

9. 生体機能への影響に関する試験

(1) カルタップにおける薬理試験

(資料 9-1)

試験機関：武田薬品工業株式会社

報告書作成年：1979年

検体：カルタップ

(1) カエル摘出坐骨神経-腓腹筋および腹直筋に及ぼす影響

供試動物：トノサマガエル (*Rana Temporaria*)

試験方法：カエルの坐骨神経付き摘出腓腹筋および摘出腹直筋を室温 20~22°C で、マグヌス管 (50 mL) 内の Ringer 液中に懸垂した。頻度 0.1 c/sec、パルス幅 0.2 msec の矩形波により超最大強度で直接または間接刺激した時の腓腹筋の収縮反応ならびにアセチルコリン $5\sim 6 \times 10^6$ g/mL 適用による腹直筋の収縮反応に対して、検体をマグヌス管内へ注入した時の影響を観察した。

結果：検体は 1×10^{-3} g/mL まで、直接刺激および間接刺激による腓腹筋の収縮に影響を及ぼさなかった。アセチルコリン適用によるカエル腹直筋の収縮は、検体存在下で僅かに抑制されるに過ぎなかった。

(2) ラット摘出横隔膜神経-横隔膜に及ぼす影響

供試動物：SD系ラット、体重 150~250 g

試験方法：ラットを屠殺し、横隔膜神経をつけたまま横隔膜を摘出し、Bulbring の方法に従ってマグヌス管の Tyrode 液 (37°C) 中に懸垂した。頻度 0.15~2 c/sec、パルス幅 0.1 msec の矩形波による直接あるいは間接刺激に対する横隔膜の収縮反応に対して、検体をマグヌス管内へ注入した時の影響を観察した。

結果：検体は 1×10^{-3} g/mL まで、直接刺激および間接刺激による収縮に影響を及ぼさなかった。

(3) 神経筋遮断作用

供試動物：雑種イヌ、体重 5.5~10.5 kg

雑種ネコ、体重 2.5~3.6 kg

イヌについてはイソミタール (60 mg/kg, i.p.) で、ネコについてはウレタン (500 mg/kg, i.p.) および α -クロラロース (50 mg/kg, i.p.) で混合麻酔するか、ペントバルビタールナトリウム (35 mg/kg, i.p.) で麻酔して使用した。

試験方法：① 頻度 0.1 c/sec、パルス幅 0.3 msec の矩形波による坐骨神経の末梢断

端または筋自体の超最大刺激によって起こる前脛骨筋の最大収縮を常時記録し、Brownの方法に従ってアセチルコリンを前脛骨筋に近い動脈内へ投与することによって起こる前脛骨筋収縮に対する検体投与(5 mg/kg、前腕静脈投与)の影響を観察した。

② 麻酔ネコの一部において T₇ で脊髄を切断し、必要に応じ人工呼吸下に保持した状態で検体を 7.5 mg/kg 静注し、直接および間接刺激による前脛骨筋収縮の影響を観察した。大腿動脈圧は常時記録し、胸部の呼吸運動は呼吸曲線記録器により記録した。

結果：① アセチルコリンの筋近傍動脈内投与による前脛骨筋の収縮は検体投与によりその神経筋遮断効果の進行と共に漸次抑制された。この神経筋遮断作用はその作用の早期においては高頻度の反復刺激により明らかに拮抗されたが、この高頻度反復刺激による回復効果は遮断作用が進行するにつれて弱くなった。また、ネコの前脛骨筋における部分的神経遮断作用はコリンエステラーゼ阻害剤 0.3~0.4 mg/kg 単独の静注により 10~25 分間にわたって比較的容易に拮抗されたが、遮断が完全な場合はこれら阻害剤によりほとんど拮抗されなかった。イヌの前脛骨筋においてはコリンエステラーゼ阻害剤による拮抗は極めて弱かった。

② T₇ 切断による低位脊髄切断ネコでは、検体 7.5 mg/kg 静注により間接および直接刺激による前脛骨筋収縮の抑制と呼吸抑制が認められた。

これら①および②において、検体の 5~7.5 mg/kg 静注による神経筋遮断作用は麻酔ネコで投与後 10~20 分以内に、麻酔イヌでは 6~18 分以内に出現した。いずれの動物においても検体投与により得られた完全な神経筋遮断作用は投与後 5 時間以上持続した。

(4) 瞬膜に及ぼす影響

供試動物：雑種ネコ 体重 2.5~3.6 kg

試験方法：ウレタン麻酔したネコに頻度 20 c/sec、パルス幅 1 msec の矩形波により頸部交感神経の節前または節後線維を刺激し、得られた瞬膜の収縮反応に対して、検体静注による影響を観察した。

結果：ウレタン麻酔ネコに検体 5~10 mg/kg を静注すると、頸部交感神経の節前線維刺激による瞬膜収縮を 10~20%抑制したが、節後線維刺激による収縮は抑制しなかった。

以上の結果から、カルタップの薬理作用には次の特徴があり、その神経筋遮断作用は主として受容体遮断によると結論された。

① アセチルコリンによる筋収縮を抑制

- ② 神経筋遮断作用はコリンエステラーゼ阻害剤および高頻度反復刺激により非典型的ではあるが拮抗される。
- ③ 神経遮断作用による呼吸抑制
- ④ 上頸神経節の神経伝達をシナプス後性に抑制する。

(2) カルタップ原体のマウス一般状態に及ぼす影響

(資料 9-2)

試験機関：(株) イナリサーチ

報告書作成年：1996年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス、6週齢

試験方法：1群9匹のマウス(体重27.9~31.9g)を3匹ずつ3グループに分け、グループごとに金網ケージに収容し、注射用水に溶解した検体を10、30および100mg/kgの投与量で経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。また、対照群には媒体を同様に投与した。Irwin法を参考にした方法に従って、一般症状を投与前、投与後15、30、60、120、180、300分ならびに24時間に観察した。

結果：媒体対照群および10mg/kg群では何ら変化は認められなかった。30mg/kg群では投与後60分に9匹中1匹で不穏が、15および30分に散瞳が、15~60分に体温下降がそれぞれ媒体対照群と比較して統計学的に有意に認められた。100mg/kg群では投与後30分までに9匹中3匹が死亡した。死亡動物では投与後15分に振戦、間代性痙攣、歩行異常、宙返り試験における着地失敗あるいは体幹の緊張が観察された。生存動物では投与後15~120分に6匹中2匹で振戦および攣縮が、15分に6匹中1匹で歩行異常が、30~60分に6匹中1匹で宙返り試験における着地失敗が、30~180分に6匹中4匹で不穏が、180~300分に6匹中1匹で触反応の亢進が認められた。また投与後15~300分に有意な散瞳もしくは散瞳傾向が、15~180分に有意な体温下降もしくは体温下降傾向が認められた。

以上の結果から、カルタップをマウスに経口投与した場合の無作用量は10mg/kgと予想された。

(3) カルタップ原体のカニクイザルにおける薬理試験

(資料 9-3)

試験機関：(株) イナリサーチ

報告書作成年：1996年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：雄カニクイザル (*Macaca fascicularis*, cage-bred)、3.2~4.0歳、
体重 3.10~4.15 kg

(1) 一般状態に及ぼす影響

試験方法：検体を蒸留水で溶解し、1群2匹のサルに5、50および500 mg/kgの投与量で経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

一般状態の変化を投与後8時間以上継続して観察し、投与後24時間にも観察した。また、出血が疑われる場合には嘔吐物や糞便中(投与後24時間)の潜血反応を調べた。

結果：500 mg/kg群の1例で嘔吐、振戦、眼瞼下垂、横臥位、不穏、異常発声、痙攣、眼瞼痙攣、散瞳、運動協調障害および昏睡が認められ、投与後28分以内に死亡した。この動物の剖検では胃粘膜に点状出血が認められた。他の1例では間欠的な嘔吐および傾眠が認められたのみであった。50 mg/kg群では血液の混入した嘔吐物の間欠的な嘔吐、横臥位および傾眠が認められた。この他、5 mg/kg群においても嘔吐、横臥位および傾眠が認められたが、嘔吐は2~3回の頻度であり投与による胃内への局所刺激によるのみ引き起こされたものと考えられ、横臥位および傾眠はこの嘔吐の二次的影響と考えられた。したがって、これらの症状のいずれについても検体の作用ではないと考えられた。

(2) 呼吸・循環系に及ぼす影響

試験方法：3匹のサルに塩酸ケタミン(5 mg/kg)で前麻酔を施し、約10分後にペントキシシン(10~11 mg/kg)投与により麻酔下においた。約60分から90分間隔で生理食塩液0.3 mL/kgを3回、伏在静脈を介して投与した。各投与の間にペントキシシン7.6~10 mg/kgを追加投与した。投与後30分まであるいは動物が覚醒するまで、心拍数、呼吸数および上腕血圧を5分間隔で測定した。1週間のウォッシュアウト期間の後、同じ3匹のサルに前述と同様の方法で麻酔を施し、約60分間隔で生理食塩液に溶解した検体を3、10および30 mg/kgの投与量にて順次用量を上げて投与した。投与液量は0.3 mL/kgとした。各投与後30分間以上、5分間隔で心拍数、呼吸数および血

圧を測定した。

結果：統計学的有意差あるいは検体投与による影響が認められた項目、時間を下表に示した。

項目	投与量 (mg/kg)	投与後時間 (分)					
		5	10	15	20	25	30
心拍数	10	100	↑108	↑112	108	106	105
	30	97	111	180	182	↑182	180
血圧	3	105	102	↑110	108	109	97
	10	106	117	↑124	↑122	↑126	—
	30	↓81	105	108	↓81	↓54	↓53
呼吸数	30	115	143	170	198	220	224

Student t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として生理食塩液投与後の値を 100 とした場合の値

— : 振戦あるいは痙攣により、2 例が測定できなかったため計算できなかった。

3 mg/kg 群では呼吸数および心拍数に有意な影響は認められなかった。血圧においては投与後 15 分に有意な上昇が認められたが、軽微な変化であり、他の測定時期には有意な差は認められず観察期間を通して血圧は安定していた。このことから、同変化は偶発的変動であり検体投与による影響ではないと考えられた。10 mg/kg 群では投与後 10 分および 15 分に心拍数、投与後 15 分、20 分および 25 分に血圧の有意な上昇が認められたが、呼吸数に有意な影響は認められなかった。30 mg/kg 投与群では投与後 15 分以降心拍数が増加したが、投与後 25 分においてのみ有意となった。血圧では投与後 5 分、20 分、25 分および 30 分に有意な下降が認められた。統計学的有意差は認められなかったものの、投与後 5 分以降呼吸数の明らかな増加が認められた。また投与後に排尿、嘔吐、眼瞼挙縮、散瞳、振戦および痙攣が認められ、これらの動物は死亡するかあるいは投与後約 3 時間に安楽死させた。

