tにおけるカルバリルの濃度

k = 一時反応速度定数

	Suntest時間	春期太陽光* (北緯35°)
DT_{50}	10.3日	54.7日

*: 申請者の計算による

以上の結果から、緩衝液中におけるカルバリルの推定光分解経路を下図に示した。

緩衝液中の推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

(資料 環3)

試験機関:

報告書作成年:

[GLP対応]

供試標識化合物:

構造式:

化学名: 1-ナフチル-N-メチルカーバメート

標識位置の設定理由:

供試水:

滅菌自然水; 水面下0~6インチより採取し、2 μ mのフィルターで滅菌濾過した池水
採水場所: 米国ノースカロライナ州クレイトン

試験方法:

試験に先立ち、試験容器/器具、供試水等をオートクレーブで滅菌処理した。

被験物質処理:

試験溶液は、標識カルバリル/アセトリル溶液 (7.05mg/ml) 85 μ l (599 μ g) を600ml
の供試水に加えて1ppm溶液とした。これは水溶解度(112.9mg/l)のおよそ100分の1
である。

インキュベーション:

光照射区

試験温度: 25 \pm 1 $^{\circ}$ C

試験容器: 石英ガラス容器に揮発性物質捕集管を接続したもの。

試験期間: 供試水を入れた容器を光照射器内に108時間設置した。

光照射器: Suntest XLS+、HERAEUSキセノンランプ付き (290nm以下はフィルターで除去した。)

光強度: 680W/m² (測定波長範囲290nm~800nm)

暗対照区

試験温度: 25 \pm 2 $^{\circ}$ C

試験期間: 供試水を入れた容器を、インキュベーター内に暗黒下108時間設置した。

試験容器: 圧着蓋付き褐色瓶 (加水分解試験の結果より揮発性物質が生成されない)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

ことから、暗対照区については揮発性物質の捕集は行わなかった。）

試料採取時期；光照射区、暗対照区とも0、6、12、24、48、72及び108時間後に試料を採取した。

分析方法；

総放射能測定

各試料採取時の試験溶液の一部にシンプレクションカテルを添加し、直接液体シンプレクションカウンター(Tri-carb Model A2700, Packard)で測定した。揮発成分に関しては、捕集剤(ソーダ石灰)の温浸により遊離した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集液に捕集し、放射能を測定した。

HPLC分析

分解物を同定あるいは特徴付けするため標準品とのコクロマトグラフを行った。また、親化合物およびその分解生成物の定量を行った。試料は標準溶液と共に直接注入した。

HPLC/ESI-MS分析

HPLC分析におけるコクロマトグラフィーにより同定された分解物は、最終的にはHPLC/ESI-MS分析により構造決定した。

結果

1) 放射能収支

試験期間を通じて光照射区および暗対照区とも放射能の回収率は平均94%以上と良好であった。

各採取時点における供試水中および捕集剤中の放射能濃度と処理放射能に対する割合を下表に示した。

光照射区の放射能回収率（処理放射能に対する％）

	0時間	6時間	12時間	24時間	48時間	72時間	108時間
供試水中の放射能	100.1	99.9	100.3	96.3	96.2	93.9	92.0
$^{14}\text{CO}_2$		<0.1	<0.1	0.1	0.5	1.3	1.9
総回収放射能	100.1	99.9	100.3	96.4	96.7	95.3	94.0

暗対照区の放射能回収率（処理放射能に対する％）

	0時間	6時間	12時間	24時間	48時間	72時間	108時間
総回収放射能	99.6	101.4	100.5	98.9	100.9	99.0	98.1

2) 分解物の同定

光照射区試料において、HPLC分析により が認められた。この
うち主要分解物 については
標準品とのコクロマトグラフィーにより 同定された。また CO_2 も生成され試験終了時では1.9%であった。
主要分解物以外では、

光照射区における各試料採取時点の放射能分布を表1に示した。
暗対照区においては、供試水中の放射能の多くは

。残りの放射能は であった。

表1 各試料採取時点の放射能分布（処理放射能に対する％）

	光照射時間						
	0	6	12	24	48	72	108
カルバリル[A]							

3) 推定半減期

カルバリルの水中分解反応を、擬一次反応に従うものとし($r^2=0.95$)、下記の計算式により半減期を求めた。

$$DT_{50}(\text{半減期}) = \ln(1/2)/k, \quad \ln(C/C_0) = kT$$

C_0 = カルバリルの初期濃度

C = 時間Tにおけるカルバリルの濃度

k = 一時反応速度定数

	Suntest時間	春期太陽光* (北緯35°)
DT_{50}	0.89日 (1.34日)	6.26日 (9.43日)

カッコ内は暗対照区における分解を差し引いた場合の値

*: 申請者の計算による

以上の結果から、自然水中におけるカルバリルの推定光分解経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

図1 自然水中の推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

5. 土壌吸着試験

(資料 環4)

試験機関：

報告書作成年：

供試化合物：

構造式：

化学名；1-ナフチル-N-メチルカーバメート（以下NAC）

供試土壌：以下の土壌を用いて試験を実施した。

項目	I	II	III	IV
土壌群名	細粒黄色土	褐色火山灰土壌	洪積埴壤土	多腐植質黒ぼく土
採取場所	福島植防郡山	日植防牛久	和歌山農試	植調熊本試験地
土性 (USDA)	Clay Loam	Silt Clay Loam	Light Clay	Silt Clay Loam
砂	53.4%	26.2%	41.7%	30.6%
シルト	22.8%	50.9%	29.4%	49.7%
粘土	23.8%	22.9%	28.9%	19.7%
有機炭素含有率	1.08%	3.61%	1.75%	12.91%
pH H ₂ O	7.6	7.7	6.0	7.4
KCl	6.7	6.9	5.2	6.7
陽イオン交換容量 (meq/100g)	13.5	21.4	11.0	49.9
りん酸吸収係数	540	2000	410	1850
粘土鉱物の種類	カオリン パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	カオリン パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト

試験方法：

1) 吸着平衡化試験

NACを0.01MのCaCl₂溶液に溶解して1.08ppmの試験溶液を調製する。

遠沈管内に試験土壌5g（風乾砕土）を秤り取り、純水5mlを加え、一夜放置する。上記試験溶液20mlを加えて密栓後、恒温槽内（25±1℃）で震盪した。4、6、8、16及び24時間後に、恒温槽より試料を取り出し分析に供した。試料を3000rpmで15分間遠心分離し、上澄液より適当量を分取し、ベンゼン抽出後、ガスクロマトグラフ（NPD）で定量する。

2) 吸着等温線の作成

吸着平衡振とうを24時間とし、各々の供試土壌において、0.346、0.864、1.768及び4.424ppmの4濃度で試験を実施した。

上澄液中の被検物質濃度を測定し、Freundlichの吸着定数（K_F）等のパラメーターを求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

結果：

1) 吸着平衡時間

連続する2時点の濃度差が10%以内となることを考慮し、各土壌における吸着平衡時間を24時間とした。

2) 吸着等温線

各土壌において得られたFreundlichの吸着等温式の相関係数(r)は、いずれも0.97以上と有意な直線性が認められ、NACの土壌に対する吸着性はFreundlichの吸着等温式に従うと判断された。

Freundlichの吸着等温式から得られたパラメーターを表1に示した。

有機炭素含有率とFreundlichの吸着係数(K_F)の相関係数は0.995であり、有意な相関関係が認められた。

土壌	1/n	K _F	r	有機炭素含有率 OC%	k _{Foc}
福島	0.924	1.98	0.975	1.08	183
牛久	0.888	10.1	0.999	3.61	280
和歌山	0.938	3.92	0.996	1.75	224
熊本	1.06	76.9	0.990	12.91	596

3) 物質収支

各土壌において物質収支は84.5%~106%と良好であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

動物体内運命試験参考資料

(参考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TKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(参考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TKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(参考3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(参考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TKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(参考5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

(参考6)

代謝のまとめ

[動物体内運命試験]