以上の結果から、カルタップをカニクイザルに経口投与した場合の無影響量 (NOEL) は 5 mg/kg であり、500 mg/kg は致死量と結論づけられた。静脈内投与では 3 mg/kg で呼吸・循環系に著明な影響を及ぼすことはなかったが、10 mg/kg で循環系にのみ軽度の影響を及ぼし、30 mg/kg では呼吸・循環系に対して明らかな影響が認められた。

カルタップ原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	マウス	経口 (注射用水)	10、30、 100	雄 9	30	10	10 mg/kg では何ら変化は認められなかった。 30 mg/kg では不穏、散瞳および体温下降が認められた。 100 mg/kg では振戦、間代性痙攣、歩行異常、宙返り試験における着地失敗、体幹の緊張、彎縮、不穏、触反応の亢進、散瞳および体温下降が認められた。死亡例は9匹中3匹認められた。
	一般状態	カニクイザル	経口 (蒸留水)	5、50、 500	雄 2	50	5	5 mg/kg では検体投与による影響は認められなかった。 50 mg/kg では血液が混入した嘔吐物の間欠的な嘔吐、横臥位および傾眠が認められた。 500 mg/kg では1例に嘔吐、振戦、眼瞼下垂、横臥位、不穏、異常発声、痙攣、眼瞼痙攣、散瞳、運動協調障害および昏睡が認められ、死亡した。他の1例では嘔吐および間欠的な傾眠のみが認められた。
自律神経系	瞬膜に及ぼす影響	ネコ	麻酔下 静脈内	5~10	不明	5~10	<5	頸部交感神経の節前線維刺激による瞬膜収縮を10~20%抑制したが、節後線維刺激による収縮は抑制しなかった。

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
骨格筋	摘出坐骨神経-腓腹筋および腹直筋に対する影響	トノサマガエル	In vitro	不明	不明	$>1 \times 10^{-3}$ g/mL	1×10^{-3} g/mL	検体は 1×10^{-3} g/mL まで、直接刺激および間接刺激による腓腹筋の収縮に影響を及ぼさなかった。アセチルコリン適用によるカエル腹直筋の収縮は検体存在下、僅かに抑制されるに過ぎなかった。
	摘出横隔膜神経-横隔膜に対する影響	ラット	In vitro	不明	不明	$>1 \times 10^{-3}$ g/mL	1×10^{-3} g/mL	検体は 1×10^{-3} g/mL まで、直接刺激および間接刺激による収縮に影響を及ぼさなかった。
	前脛骨筋	イヌ・ネコ	麻酔下 静脈内	5	不明	5	<5	アセチルコリンによる筋収縮は検体投与により抑制された。この収縮抑制は、高頻度の反復刺激およびコリンエステラーゼ阻害剤 (0.3~0.4 mg/kg 静注) により拮抗された。
	前脛骨筋・呼吸筋	ネコ	麻酔下 静脈内	7.5	不明	7.5	<7.5	脊髓切断ネコにおいては、間接および直接刺激による前脛骨筋収縮の抑制と呼吸抑制が認められた。

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
呼吸・循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数	カニク イザル	麻酔下 静脈内 (生理食 塩液)	3、10、30	雄 3	10	3	<p>3 mg/kg 投与では検体投与による影響は認められなかった。</p> <p>10 mg/kg 投与では心拍数および血圧の上昇が認められた。</p> <p>30 mg/kg 投与では心拍数および呼吸数の上昇、血圧の下降が認められた。排尿、嘔吐、眼瞼攣縮、散瞳、振せんおよび痙攣が認められた。</p>

10. 解毒法および治療

(1) カルタップにおけるSH化合物による拮抗作用

(資料 10-1)

試験機関：武田薬品工業株式会社

報告書作成年：1979年

検体：カルタップ

供試動物：雑種イヌ 体重 8.5~12 kg

試験方法：検体 7.5 mg/kg をイヌへ静脈内注射し、神経筋遮断作用および呼吸停止が完全に出現した後、人工呼吸下、下記の化合物について5~10分間隔で反復静注し、検体に対する拮抗物質を検討した。拮抗物質としては、検体とジスルフィド結合を形成すると考えられた種々のSH化合物のほか、重金属のキレート剤であるメルカプトプロピオニルグリシンおよびチオグリコール酸、ならびにコリンエステラーゼ阻害剤の解毒剤であるPAMなどを選択した。

結果：各種SH化合物、特にBAL、L-システイン、シスチン、D-ペニシラミンおよびシステアミンが神経筋遮断および呼吸障害に対し、いかなる段階においても極めて有効に拮抗した。この拮抗は注射中に出現し1または2時間以上にわたり持続した。更に4、5日間観察を続けたが、再度中毒症状が発症することなく完全に正常にまで回復していることが確認された。これら有効なSH化合物を充分量前投与しても次に投与した検体の神経筋遮断作用の発生を何ら修飾しないし、更に後に投与したSH化合物の有効量を減少させることもなかった。1,4-ジチオスレイトールを20 mg/kgを投与すると一時的な拮抗を示したが、同時に顕著な血圧下降を来すため、更に追加投与することはできなかった。チオグリコール酸およびメルカプトプロピオニルグリシン、PAM（プラリドキシム）については無効であった。詳細について次表に示した。

試験化合物	投与回数	投与量 (mg/kg)	神経筋遮断からの回復度*	有効期間
BAL	6	10~30	+++	>1.0 hr~>4 days
L-システイン	7	300~529	+++	>1.0 hr~>5 days
シスチン	3	50~125	+++	>1.5 hr~>2.0 hr
D-ペニシラミン	5	150~300	+++	>2.0 hr~>5 days
システアミン	1	60	++	>1.0 hr
1,4-ジチオスレイトール	2	20	±	—
メルカプトピロリン	3	50~150	—	—
チオグリコール酸	2	25~175	—	—
グルタチオン (還元型)	1	175	—	—
リボニック酸	2	30	—	—
チオ硫酸ナトリウム	2	500~550	—	—
TTFD ¹⁾	2	125	—	—
PAM (+アトピソ)	2	100~125 (3.0)	—	—

* +++: 完全な回復、++: 中等度の回復、+: 軽度の回復、-: 回復せず

1) チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド

(2) カルタップ原体のマウスに対する解毒剤の効果

(資料 10-2)

試験機関：(株) イナリサーチ
報告書作成年：1996年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス、6週齢

試験方法：検体を注射用水に溶解し、あらかじめ求めたLD₅₀値に相当する210 mg/kgの投与量でマウス20匹(体重28.4~30.2 g)に経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。検体投与直後に、20匹のマウスのうち10匹に対して生理食塩水に溶解したL-システイン200 mg/kgを、残りの10匹に対しては生理食塩液を、それぞれ10 mL/kgの投与液量で腹腔内投与した。投与後6時間までは1時間毎に、その後は投与後24時間に一般状態ならびに生死を観察した。

結果：結果を次表に示した。

投 与 群	死亡動物数/供試動物数
生理食塩液投与群 ^{a)}	9/10
L-システイン投与群 ^{b)}	2/10 **

註) χ^2 検定 ** : $p < 0.01$

a) : 検体210 mg/kgを投与直後に生理食塩液を投与

b) : 検体210 mg/kgを投与直後にL-システイン200 mg/kgを投与(申請者注1)

検体投与直後にL-システインを投与することにより、死亡数の有意な低下が認められた。一般症状として、生理食塩液投与群では投与後より10匹中8匹で振戦が認められ、そのうち7匹は間代性痙攣発現後、31分以内に死亡し、1匹も2時間までに死亡した。また投与後3時間に残る2匹中1匹は痙攣発現後、4時間までに死亡した。L-システイン投与群では投与後より10匹中1匹で振戦および間代性痙攣が発現した後、26分に死亡が、更に投与後3時間に9匹中1匹で痙攣が発現した後、4時間までに死亡が認められた。なお、投与後24時間までに生存していた生理食塩液投与群の1匹およびL-システイン投与群の8匹については一般状態に何ら変化が認められなかった。

以上の結果から、カルタップのLD₅₀値と考えられる210 mg/kgのマウスへの経口投与に対して、L-システインの200 mg/kg投与は明らかな救命効果があると確認された。

申請者注1：

本試験における解毒剤としては、資料10-1において本剤に対する拮抗作用が認められたL-システインを選択した。

カルタップのマウスの毒性症状に対する解毒剤の効果試験総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
解毒試験 (マウス)	経口 (注射用水)	210	雄 20	—	—	検体を経口投与直後に生理食塩液およびL-システインを腹腔内投与
	腹腔内 生理食塩液 投与群	—	(雄 10)	—	—	死亡が 10 匹中 9 匹に認められた。 振戦、間代性痙攣および攀縮が認められた。
	L-システイン 投与群	L-システイン 200	(雄 10)	—	—	死亡が 10 匹中 2 匹に認められた。 L-システイン投与により、死亡数の有意な減少が認められ、一般状態の変化に対する軽減が認められた。

B. 製剤を用いた試験成績

1. カルタップ 75%水溶剤

(1) カルタップ 75%水溶剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：(株)イナリサーチ

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組成] カルタップ 75.0%
結合剤等 25.0%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重；雄 179～202 g、雌 150～165 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から Probit 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を滅菌蒸留水で溶解し、ラット用ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前約 4 時間および投与後 3 時間絶食させた。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、11 および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 250、350、490、685、960 雌 178、250、350、490、685
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 475 (366～623) 雌 315 (216～425)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 5 分から開始 投与後 1 日に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 3 時間に消失 (生存例) または消失せずに死亡 (死亡例)
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 250 雌 < 178 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 250 雌 178

症状としては、流涎、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸困難、呼吸緩徐、接触刺激に対する過敏反応ならびに口、鼻および下腹部の汚れが認められた。体重では、投与後1日に雄490 mg/kg 群および雌178 mg/kg 以上の群で数例に体重減少が認められたが、投与後3日以降は特記すべき変化は認められなかった。

剖検では、死亡動物において肺のうっ血および容積増大ならびに肺気管支～気管内に泡沫液貯留が認められたが、生存動物では検体投与による影響は認められなかった。

(2) カルタップ 75%水溶剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：(株) イナリサーチ

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組成] カルタップ 75.0%
結合剤等 25.0%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重；雄 30.5~34.8 g、雌 21.9~26.9 g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から Probit 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を滅菌蒸留水で溶解し、マウス用ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与前約 4 時間および投与後 3 時間絶食させた。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、11 および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	78、109、153、214、300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 185 (143~243) 雌 181 (142~235)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 7 分から開始 投与後 56 分に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 3 分から発現 投与後 3 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 109 雌 78
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 109

症状としては、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣および呼吸困難が認められた。体重では、300 mg/kg 群雄 1 例で投与後 1 日に顕著な体重減少が認められたが、

3日には回復した。214 mg/kg 群雌 2 例で観察期間を通じて体重増加抑制傾向が認められた。

剖検では死亡動物および生存動物のいずれにも異常は認められなかった。

(3) カルタップ 75%水溶剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組成] カルタップ 75.0%
結合剤等 25.0%