カルバリルを用いて、種々の動物における体内運命試験を実施した。

ラット

投与されたカルバリルは速やかに体内に吸収され、主に尿を介して排泄された。体内に吸収された放射能は速やかに排泄され、投与 48 時間後には、投与放射能の 80%以上が体外に排泄され、168 時間後にはほぼ全ての放射能が排泄された。また、静脈内投与群における糞中排泄割合と、経口投与群における糞中排泄割合がほぼ同じであったことから、経口投与群における糞中放射能は未吸収の放射能ではなく、吸収後胆汁排泄により消化管内に排泄されたものと推察された。

経口投与されたカルバリルの消化管からの吸収は速やかであり、血中濃度の T_{max} は 15～30 分であった。その後の減衰も速やかであり、T_{1/2} は僅か 1 時間程度と良好なクリアランスが認められた。臓器・組織中の放射能も概して血中濃度と同調しており、蓄積性は認められなかった。

経皮投与では吸収速度が遅くなるため、各パラメーターは総じて遅延した。

カルバリルは投与後速やかに排泄されたため、臓器・組織への残留は認められなかった。

イヌ

経口投与されたカルバリルは、低用量群では尿中及び糞中でほぼ同じ割合（いずれも 30～40%）で排泄された一方、高用量群では主排泄経路は糞中であった。静脈内投与群において胆汁排泄割合が極めて低かったことから、糞中放射能は、大部分が未吸収の放射能であると推察された。したがってイヌにおいては、カルバリルの吸収率は低いと考えられる。

マウス

投与されたカルバリルは速やかに体内に吸収され、主に尿を介して排泄された。体内に吸収された放射能は速やかに排泄され、投与 48 時間後には、投与放射能の約 70%以上が体外に排泄され、168 時間後にはほぼ全ての放射能が排泄された。

ウシ

投与されたカルバリルは速やかに体内に吸収され、主に尿を介して排泄された。体内に吸収された放射能は速やかに尿を介して排泄され、連投期間（14 日間）の平均排泄率は低用量群で投与放射能の約 85%、高用量群で約 70%であった。糞中排泄は少なく、低用量群で投与放射能の約 5%、高用量群で約 10%であった。また乳汁中の放射能は極めて低く 0.2%程度であり、容量による差は認められなかった。

[植物体内運命試験]

カルバリルを用いて、植物における体内運命試験を実施した。供試植物はインゲン、小麦、りんご及びラディッシュの 4 種類であった。

分布

処理された放射能は、経時的に植物体内に吸収され、処理部位からの移行も認められた。

代謝

[土壌中運命試験]

カルバリルを用いて、土壌における体内運命試験を実施した。試験条件は、好気及び嫌気の2条件であった。

好気条件

カルバリルは好気条件下で速やかに分解し、推定半減期は砂質埴壌土で約 14 日、軽埴土で約 28 日であった。

嫌気条件

カルバリルは嫌気条件下では比較的安定であり、推定半減期は砂質埴壌土で約 120 日であった。

[加水分解運命試験]

カルバリルを用い、pH5, 7, 9 の緩衝液中における加水分解運命について検討した。

pH5 においてカルバリルは安定であり明確な分解は認められなかった。pH7 においては分解が認められ、推定半減期は HEPES 緩衝液で約 13 日、トリス緩衝液では約 12 日であった。

[水中光分解運命試験]

カルバリルを用い、pH5 の緩衝液および自然水中における水中光分解運命について検討した。

緩衝液

光照射区においてカルバリルは緩やかに分解した。推定半減期は 10.5 日であり、これは北緯 35° における春期太陽光換算で 54.7 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

自然水

光照射区においてカルバリルは速やかに分解した。推定半減期は4.5時間であり、これは北緯35°における春期太陽光換算で1.3日であった。

[土壌吸着試験]

3種類の非火山灰土壌（埴壤土、軽埴土及びシルト質埴壤土）および1種類の火山灰土壌（シルト質埴壤土）を用いて土壌吸着試験を実施した。

Freundlichの吸着等温式による吸着係数(K_F)は1.98~76.9であり、有機炭素含有率による補正值(K_{Foc})は183~598であった。

分解の概要 1

分解の概要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 TKI JAPAN 株式会社にある。

カルバリルの推定代謝分解経路