供試動物：Wistar系ラット、雄7週齢、雌9週齢、体重；雄233～273 g、雌215～238 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：粉碎した検体をリント布 (4 × 5 cm) に均一に広げて精製水 0.5 mL で湿らせ、剃毛した背部 (5 × 6 cm) に貼付してサージカルテープで固定した。24時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。対照群には検体を除き同様の処置をした。

観察・検査項目：症状および生死を14日間観察した。体重は投与前、投与後3、7、10および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後1日から開始 回復は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 < 2000 (2000 mg/kg 投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

死亡は認められなかった。

症状としては、2000 mg/kg 投与群において、適用部位に刺激性変化である軽度

な発赤および痂皮形成が認められたが、漸次回復した。しかしながら、雄1例において痂皮が観察期間終了まで消失しなかった。

体重では検体投与による影響は認められなかった。

剖検では、適用部位の小痂皮（雄1例）を除き、異常は認められなかった。

(4) カルタップ 75%水溶剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製1-4)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組 成]	カルタップ	75.0%
	結合剤等	25.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11～12 週齢、体重 2.25～2.85 kg、1 群 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：動物の背部を剃毛し、2 × 3 cm の試験部位を左右 2 ヶ所に設定した。左側には検体の 10%水溶液 0.5 mL で湿らせたリント布 (2 × 3 cm) を、右側には同量の精製水で湿らせたリント布を適用し、ともにサージカルテープで閉塞貼付した。4 時間後にリント布を除去し、皮膚に残った検体は精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン(59 農蚕第 4200 号)に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

観察期間を通して、紅斑、浮腫および痂皮形成等の刺激性変化は認められなかった。また一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 75%水溶剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

動物 番号	項 目	最高 評点	適 用 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(5) カルタップ 75%水溶剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製1-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組成]	カルタップ	75.0%
	結合剤等	25.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11～12週齢、体重 2.28～2.84 kg、非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体の 10%水溶液 0.1 mL を右眼に適用し、左眼は対照とした。洗眼群 3匹は適用 2分後に約 20 mL の生理食塩水で洗眼した。対照眼についても同様に洗眼した。

観察項目：適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24 および 72 時間後に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった
洗眼群および非洗眼群のどちらにおいても眼一次刺激性は認められなかった。
また一般症状および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 75%水溶剤はウサギの眼に対して刺激性なしと判定した。

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合 計		78	0	0	0	0		
平 均		13	0	0	0	0		
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合 計		13	0	0	0	0	

(6) カルタップ 75%水溶剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-6)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体：カルタップ 75%水溶剤 (パダン SG 水溶剤)

検体純度：75%水溶剤

[組成] カルタップ 75.0%
結合剤等 25.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢：5 週齢、投与開始時体重 311~408 g、
1 群 10 または 15 匹

観察期間：誘発後 48 時間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感作：前日に左腹側部 (5 × 5 cm) を剪毛 (剃毛) し、検体処置群には検体の 25%水溶液 0.5 mL を塗布したリント布 (2.5 × 2.5 cm) を 6 時間閉塞貼付した。感作は、週 1 回の割合で、合計 3 回実施した。

陽性対照群には 1% 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 70%エタノール溶液を検体処置群と同様に処置した。

検体対照群および陽性対照の対照群に対しては、感作を行わなかった。

惹起：最終感作の 2 週間後、前日に剪毛 (剃毛) した右腹側部 (5 × 5 cm) に、検体処置群および検体対照群には検体の 12.5%水溶液 0.5 mL を、陽性対照群および陽性対照の対照群には 0.1% DNCB の 40%エタノール溶液 0.5 mL を感作と同様に処置した。

観察項目：惹起貼付除去 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
1*	まばらな軽い紅斑
2*	中等度の紅斑
3*	強度の紅斑および浮腫

*：陽性反応

陽性反応を示した動物の比率から、下表に従って皮膚感作性の強さを評価した（ただし、感作率 0% の場合は感作性なしとした）。その他、一般症状を毎日観察し、体重を週 2 回測定した。

感作率 (%)	感作程度	分類
0 - 8	A	弱い
9 - 28	B	軽度
29 - 64	C	中等度
65 - 80	D	強度
81 - 100	E	極めて強度

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次表に示した。

検体処置群および検体対照群では、少数例に皮膚一次刺激による点状の痂皮形成が認められたが、感作による皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では、全例に感作によると考えられる軽度から中等度の紅斑が認められた。

一般症状および体重では検体によると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 75% 水溶剤は本試験条件下 (Buehler 法) で皮膚感作性なしと判定した。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
	感作	惹起		24 時間					48 時間					時間		合計	
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24	48		
				0	1	2	3		0	1	2	3					
検体	検体* 25%水溶液	検体* 12.5%水溶液	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0*	0/15	0	0	0
	—	検体* 12.5%水溶液	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0*	0/15	0	0	0
陽性対照	1% DNCB 70%エタノール溶液	0.1% DNCB 40%エタノール溶液	10	0	5	5	0	10/10	0	5	5	0	10/10	100	100	100	
	—	0.1% DNCB 40%エタノール溶液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0	

*検体：カルタップ 75% 水溶剤

*：2 例に皮膚一次刺激による点状の痂皮形成が認められた。

2. カルタップ 2%粉剤

(1) カルタップ 2%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：カルタップ 2%粉剤 (パダン粉剤 DL)

検体純度：2%粉剤

[組 成] カルタップ 2.0%
 鉱物質微粉、凝集剤等 98.0%

供試動物：Wistar系ラット、6週齢、体重；雄 149~174 g、雌 114~136 g、
 1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：6濃度 (2000~7426 mg/kg) の検体投与群を設け、それらの死亡率から Probit
 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：粉砕した検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 溶液に懸
 濁して投与液を調製し、金属製胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与液
 量は 20 ml/kg とした。対照群には 0.5% CMC-Na 溶液を同様に投与した。投与前
 約 17 時間絶食させた。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10
 および 14 日ならびに死亡発見時に測定した。死亡動物および試験終了時の全生
 存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、2000、2600、3380、4394、5712、7426
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4042 (3547~4595) 雌 3963 (3546~4440)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 20 分から開始 投与後 2 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現 投与後 24 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 < 2000 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2600

症状としては、振戦、痙攣、流涎および自発運動の低下が認められた。
体重については、投与後 10 日に 2000 mg/kg 群の雄で体重増加抑制が認められた。
剖検では、死亡動物において肺のうっ血または出血、胃の糜爛および胸腺の点状出血が認められたが、観察期間終了時の生存動物では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

(2) カルタップ 2%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-2)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：カルタップ 2%粉剤 (パダン粉剤 DL)

検体純度：2%粉剤

[組 成] カルタップ 2.0%
 鉱物質微粉、凝集剤等 98.0%

供試動物：Wistar 系ラット、雄 7 週齢、雌 10 週齢、体重；雄 215~233 g、雌 204~224 g、
 1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：剃毛した背部皮膚 (5 × 6 cm) を蒸留水で湿らせ、検体を塗布したリント布 (4 × 5 cm) を貼付してサージカルテープで固定した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄し、タオルを用いて拭き取った。対照群には検体の塗布を除き同様の処置をした。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

死亡および中毒症状は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。また、適用部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

(3) カルタップ 2%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 2-3)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：カルタップ 2%粉剤 (パダン粉剤 DL)

検体純度：2%粉剤

[組 成]	カルタップ	2.0%
	鉱物質微粉、凝集剤等	98.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11~14 週齢、体重 2.36~2.54 kg、1 群 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：動物の背部を剃毛し、2 × 3 cm の試験部位を左右 2 ヶ所に設定した。右側には粉砕した検体 0.5 g を 0.2 mL の蒸留水で湿らせ塗布したリント布 (2 × 3 cm) を、左側には同量の蒸留水で湿らせたリント布を適用し、ともにサージカルテープで閉塞貼付した。4 時間後にリント布を除去し、皮膚に残った検体は蒸留水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

観察期間を通して、紅斑、浮腫および痂皮形成等の刺激性変化は認められなかった。また一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 2%粉剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

動物 番号	項 目	最高 評点	適 用 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(4) カルタップ 2%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 2-4)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：カルタップ 2%粉剤 (パダン粉剤 DL)

検体純度：2%粉剤

[組 成]	カルタップ	2.0%
	鉱物質微粉、凝集剤等	98.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11～14 週齢、体重 2.44～2.67 kg、非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：粉碎した検体 0.1 g を右眼に適用し、左眼は対照とした。洗眼群 3 匹は適用 2 分後に約 20 mL の生理食塩水で洗眼した。非洗眼群 6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、適用 1 時間後に結膜における多少の血管の充実が全例に、また結膜におけるわずかな腫脹が 4/6 例に認められたが、結膜発赤は 72 時間後、結膜浮腫は 48 時間後までに全て消失した。

洗眼群では、適用 1 時間後に結膜における多少の血管の充実およびわずかな腫脹が 2/3 例に認められたが、結膜発赤は 48 時間後、結膜浮腫は 24 時間後までに全て消失した。

一般症状および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 2%粉剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有し、その反応は洗眼により低減すると考えられた（申請者注1）。

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
合 計		78	10	7	1	0		
平 均		13	1.7	1.2	0.2	0		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	0.3	0	0	
		浮腫	4	0.7	0	0	0	
	合 計		13	4	1	0	0	

申請者注1：刺激性の評価について

報告書では、「認められた症状は、被験物質による物理的な作用と思われ、その程度が陽性効果にまで至っていないことから、本剤は刺激性を有さない」と考察されているが、Kay & Calandra の評価基準¹⁾に従うと『軽度の刺激性』に分類されるため、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると判断した。また、洗眼により、反応は低減し、回復も早まったことから、洗眼効果ありと判断した。

¹⁾ J. H. Kay, and J. C. Calandra, Journal of the society of cosmetic chemists, 13: 281-289, 1962.

(5) カルタップ 2%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：カルタップ 2%粉剤 (パダン粉剤 DL)

検体純度：2%粉剤

[組 成]	カルタップ	2.0%
	鉱物質微粉、凝集剤等	98.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢：5 週齢、投与開始時体重 286~354 g、
1 群 10 または 15 匹

観察期間：誘発後 48 時間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；前日に左腹側部 (5 × 5 cm) を刈毛、剃毛し、検体処置群には検体の 25%白色ワセリン混合物を、陽性対照群には 1% DNCB の白色ワセリン混合物を、検体対照群および陽性対照の対照群には白色ワセリンを、いずれも 0.5 g 塗布したリント布 (2 × 2 cm) を 6 時間閉塞貼付した。感作は、週 1 回の割合で、合計 3 回実施した。無処置群に対しては感作を行わなかった。

惹起；最終感作の 2 週間後、前日に刈毛、剃毛した右腹側部 (5 × 5 cm) に、検体処置群、検体対照群および無処置群は検体の 2%白色ワセリン混合物 0.5 g を、陽性対照置群および陽性対照の対照群は 0.1% DNCB の 40%エタノール溶液 0.5 mL をリント布 (2 × 2 cm) に塗布し、24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、下記の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
1	まばらな軽い紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑および浮腫

検体処置群および陽性対照群の動物について、陽性反応（評点 1～3）を示した動物の比率（感作率）を求め、下表に従って皮膚感作性の強さを評価した。

その他、一般症状を毎日観察し、体重を週 2 回測定した。

感作率 (%)	感作程度	分類
0 - 8	A	弱い
9 - 28	B	軽度
29 - 64	C	中等度
65 - 80	D	強度
81 - 100	E	極めて強度

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次表に示した。

検体処置群、検体対照群および無処置群には、惹起 24 および 48 時間後のいずれの観察においても適用部位に紅斑、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では、惹起 24 および 48 時間後においてまばらな軽い紅斑あるいは中等度の紅斑が 10 例中 9 例に認められた。陽性対照の対照群では、適用部位に皮膚反応は認められなかった。

一般症状および体重では何ら異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 2% 粉剤は本試験条件下（Buehler 法）で皮膚感作性なしと判定した。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
	感作	惹起		24 時間					48 時間					時間		合計
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24	48	
				0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	検体*25% ワセリン混合物	検体*2% ワセリン混合物	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	0
	白色ワセリン	検体*2% ワセリン混合物	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	0
無処置	—	検体*2% ワセリン混合物	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	0
陽性対照	1% DNCB ワセリン混合物	0.1% DNCB 40%エタノール溶液	10	1	8	1	0	9/10	1	3	6	0	9/10	90	90	90
	白色ワセリン	0.1% DNCB 40%エタノール溶液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

*検体：カルタップ 2%粉剤

3. カルタップ 14%粒剤

(1) カルタップ 14%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 14%粒剤 (パダン 1 キロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組成]	カルタップ	14.0%
	鉱物質微粉等	86.0%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重；雄 183～223 g、雌 137～176 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から van der Waerden 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：粉碎した検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液で懸濁し、金属製胃管を用いて単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には 0.5% CMC-Na 水溶液を同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	350、460、590、770、1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 514 (482~549) 雌 457 (433~482)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 10 分から開始 投与後 3 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 350 雌 < 350 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 350 雌 < 350 (雌については全群で死亡が認められた)

症状としては、振戦、痙攣、強直性痙攣、自発運動の低下および反射の亢進が認められた。

体重では検体投与による影響は認められなかった。

剖検では、死亡動物において腺胃の点状出血が認められた。生存動物では異常は認められなかった。

(2) カルタップ 14%粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 14%粒剤 (パダン1 キロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組成] カルタップ 14.0%
 鉱物質微粉等 86.0%

供試動物：Crj:CD-1 マウス、6週齢、体重；雄 25.4~33.8 g、雌 18.4~24.1 g、
 1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から Probit 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：粉碎した検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液で懸濁し、金属製胃管を用いて単回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には 0.5% CMC-Na 水溶液を同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、350、460、590、770、1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 461 (394~524) 雌 638 (566~721)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 10 分から開始 投与後 3 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 350
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 350

症状としては、振戦、自発運動の低下および痙攣が認められた。

体重では、350、460 および 590 mg/kg 群の雄で対照群に比べ低値を示した（申請者注1）。

剖検では、死亡動物において胃の点状出血、前胃の点状出血ならびに腺胃の出血、点状出血および糜爛が認められた。生存動物では、腺胃の糜爛、肥厚および点状出血が少数例に認められた。

申請者注1 : 350、460 および 590 mg/kg 群の雄における体重の低値について

同変化については、より高用量を投与した 770mg/kg 群の雄では認められておらず用量に応じた変化ではないこと、また、雌ではいずれの群においても体重への影響は認められないことから、偶発的な変化であり検体投与の影響ではないものと判断した。

(3) カルタップ 14%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 3-3)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検 体：カルタップ 14%粒剤 (パダン 1 キロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組 成] カルタップ 14.0%
 鉱物質微粉等 86.0%

供試動物：Wistar 系ラット、雄 7 週齢、雌 9 週齢、体重；雄 254~301 g、雌 201~233 g、
 1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：粉砕した検体をリント布 (4 × 5 cm) に均一に広げて精製水 0.5 mL で湿らせ、
 剃毛した背部 (5 × 6 cm) に貼付してサージカルテープで固定した。24 時間後
 にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。対照群には検体を除き同
 様の処置をした。

観察・検査項目：症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 お
 よび 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査
 を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 1 日から開始 回復は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 < 2000 (2000 mg/kg 投与群において症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

死亡は認められなかった。

症状として、適用部位の刺激性変化が認められた。すなわち、投与後 1 日に雌

4例で発赤が認められ、2日以降は痂皮を形成して経時的に脱落したが、1例では観察期間終了まで消失しなかった。

体重では検体投与による影響は認められなかった。

剖検では、適用部位の痂皮（雌1例）を除き、異常は認められなかった。

(4) カルタップ 14%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 3-4)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検 体：カルタップ 14%粒剤 (パダンキロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組 成]	カルタップ	14.0%
	鉱物質微粉等	86.0%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14~16 週齢、体重 2.87~3.56 kg、1 群 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：動物の背部を剃毛し、2 × 3 cm の試験部位を左右 2 ヶ所に設定した。左側には粉砕した検体の 10%懸濁液 0.5 mL を均一に広げたリント布 (2 × 3 cm) を、右側には同量の精製水で湿らせたリント布を適用し、ともにサージカルテープで閉塞貼付した。4 時間後にリント布を除去し、皮膚に残った検体は精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン(59 農蚕第 4200 号)に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

観察期間を通して、紅斑、浮腫および痂皮形成等の刺激性変化は認められなかった。また一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 14%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

動物 番号	項 目	最高 評点	適 用 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(5) カルタップ 14%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製3-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 14%粒剤 (パダン 1 キロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組成]	カルタップ	14.0%
	鉱物質微粉等	86.0%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14～16週齢、体重 3.02～3.58 kg、非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：粉碎した検体の 10%懸濁液 0.1 mL を左眼に適用し、右眼は対照とした。洗眼群 3匹は適用 2分後に約 20 mL 以上の精製水で洗眼した。対照眼についても同様に洗眼した。

観察項目：適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24 および 72 時間後に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

洗眼群および非洗眼群のいずれにおいても眼一次刺激性は認められなかった。

また一般症状および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 14%粒剤はウサギの眼に対して刺激性なしと判定した。

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合 計		78	0	0	0	0		
平 均		13	0	0	0	0		
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合 計		13	0	0	0	0	

(6) カルタップ 14%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製3-6)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：カルタップ 14%粒剤 (パダン 1 キロ粒剤)

検体純度：14%粒剤

[組成]	カルタップ	14.0%
	鉱物質微粉等	86.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢：5 週齢、投与開始時体重 271~392 g、
1 群 10 または 15 匹

観察期間：誘発後 48 時間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；前日に左腹側部 (5 × 5 cm) を剪毛 (剃毛) し、検体処置群には検体の 6% CMC-Na 懸濁液 0.5 mL を塗布したリント布 (2.5 × 2.5 cm) を 6 時間閉塞貼付した。

感作は、週 1 回の割合で、合計 3 回実施した。

陽性対照群には 0.5% 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 70%エタノール溶液を検体処置群と同様に処置した。

検体対照群および陽性対照の対照群に対しては、感作を行わなかった。

惹起；最終感作の 2 週間後、前日に剪毛 (剃毛) した右腹側部 (5 × 5 cm) に、検体処置群および検体対照群は検体の 6% CMC-Na 懸濁液 0.5 mL を、陽性対照群および陽性対照の対照群は 0.1% DNCB の 40%エタノール溶液 0.5 mL を感作と同様に処置した。

観察項目；惹起貼付除去 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、次の基準に従って採点した。

皮膚反応の評価 (From Handbook of in vivo Toxicity Testing)

紅斑および痂皮の形成

非常に軽度な紅斑 (かろうじて識別出来る)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑 (beet redness) からわずかな痂皮の形成 (深部損傷) まで	4

浮腫の形成

非常に軽度な浮腫 (かろうじて識別出来る)	1
軽度浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別出来る)	2
中等度浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
高度浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

陽性反応を示した動物の比率から、下表に従って皮膚感作性の強さを評価した (ただし、感作率 0% の場合は感作性なしとした)。その他、一般症状を毎日観察し、体重を週 2 回測定した。

感作率 (%)	感作程度	分類
0 - 8	A	弱い
9 - 28	B	軽度
29 - 64	C	中等度
65 - 80	D	強度
81 - 100	E	極めて強度

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次表に示した。

検体処置群では、惹起 48 時間後の観察において、まばらなはっきりとした紅斑および非常に軽度の浮腫が 15 例中 1 例に認められ (感作率 6.7%)、感作性の区分は弱いと判定された。

一方、陽性対照群では、10 例全例に感作による皮膚反応が認められ、感作性の区分は極めて強度と判定された。

一般症状および体重では検体によると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ 14% 粒剤は本試験条件下 (Buehler 法) で弱い皮膚感作性ありと判定された。

	群		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)				
	感作	惹起			24 時間					48 時間					時間		合計		
					皮膚反応評点					皮膚反応評点					計	計			
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3				4	計
検体	検体*6% 0.5% CMC-Na 懸濁液	検体*6% 0.5% CMC-Na 懸濁液	15	紅斑・痂皮	15	0	0	0	0	0/15	14	0	1	0	0	1/15	0	6.7	6.7
				浮腫	15	0	0	0	0	0/15	14	1	0	0	0	1/15			
	-	検体*6% 0.5% CMC-Na 懸濁液	15	紅斑・痂皮	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	0	0	0
				浮腫	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15			
陽性対照	0.5% DNCB 70%エタノール 溶液	0.1% DNCB 40%エタノール 溶液	10	紅斑・痂皮	0	3	4	3	0	10/10	0	6	4	0	0	10/10	100	100	100
				浮腫	0	6	4	0	0	10/10	5	5	0	0	0	5/10			
	-	0.1% DNCB 40%エタノール 溶液	10	紅斑・痂皮	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10			

*検体：カルタップ 14%粒剤

IX. 動植物およ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	供試動物植物等	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																																																																			
1-1 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： [1, 3-¹⁴C]カルタップ (標識位置およびその選定理由は、この表の最後の<標識化合物一覧表>に記載。)</p> <p>投与方法： 1 mg/kg (低用量) および 25 mg/kg (高用量) で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 排泄試験；糞尿を投与後 7 日まで採取。呼吸は投与後 48 時間まで採取。組織中濃度測定；投与後 0.5 (高用量の雌のみ 2 時間)、4、8 および 168 時間に組織等を採取。血中濃度測定、投与後 48 時間まで採取。</p> <p>検査項目： 排泄率、組織中濃度、血中濃度、糞尿、血漿、肝臓および腎臓中の代謝物分析</p>	<p>・血漿の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬物動態パラメータ</th> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (時間)</td> <td>0.50</td> <td>0.50</td> <td>0.50</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Cmax *</td> <td>0.567</td> <td>0.544</td> <td>9.70</td> <td>10.29</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (時間)</td> <td>4.04</td> <td>4.70</td> <td>3.69</td> <td>4.44</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-24 時間) **</td> <td>2.60</td> <td>2.64</td> <td>74.2</td> <td>67.8</td> </tr> <tr> <td>AUC (0-∞) **</td> <td>2.63</td> <td>2.68</td> <td>74.9</td> <td>68.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：単位は、μg カルタップ相当量/g (ppm) **：単位は、μg カルタップ相当量・時間/g</p> <p>・累積 ¹⁴C 排泄率 (投与後 7 日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">試料</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>88.9</td> <td>90.0</td> <td>91.4</td> <td>92.2</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>7.1</td> <td>6.1</td> <td>5.7</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>呼吸¹</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>97.3</td> <td>97.4</td> <td>98.4</td> <td>98.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：呼吸は投与後 2 日まで採取。</p> <p>・組織分布 1 mg/kg 投与後、¹⁴C は抽出した器官および組織中に分布し、雌雄ラットとも投与後 8 時間までは、消化管およびその内容物で高い ¹⁴C 濃度を示した。その他に雄ラットでは毛、腎臓および甲状腺に、雌ラットでは、毛および甲状腺に比較的高い ¹⁴C が認められた。ほとんどの器官および組織中 ¹⁴C 濃度は経時的に減少し、その消失パターンは血漿 (定量限界以上であった投与後 8 時間まで) と類似していた。また、投与後 168 時間には多くの器官および組織で定量限界未達となり、蓄積傾向は認められなかった。投与 ¹⁴C に対する器官および組織内分布率は、投与後 0.5 時間から 8 時間にかけて雌雄ラットとも消化管およびその内容物で高かったが、これらを除くと、肝臓、全血および腎臓で比較的高く、0.1~4.5%TAR (%TAR：投与放射能に対する割合) を示した。投与後 168 時間には多くの器官および組織で定量限界未達となり、体内残存率は雄ラットで 0.3%TAR、雌ラットで 0.2%TAR であり、¹⁴C の残存は僅かであった。25 mg/kg 投与後の器官および組織中 ¹⁴C 濃度推移、分布、蓄積性および組織内分布率は、1 mg/kg 投与時とほぼ同様の傾向を示し、¹⁴C の分布には顕著な用量差は認められなかった。</p>	薬物動態パラメータ	1 mg/kg		25 mg/kg		雄	雌	雄	雌	Tmax (時間)	0.50	0.50	0.50	2	Cmax *	0.567	0.544	9.70	10.29	t _{1/2} (時間)	4.04	4.70	3.69	4.44	AUC (0-24 時間) **	2.60	2.64	74.2	67.8	AUC (0-∞) **	2.63	2.68	74.9	68.9	試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)				1 mg/kg		25 mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	88.9	90.0	91.4	92.2	糞	7.1	6.1	5.7	4.5	呼吸 ¹	1.3	1.4	1.3	1.4	合計	97.3	97.4	98.4	98.1	住友化学 (2004)	314
薬物動態パラメータ	1 mg/kg		25 mg/kg																																																																						
	雄	雌	雄	雌																																																																					
Tmax (時間)	0.50	0.50	0.50	2																																																																					
Cmax *	0.567	0.544	9.70	10.29																																																																					
t _{1/2} (時間)	4.04	4.70	3.69	4.44																																																																					
AUC (0-24 時間) **	2.60	2.64	74.2	67.8																																																																					
AUC (0-∞) **	2.63	2.68	74.9	68.9																																																																					
試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																								
	1 mg/kg		25 mg/kg																																																																						
	雄	雌	雄	雌																																																																					
尿	88.9	90.0	91.4	92.2																																																																					
糞	7.1	6.1	5.7	4.5																																																																					
呼吸 ¹	1.3	1.4	1.3	1.4																																																																					
合計	97.3	97.4	98.4	98.1																																																																					

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																																																																																													
				<p>・尿 (投与後1日まで) および糞 (投与後2日まで) の代謝物の投与放射能に対する割合 (%TAR)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">%TAR</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">25 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">尿</td> </tr> <tr> <td>DBMP</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>2.2</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>DMMP (I)</td> <td>10.5</td> <td>21.9</td> <td>12.9</td> <td>23.6</td> </tr> <tr> <td>DMMP (II)</td> <td>4.3</td> <td>8.1</td> <td>6.6</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>ASTP</td> <td>5.8</td> <td>7.8</td> <td>8.0</td> <td>7.1</td> </tr> <tr> <td>DBSP</td> <td>30.1</td> <td>25.8</td> <td>30.6</td> <td>22.6</td> </tr> <tr> <td>AMSP</td> <td>3.0</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>未知代謝物-1</td> <td>2.5</td> <td>3.0</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>DBMP-N-oxide</td> <td>16.9</td> <td>12.6</td> <td>17.7</td> <td>13.6</td> </tr> <tr> <td>NTX-N-oxide</td> <td>3.8</td> <td>3.7</td> <td>5.4</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>未知代謝物-4</td> <td>9.2</td> <td>6.2</td> <td>8.7</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td>1.1</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>原点部分</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>尿小計</td> <td>88.3</td> <td>89.1</td> <td>90.9</td> <td>91.6</td> </tr> <tr> <td colspan="5">糞</td> </tr> <tr> <td colspan="5">クロホルム抽出層</td> </tr> <tr> <td>DBMP</td> <td>0.2</td> <td><LOQ</td> <td>0.3</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>DMMP (I)</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td>0.4</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>DMMP (II)</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>ASTP</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>DBSP</td> <td>0.3</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>AMSP</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>原点部分</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> <td><LOQ</td> <td><LOQ</td> </tr> <tr> <td>水層</td> <td>1.8</td> <td>1.3</td> <td>1.8</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>4.3</td> <td>3.6</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>糞小計</td> <td>7.0</td> <td>5.9</td> <td>5.7</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>95.3</td> <td>95.0</td> <td>96.6</td> <td>95.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中の値は4匹の試料を混合して分析した値 <LOQ: 定量限界未満</p> <p>・血漿、肝臓および腎臓中の代謝物 Tmax 時点の血漿中には、DBMP、NTX、DMMP (I)、DMMP (II)、ASTP、DBSP、AMSP、未知代謝物-1 および未知代謝物-3 の計9種類の代謝物が認められ、主要代謝物はDMMP (I) およびDMMP (II) であった。Tmax 時点の肝臓中には、DBMP、NTX、DMMP (I)、DMMP (II)、ASTP、DBSP および未知代謝物-5 の計7種類の代謝物が認められ、主要代謝物はDBMP であった。Tmax 時点の腎臓中にも肝臓と同じ代謝物が認められたが、主要代謝物はDMMP (I) であった。</p> <p>・ラットにおける主要代謝反応は以下の通りであった。 1. -S-CO-結合の開裂によるジチオプロパンの生成</p>	代謝物	%TAR				1 mg/kg		25 mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿					DBMP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NTX	2.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	DMMP (I)	10.5	21.9	12.9	23.6	DMMP (II)	4.3	8.1	6.6	11.8	ASTP	5.8	7.8	8.0	7.1	DBSP	30.1	25.8	30.6	22.6	AMSP	3.0	<LOQ	<LOQ	7.5	カルタップ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	未知代謝物-1	2.5	3.0	<LOQ	<LOQ	DBMP-N-oxide	16.9	12.6	17.7	13.6	NTX-N-oxide	3.8	3.7	5.4	1.3	未知代謝物-4	9.2	6.2	8.7	4.0	その他	<LOQ	<LOQ	1.1	<LOQ	原点部分	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	尿小計	88.3	89.1	90.9	91.6	糞					クロホルム抽出層					DBMP	0.2	<LOQ	0.3	<LOQ	NTX	0.2	0.3	0.3	0.2	DMMP (I)	<LOQ	<LOQ	0.4	<LOQ	DMMP (II)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ASTP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	DBSP	0.3	0.5	0.5	0.4	AMSP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	カルタップ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	その他	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	原点部分	0.1	0.2	<LOQ	<LOQ	水層	1.8	1.3	1.8	1.2	抽出残渣	4.3	3.6	2.5	2.5	糞小計	7.0	5.9	5.7	4.3	合計	95.3	95.0	96.6	95.9		
代謝物	%TAR																																																																																																																																																																																		
	1 mg/kg		25 mg/kg																																																																																																																																																																																
	雄	雌	雄	雌																																																																																																																																																																															
尿																																																																																																																																																																																			
DBMP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
NTX	2.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
DMMP (I)	10.5	21.9	12.9	23.6																																																																																																																																																																															
DMMP (II)	4.3	8.1	6.6	11.8																																																																																																																																																																															
ASTP	5.8	7.8	8.0	7.1																																																																																																																																																																															
DBSP	30.1	25.8	30.6	22.6																																																																																																																																																																															
AMSP	3.0	<LOQ	<LOQ	7.5																																																																																																																																																																															
カルタップ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
未知代謝物-1	2.5	3.0	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
DBMP-N-oxide	16.9	12.6	17.7	13.6																																																																																																																																																																															
NTX-N-oxide	3.8	3.7	5.4	1.3																																																																																																																																																																															
未知代謝物-4	9.2	6.2	8.7	4.0																																																																																																																																																																															
その他	<LOQ	<LOQ	1.1	<LOQ																																																																																																																																																																															
原点部分	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
尿小計	88.3	89.1	90.9	91.6																																																																																																																																																																															
糞																																																																																																																																																																																			
クロホルム抽出層																																																																																																																																																																																			
DBMP	0.2	<LOQ	0.3	<LOQ																																																																																																																																																																															
NTX	0.2	0.3	0.3	0.2																																																																																																																																																																															
DMMP (I)	<LOQ	<LOQ	0.4	<LOQ																																																																																																																																																																															
DMMP (II)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
ASTP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
DBSP	0.3	0.5	0.5	0.4																																																																																																																																																																															
AMSP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
カルタップ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
その他	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
原点部分	0.1	0.2	<LOQ	<LOQ																																																																																																																																																																															
水層	1.8	1.3	1.8	1.2																																																																																																																																																																															
抽出残渣	4.3	3.6	2.5	2.5																																																																																																																																																																															
糞小計	7.0	5.9	5.7	4.3																																																																																																																																																																															
合計	95.3	95.0	96.6	95.9																																																																																																																																																																															

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																																																																																																																																																																	
				2. 窒素原子の酸化による N-oxide の生成 3. 硫黄原子の還元 4. 還元後、硫黄原子のメチル化によるメチルチオ誘導体の生成 5. メチルチオ誘導体の硫黄原子の酸化によるメチルスルフィニル誘導体の生成 6. ジメチルアミノ基の N-脱メチル化																																																																																																																																																																			
II-1 (GLP)	植物代謝	水稻	供試化合物： [1, 3- ¹⁴ C]カルタップ 処理方法： 調製した ¹⁴ C 処理製剤 (粒剤または水溶剤) を 1 回散布 ・粒剤 処理量 4.0 mg ai/ポット (800 g ai/ha 相当)、 水稻幼苗移植直後に田面水施用 ・水溶剤 処理量 3.75 mg ai/ポット (750 g ai/ha 相当)、 水稻幼苗移植 78 日後 (乳熟期) に地上部茎葉散布 試料採取時期： ・粒剤 処理 56 日後 (中間採取) および 121 日後 (最終収穫) ・水溶剤 処理 14 日後 (中間採取) および 43 日後 (最終収穫) 採取試料 (粒剤、水溶剤共)： 玄米、籾殻、稲わら、根部、茎葉部 (中間採取) 試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量	・水稻体各組織における放射能濃度 (以下、「総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)」を「%TRR」と略す。) <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">採集時期 部位/画分</th> <th colspan="2">粒剤処理</th> <th colspan="2">水溶剤処理</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">中間採取</td> </tr> <tr> <td>茎葉</td> <td>0.2381</td> <td>100.00</td> <td>3.0290</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>0.0911</td> <td>38.25</td> <td>1.0799</td> <td>35.65</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.1470</td> <td>61.75</td> <td>1.9492</td> <td>64.35</td> </tr> <tr> <td colspan="5">最終収穫</td> </tr> <tr> <td>玄米</td> <td>0.1960</td> <td>100.00</td> <td>1.4157</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>0.0243</td> <td>12.38</td> <td>0.5425</td> <td>38.32</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.1717</td> <td>87.62</td> <td>0.8732</td> <td>61.68</td> </tr> <tr> <td>籾殻</td> <td>0.3176</td> <td>-</td> <td>12.9471</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>稲わら</td> <td>0.6431</td> <td>100.00</td> <td>6.4634</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>0.2520</td> <td>39.16</td> <td>2.2764</td> <td>35.20</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.3910</td> <td>60.84</td> <td>4.1870</td> <td>64.80</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>1.8817</td> <td>-</td> <td>0.3851</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> ・玄米および稲わら抽出液におけるカルタップおよび同定された代謝物の放射能濃度 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="4">粒剤処理</th> </tr> <tr> <th colspan="2">玄米</th> <th colspan="2">稲わら</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>MADT</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="4">水溶剤処理</th> </tr> <tr> <th colspan="2">玄米</th> <th colspan="2">稲わら</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>0.0111</td> <td>0.79</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>MADT</td> <td>0.0497</td> <td>3.51</td> <td>0.0678</td> <td>1.06</td> </tr> </tbody> </table> LOD: 検出限界 LODレベル: 0.53~1.30%TRR (0.0017~0.0503 mg eq./kg) ・玄米抽出残渣の特徴付け <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="2">粒剤処理</th> <th colspan="2">水溶剤処理</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出残渣中 ¹⁴C</td> <td>0.1717</td> <td>87.62</td> <td>0.8732</td> <td>61.68</td> </tr> <tr> <td>緩衝液洗浄画分</td> <td>0.0182</td> <td>9.30</td> <td>0.1043</td> <td>7.37</td> </tr> <tr> <td>デンプン画分</td> <td>0.0632</td> <td>32.24</td> <td>0.3400</td> <td>24.02</td> </tr> <tr> <td>タンパク質画分</td> <td>0.0437</td> <td>22.32</td> <td>0.1407</td> <td>9.94</td> </tr> <tr> <td>固形物残渣</td> <td>0.0357</td> <td>18.19</td> <td>0.2483</td> <td>17.54</td> </tr> <tr> <td>総回収</td> <td>0.1608</td> <td>82.05</td> <td>0.8334</td> <td>58.87</td> </tr> </tbody> </table>	採集時期 部位/画分	粒剤処理		水溶剤処理		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	中間採取					茎葉	0.2381	100.00	3.0290	100.00	抽出液	0.0911	38.25	1.0799	35.65	抽出残渣	0.1470	61.75	1.9492	64.35	最終収穫					玄米	0.1960	100.00	1.4157	100.00	抽出液	0.0243	12.38	0.5425	38.32	抽出残渣	0.1717	87.62	0.8732	61.68	籾殻	0.3176	-	12.9471	-	稲わら	0.6431	100.00	6.4634	100.00	抽出液	0.2520	39.16	2.2764	35.20	抽出残渣	0.3910	60.84	4.1870	64.80	根部	1.8817	-	0.3851	-	化合物	粒剤処理				玄米		稲わら			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	MADT	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	化合物	水溶剤処理				玄米		稲わら			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	0.0111	0.79	<LOD	<LOD	MADT	0.0497	3.51	0.0678	1.06	画分	粒剤処理		水溶剤処理		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	抽出残渣中 ¹⁴ C	0.1717	87.62	0.8732	61.68	緩衝液洗浄画分	0.0182	9.30	0.1043	7.37	デンプン画分	0.0632	32.24	0.3400	24.02	タンパク質画分	0.0437	22.32	0.1407	9.94	固形物残渣	0.0357	18.19	0.2483	17.54	総回収	0.1608	82.05	0.8334	58.87	残研 (2006)	330
採集時期 部位/画分	粒剤処理		水溶剤処理																																																																																																																																																																				
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																																																			
中間採取																																																																																																																																																																							
茎葉	0.2381	100.00	3.0290	100.00																																																																																																																																																																			
抽出液	0.0911	38.25	1.0799	35.65																																																																																																																																																																			
抽出残渣	0.1470	61.75	1.9492	64.35																																																																																																																																																																			
最終収穫																																																																																																																																																																							
玄米	0.1960	100.00	1.4157	100.00																																																																																																																																																																			
抽出液	0.0243	12.38	0.5425	38.32																																																																																																																																																																			
抽出残渣	0.1717	87.62	0.8732	61.68																																																																																																																																																																			
籾殻	0.3176	-	12.9471	-																																																																																																																																																																			
稲わら	0.6431	100.00	6.4634	100.00																																																																																																																																																																			
抽出液	0.2520	39.16	2.2764	35.20																																																																																																																																																																			
抽出残渣	0.3910	60.84	4.1870	64.80																																																																																																																																																																			
根部	1.8817	-	0.3851	-																																																																																																																																																																			
化合物	粒剤処理																																																																																																																																																																						
	玄米		稲わら																																																																																																																																																																				
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																																																			
カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD																																																																																																																																																																			
MADT	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD																																																																																																																																																																			
化合物	水溶剤処理																																																																																																																																																																						
	玄米		稲わら																																																																																																																																																																				
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																																																			
カルタップ	0.0111	0.79	<LOD	<LOD																																																																																																																																																																			
MADT	0.0497	3.51	0.0678	1.06																																																																																																																																																																			
画分	粒剤処理		水溶剤処理																																																																																																																																																																				
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																																																			
抽出残渣中 ¹⁴ C	0.1717	87.62	0.8732	61.68																																																																																																																																																																			
緩衝液洗浄画分	0.0182	9.30	0.1043	7.37																																																																																																																																																																			
デンプン画分	0.0632	32.24	0.3400	24.02																																																																																																																																																																			
タンパク質画分	0.0437	22.32	0.1407	9.94																																																																																																																																																																			
固形物残渣	0.0357	18.19	0.2483	17.54																																																																																																																																																																			
総回収	0.1608	82.05	0.8334	58.87																																																																																																																																																																			

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																																							
				<p>・稲わら抽出残渣の特徴付け</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="2">粒剤処理</th> <th colspan="2">水溶剤処理</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リグニン抽出液</td> <td>0.0626</td> <td>9.76</td> <td>0.9603</td> <td>14.81</td> </tr> <tr> <td>リグニン画分</td> <td>0.0014</td> <td>0.21</td> <td>0.0204</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>リグニン画分</td> <td>0.0425</td> <td>6.62</td> <td>0.8826</td> <td>13.68</td> </tr> <tr> <td>ヘミセルロース画分</td> <td>0.1683</td> <td>26.10</td> <td>2.0930</td> <td>32.44</td> </tr> <tr> <td>セルロース画分</td> <td>0.0661</td> <td>10.27</td> <td>0.0928</td> <td>1.43</td> </tr> <tr> <td>固形物残渣</td> <td>0.0502</td> <td>7.88</td> <td>0.1381</td> <td>2.13</td> </tr> <tr> <td>総回収</td> <td>0.3910</td> <td>60.84</td> <td>4.1870</td> <td>64.80</td> </tr> </tbody> </table> <p>・カルタップの水稻における主代謝経路はカルバモイル基の脱離後の分子内ジスルフィド結合の形成とそれに続くメチル基の脱離によるMADTの生成であった。MADTはさらに代謝を受け、玄米ではデンプンやタンパク質、稲わらではリグニン、ヘミセルロースやセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれた。</p>	画分	粒剤処理		水溶剤処理		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	リグニン抽出液	0.0626	9.76	0.9603	14.81	リグニン画分	0.0014	0.21	0.0204	0.32	リグニン画分	0.0425	6.62	0.8826	13.68	ヘミセルロース画分	0.1683	26.10	2.0930	32.44	セルロース画分	0.0661	10.27	0.0928	1.43	固形物残渣	0.0502	7.88	0.1381	2.13	総回収	0.3910	60.84	4.1870	64.80																																																																													
画分	粒剤処理		水溶剤処理																																																																																																																										
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																									
リグニン抽出液	0.0626	9.76	0.9603	14.81																																																																																																																									
リグニン画分	0.0014	0.21	0.0204	0.32																																																																																																																									
リグニン画分	0.0425	6.62	0.8826	13.68																																																																																																																									
ヘミセルロース画分	0.1683	26.10	2.0930	32.44																																																																																																																									
セルロース画分	0.0661	10.27	0.0928	1.43																																																																																																																									
固形物残渣	0.0502	7.88	0.1381	2.13																																																																																																																									
総回収	0.3910	60.84	4.1870	64.80																																																																																																																									
II-2 (GLP)	植物代謝	はくさい	<p>供試化合物： [1,3-¹⁴C]カルタップ</p> <p>処理方法： 調製した¹⁴C処理製剤(水溶剤)を収穫20日前に葉の全面に処理量3.535 mg ai/ポット(500 g ai/ha相当)にて1回散布。</p> <p>試料採取： 処理10、20日後に外葉部、結球部を採取。(10日後の採取は処理区のみ)</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・はくさい各組織における放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">部位/画分</th> <th colspan="4">散布後の日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">10</th> <th colspan="2">20</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>結球部/抽出液</td> <td>0.1978</td> <td>100.00</td> <td>0.1638</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>0.1542</td> <td>77.97</td> <td>0.1307</td> <td>79.83</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.0436</td> <td>22.03</td> <td>0.0330</td> <td>20.17</td> </tr> <tr> <td>外葉部/表面洗浄液^{a)}</td> <td>7.7728</td> <td>100.00</td> <td>6.5869</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>表面洗浄後外葉抽出液</td> <td>5.4143</td> <td>69.66</td> <td>4.9486</td> <td>75.13</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>2.3585</td> <td>30.34</td> <td>1.6383</td> <td>24.87</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>1.5845</td> <td>20.39</td> <td>1.1593</td> <td>17.60</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.7740</td> <td>9.96</td> <td>0.4791</td> <td>7.27</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 1点の結果、その他は2点の平均</p> <p>・結球部抽出液におけるカルタップおよび同定された代謝物の放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">化合物</th> <th colspan="4">散布後の日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">10</th> <th colspan="2">20</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>0.0660</td> <td>33.36</td> <td>0.0512</td> <td>31.29</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td>0.0076</td> <td>3.84</td> <td>0.0153</td> <td>9.31</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>0.0097</td> <td>4.89</td> <td>0.0181</td> <td>11.07</td> </tr> <tr> <td>BCAD</td> <td>0.0298</td> <td>15.08</td> <td>0.0151</td> <td>9.21</td> </tr> </tbody> </table> <p>・外葉部表面洗浄液および抽出液におけるカルタップおよび同定された代謝物の放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">化合物</th> <th colspan="4">散布20日後</th> </tr> <tr> <th colspan="2">表面洗浄液^{a)}</th> <th colspan="2">抽出液^{b)}</th> </tr> <tr> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>2.8114</td> <td>42.68</td> <td>0.2300</td> <td>3.49</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td>0.0379</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>0.4975</td> <td>7.55</td> <td>0.1023</td> <td>1.55</td> </tr> <tr> <td>BCAD</td> <td>1.2986</td> <td>19.71</td> <td>0.1258</td> <td>1.91</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 1点の結果、b: 2点の平均 LOD: 検出限界 LODレベル: 0.15~1.05%TRR (0.0099~0.0691 mg eq./kg)</p>	部位/画分	散布後の日数				10		20		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	結球部/抽出液	0.1978	100.00	0.1638	100.0	抽出液	0.1542	77.97	0.1307	79.83	抽出残渣	0.0436	22.03	0.0330	20.17	外葉部/表面洗浄液 ^{a)}	7.7728	100.00	6.5869	100.00	表面洗浄後外葉抽出液	5.4143	69.66	4.9486	75.13	抽出液	2.3585	30.34	1.6383	24.87	抽出残渣	1.5845	20.39	1.1593	17.60	抽出残渣	0.7740	9.96	0.4791	7.27	化合物	散布後の日数				10		20		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	0.0660	33.36	0.0512	31.29	AMTC	0.0076	3.84	0.0153	9.31	NTX	0.0097	4.89	0.0181	11.07	BCAD	0.0298	15.08	0.0151	9.21	化合物	散布20日後				表面洗浄液 ^{a)}		抽出液 ^{b)}		mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	2.8114	42.68	0.2300	3.49	AMTC	<LOD	<LOD	0.0379	0.58	NTX	0.4975	7.55	0.1023	1.55	BCAD	1.2986	19.71	0.1258	1.91	残研 (2006)	340
部位/画分	散布後の日数																																																																																																																												
	10		20																																																																																																																										
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																									
結球部/抽出液	0.1978	100.00	0.1638	100.0																																																																																																																									
抽出液	0.1542	77.97	0.1307	79.83																																																																																																																									
抽出残渣	0.0436	22.03	0.0330	20.17																																																																																																																									
外葉部/表面洗浄液 ^{a)}	7.7728	100.00	6.5869	100.00																																																																																																																									
表面洗浄後外葉抽出液	5.4143	69.66	4.9486	75.13																																																																																																																									
抽出液	2.3585	30.34	1.6383	24.87																																																																																																																									
抽出残渣	1.5845	20.39	1.1593	17.60																																																																																																																									
抽出残渣	0.7740	9.96	0.4791	7.27																																																																																																																									
化合物	散布後の日数																																																																																																																												
	10		20																																																																																																																										
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																									
カルタップ	0.0660	33.36	0.0512	31.29																																																																																																																									
AMTC	0.0076	3.84	0.0153	9.31																																																																																																																									
NTX	0.0097	4.89	0.0181	11.07																																																																																																																									
BCAD	0.0298	15.08	0.0151	9.21																																																																																																																									
化合物	散布20日後																																																																																																																												
	表面洗浄液 ^{a)}		抽出液 ^{b)}																																																																																																																										
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																									
カルタップ	2.8114	42.68	0.2300	3.49																																																																																																																									
AMTC	<LOD	<LOD	0.0379	0.58																																																																																																																									
NTX	0.4975	7.55	0.1023	1.55																																																																																																																									
BCAD	1.2986	19.71	0.1258	1.91																																																																																																																									

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																																																													
				<p>・カルタップのはくさいにおける主代謝経路は、カルバモイル基の脱離によるAMTCおよびそれに続く分子内・分子間ジスルフィド結合の形成によるNTXまたはBCADの生成であった。これらの代謝物は、さらに代謝を受け植物構成成分に取り込まれた。</p>																																																																																																																																															
II-3 (GLP)	植物代謝	茶	<p>供試化合物： [1,3-¹⁴C]カルタップ</p> <p>処理方法： 調製した¹⁴C処理製剤（水溶性）を茶樹の新葉の展開後、茶樹の全面に処理量 6.15 mg ai/ポット (1000 g ai/ha 相当) にて1回散布。</p> <p>試料採取： 処理 10、20、30 日後に葉を採取。</p> <p>試験項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・葉試料の放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">散布後の日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">10</th> <th colspan="2">30</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>4.6905</td> <td>64.77</td> <td>4.5694</td> <td>60.90</td> </tr> <tr> <td>葉の組織</td> <td>2.5304</td> <td>35.23</td> <td>2.8980</td> <td>39.10</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>1.0040</td> <td>13.99</td> <td>1.0283</td> <td>13.84</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>1.5264</td> <td>21.24</td> <td>1.8697</td> <td>25.26</td> </tr> <tr> <td>放射性総残留物</td> <td>7.2209</td> <td>100.00</td> <td>7.4674</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>・葉の表面洗浄液および抽出液におけるカルタップおよび同定された代謝物の放射能濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="4">散布 10 日後</th> </tr> <tr> <th colspan="2">表面洗浄液</th> <th colspan="2">抽出液</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>0.0624</td> <td>0.88</td> <td>0.0102</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>MASO</td> <td>0.4414</td> <td>6.07</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>1.1284</td> <td>1.78</td> <td>0.2345</td> <td>3.28</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="4">散布 30 日後</th> </tr> <tr> <th colspan="2">表面洗浄液</th> <th colspan="2">抽出液</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>0.0221</td> <td>0.28</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>MASO</td> <td>0.5201</td> <td>6.93</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>0.0486</td> <td>0.66</td> <td>0.2029</td> <td>2.76</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD：検出限界 LODレベル：0.41~0.74%TRR (0.0283~0.0514 mg eq./kg)</p> <p>・葉の抽出残渣の特徴付け</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">散布後の日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">10</th> <th colspan="2">30</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> <th>mg eq./kg</th> <th>%TRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ペクチン画分</td> <td>0.1239</td> <td>1.71</td> <td>0.1352</td> <td>1.80</td> </tr> <tr> <td>リグニン画分</td> <td>0.5599</td> <td>7.79</td> <td>0.6376</td> <td>8.59</td> </tr> <tr> <td>ヘミセルロース画分</td> <td>0.5742</td> <td>8.00</td> <td>0.7261</td> <td>9.82</td> </tr> <tr> <td>セルロース画分</td> <td>0.1098</td> <td>1.53</td> <td>0.0859</td> <td>1.16</td> </tr> <tr> <td>固形物残渣</td> <td>0.1585</td> <td>2.22</td> <td>0.2848</td> <td>3.88</td> </tr> <tr> <td>総回収</td> <td>1.5264</td> <td>21.24</td> <td>1.8697</td> <td>25.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>・カルタップの茶における主代謝経路は、カルバモイル基の脱離とそれに続くジスルフィド結合の形成によるNTXの生成であった。NTXは、さらにメチル基の脱離および硫黄原子の酸化によりMASOに変換された。これらの代謝物は、さらに代謝を受けリグニン、ヘミセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれた。</p>	画分	散布後の日数				10		30			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	表面洗浄液	4.6905	64.77	4.5694	60.90	葉の組織	2.5304	35.23	2.8980	39.10	抽出液	1.0040	13.99	1.0283	13.84	抽出残渣	1.5264	21.24	1.8697	25.26	放射性総残留物	7.2209	100.00	7.4674	100.00	化合物	散布 10 日後				表面洗浄液		抽出液			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	0.0624	0.88	0.0102	0.13	MASO	0.4414	6.07	-	-	NTX	1.1284	1.78	0.2345	3.28	化合物	散布 30 日後				表面洗浄液		抽出液			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	カルタップ	0.0221	0.28	<LOD	<LOD	MASO	0.5201	6.93	<LOD	<LOD	NTX	0.0486	0.66	0.2029	2.76	画分	散布後の日数				10		30			mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	ペクチン画分	0.1239	1.71	0.1352	1.80	リグニン画分	0.5599	7.79	0.6376	8.59	ヘミセルロース画分	0.5742	8.00	0.7261	9.82	セルロース画分	0.1098	1.53	0.0859	1.16	固形物残渣	0.1585	2.22	0.2848	3.88	総回収	1.5264	21.24	1.8697	25.26	残研 (2006)	349
画分	散布後の日数																																																																																																																																																		
	10		30																																																																																																																																																
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																															
表面洗浄液	4.6905	64.77	4.5694	60.90																																																																																																																																															
葉の組織	2.5304	35.23	2.8980	39.10																																																																																																																																															
抽出液	1.0040	13.99	1.0283	13.84																																																																																																																																															
抽出残渣	1.5264	21.24	1.8697	25.26																																																																																																																																															
放射性総残留物	7.2209	100.00	7.4674	100.00																																																																																																																																															
化合物	散布 10 日後																																																																																																																																																		
	表面洗浄液		抽出液																																																																																																																																																
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																															
カルタップ	0.0624	0.88	0.0102	0.13																																																																																																																																															
MASO	0.4414	6.07	-	-																																																																																																																																															
NTX	1.1284	1.78	0.2345	3.28																																																																																																																																															
化合物	散布 30 日後																																																																																																																																																		
	表面洗浄液		抽出液																																																																																																																																																
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																															
カルタップ	0.0221	0.28	<LOD	<LOD																																																																																																																																															
MASO	0.5201	6.93	<LOD	<LOD																																																																																																																																															
NTX	0.0486	0.66	0.2029	2.76																																																																																																																																															
画分	散布後の日数																																																																																																																																																		
	10		30																																																																																																																																																
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR																																																																																																																																															
ペクチン画分	0.1239	1.71	0.1352	1.80																																																																																																																																															
リグニン画分	0.5599	7.79	0.6376	8.59																																																																																																																																															
ヘミセルロース画分	0.5742	8.00	0.7261	9.82																																																																																																																																															
セルロース画分	0.1098	1.53	0.0859	1.16																																																																																																																																															
固形物残渣	0.1585	2.22	0.2848	3.88																																																																																																																																															
総回収	1.5264	21.24	1.8697	25.26																																																																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																									
III-1 (GLP)	土壌代謝	日本土壌 (好氣的湛水土壌)	<p>供試化合物: [1, 3-¹⁴C]カルタップ</p> <p>供試土壌: 真壁土壌 (軽埴土、pH (H₂O) 6.4)</p> <p>処理方法: 乾土当たり 1.6 mg/kg と なるように ¹⁴C-カルタップ 施用液 (1500 mg/L の 0.1% 酢酸溶液) を田面水 表面に滴下し混合。</p> <p>試験条件: 24.7~25.4℃ の暗所で 182日間インキュベート。</p> <p>試料採取: 湛水土壌: 処理直後、3、7、14、28、56、119 および 182日後。 CO₂ 捕集液: 処理 14、28、56、91、119、147 および 182日後。</p> <p>試験項目: 消失半減期、代謝分解物の 同定・定量</p>	<p>・消失半減期 カルタップ; 非常に速やかに消失し、数十分と推定。 NTX; 約 44 日</p> <p>・好氣的湛水条件での放射能分布 (以下、「処理量に対する割合 (%)」を「%TAR」と略し、下表は%TARで示す。)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>3</th> <th>7</th> <th>119</th> <th>182</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮発性 ¹⁴C a)</td> <td>NM</td> <td>NM</td> <td>5.22</td> <td>5.84</td> </tr> <tr> <td>田面水</td> <td>0.91</td> <td>1.54</td> <td>0.64</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出液</td> <td>86.58</td> <td>74.26</td> <td>59.56</td> <td>56.99</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTXO</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td>0.29</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>74.60</td> <td>56.56</td> <td>38.76</td> <td>39.80</td> </tr> <tr> <td>DATT</td> <td>2.96</td> <td>2.96</td> <td>5.54</td> <td>4.70</td> </tr> <tr> <td>未知物質 1</td> <td>0.57</td> <td>2.35</td> <td>2.75</td> <td>1.87</td> </tr> <tr> <td>未知物質 2</td> <td>1.57</td> <td>2.01</td> <td>2.63</td> <td>1.63</td> </tr> <tr> <td>未知物質 3</td> <td>3.93</td> <td>6.01</td> <td>3.23</td> <td>2.57</td> </tr> <tr> <td>未知物質 4</td> <td><LOD</td> <td>4.37</td> <td>5.66</td> <td>6.07</td> </tr> <tr> <td>抽出後土壌残渣</td> <td>11.32</td> <td>20.81</td> <td>30.24</td> <td>31.19</td> </tr> <tr> <td>総 ¹⁴C 回収</td> <td>98.81</td> <td>96.60</td> <td>95.67</td> <td>94.70</td> </tr> </tbody> </table> <p>NM: 測定せず a: 1点の結果、その他は2点の平均 LOD: 検出限界、LODレベル: 0.43~2.31%TAR</p> <p>・土壌残渣中の放射性残留物の特徴付け</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">画分</th> <th colspan="2">処理後日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">119日と182日の平均</th> </tr> <tr> <th>%TAR</th> <th>抽出残渣中放射能%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出後残渣</td> <td>30.72</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>NaOH 抽出液</td> <td>20.55</td> <td>66.92</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸画分</td> <td>16.31</td> <td>53.10</td> </tr> <tr> <td>腐植酸画分</td> <td>4.24</td> <td>13.82</td> </tr> <tr> <td>精製腐植酸</td> <td>2.75</td> <td>9.01</td> </tr> <tr> <td>溶媒洗浄液</td> <td>1.48</td> <td>4.81</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン画分</td> <td>7.81</td> <td>25.47</td> </tr> <tr> <td>総放射能回収</td> <td>28.36</td> <td>92.39</td> </tr> </tbody> </table> <p>腐植酸画分 = NaOH 抽出液 - フルボ酸画分 精製腐植酸 = 腐植酸画分 - 溶媒洗浄液 総放射能回収 = NaOH 抽出液 + ヒューミン画分</p> <p>・カルタップの好氣的湛水土壌における主分解経路は、カルバモイル基の離脱に続く分子内ジスルフィドおよび分子内トリスルフィド結合の形成による NTX および DATT への変換であった。また、NTX は硫黄原子の酸化により NTXO および DPSO、さらにメチル基の脱離により MASO などの極性代謝分解物となり、最終的に二酸化炭素まで無機化された。</p>	画分	処理後日数				3	7	119	182	揮発性 ¹⁴ C a)	NM	NM	5.22	5.84	田面水	0.91	1.54	0.64	0.69	土壌抽出液	86.58	74.26	59.56	56.99	カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	NTXO	<LOD	<LOD	0.29	<LOD	NTX	74.60	56.56	38.76	39.80	DATT	2.96	2.96	5.54	4.70	未知物質 1	0.57	2.35	2.75	1.87	未知物質 2	1.57	2.01	2.63	1.63	未知物質 3	3.93	6.01	3.23	2.57	未知物質 4	<LOD	4.37	5.66	6.07	抽出後土壌残渣	11.32	20.81	30.24	31.19	総 ¹⁴ C 回収	98.81	96.60	95.67	94.70	画分	処理後日数		119日と182日の平均		%TAR	抽出残渣中放射能%	抽出後残渣	30.72	100.00	NaOH 抽出液	20.55	66.92	フルボ酸画分	16.31	53.10	腐植酸画分	4.24	13.82	精製腐植酸	2.75	9.01	溶媒洗浄液	1.48	4.81	ヒューミン画分	7.81	25.47	総放射能回収	28.36	92.39	残研 (2005)	359
画分	処理後日数																																																																																																														
	3	7	119	182																																																																																																											
揮発性 ¹⁴ C a)	NM	NM	5.22	5.84																																																																																																											
田面水	0.91	1.54	0.64	0.69																																																																																																											
土壌抽出液	86.58	74.26	59.56	56.99																																																																																																											
カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD																																																																																																											
NTXO	<LOD	<LOD	0.29	<LOD																																																																																																											
NTX	74.60	56.56	38.76	39.80																																																																																																											
DATT	2.96	2.96	5.54	4.70																																																																																																											
未知物質 1	0.57	2.35	2.75	1.87																																																																																																											
未知物質 2	1.57	2.01	2.63	1.63																																																																																																											
未知物質 3	3.93	6.01	3.23	2.57																																																																																																											
未知物質 4	<LOD	4.37	5.66	6.07																																																																																																											
抽出後土壌残渣	11.32	20.81	30.24	31.19																																																																																																											
総 ¹⁴ C 回収	98.81	96.60	95.67	94.70																																																																																																											
画分	処理後日数																																																																																																														
	119日と182日の平均																																																																																																														
	%TAR	抽出残渣中放射能%																																																																																																													
抽出後残渣	30.72	100.00																																																																																																													
NaOH 抽出液	20.55	66.92																																																																																																													
フルボ酸画分	16.31	53.10																																																																																																													
腐植酸画分	4.24	13.82																																																																																																													
精製腐植酸	2.75	9.01																																																																																																													
溶媒洗浄液	1.48	4.81																																																																																																													
ヒューミン画分	7.81	25.47																																																																																																													
総放射能回収	28.36	92.39																																																																																																													

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																											
III-2 (GLP)	土壌代謝	日本土壌 (好氣的土壌)	<p>供試化合物： [1, 3-¹⁴C] カルタップ</p> <p>供試土壌： 真壁土壌 (軽埴土、pH (H₂O) 6.7)</p> <p>処理方法： 乾土当たり 3.5 mg/kg と なるように ¹⁴C-カルタ ップ施用液 (1750 mg/L の 0.1% 酢酸溶液) を処理後 混合。</p> <p>試験条件： 24.9 ~ 26.4℃ の暗所で 182 日間インキュベ ート。</p> <p>試料採取： 土壌：処理直後、7、14、 28、56、119 および 182 日後。</p> <p>CO₂ 捕集液；処理 4、7、 14、21、28、42、56、85、 119、147 および 182 日後。</p> <p>試験項目： 消失半減期、代謝分解物 の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 カルタップ；数日 MASO；約 42 日</p> <p>・好氣的条件での放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>7</th> <th>28</th> <th>182</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮散性 ¹⁴C^{a)}</td> <td>9.05</td> <td>20.50</td> <td>39.16</td> </tr> <tr> <td>抽出性 ¹⁴C</td> <td>48.77</td> <td>33.14</td> <td>10.69</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>MADT</td> <td>4.96</td> <td>1.08</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>7.36</td> <td>0.95</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>DPSO</td> <td>4.37</td> <td>4.54</td> <td>1.19</td> </tr> <tr> <td>MASO</td> <td>8.81</td> <td>9.92</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>未知物質 3</td> <td>1.61</td> <td>1.76</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>未知物質 5</td> <td>3.36</td> <td>0.30</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>未知物質 8</td> <td>3.33</td> <td>1.11</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2.30^{b)}</td> <td>0.78^{c)}</td> <td>0.31</td> </tr> <tr> <td>抽出後土壌残渣</td> <td>38.50</td> <td>42.14</td> <td>41.21</td> </tr> <tr> <td>総 ¹⁴C 回収</td> <td>96.32</td> <td>95.78</td> <td>91.06</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 1 点の結果、その他は 2 点の平均 b : 3 個の成分からなり、最大成分は 1.39%TAR c : 3 個の成分からなり、最大成分は 0.33%TAR LOD : 検出限界、LOD レベル : 0.38 ~ 1.63%TAR</p> <p>・土壌残渣中の放射性残留物の特徴付け</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="2">処理後日数</th> </tr> <tr> <th colspan="2">119 日</th> </tr> <tr> <td></td> <th>%TAR</th> <th>抽出残渣中 放射能%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出後残渣</td> <td>41.68</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>NaOH 抽出液</td> <td>24.27</td> <td>58.18</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸画分</td> <td>11.94</td> <td>28.67</td> </tr> <tr> <td>腐植酸画分</td> <td>12.33</td> <td>29.51</td> </tr> <tr> <td>精製腐植酸</td> <td>9.68</td> <td>23.15</td> </tr> <tr> <td>溶媒洗浄液</td> <td>2.64</td> <td>6.36</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン画分</td> <td>11.95</td> <td>28.65</td> </tr> <tr> <td>総放射能回収</td> <td>36.22</td> <td>86.83</td> </tr> </tbody> </table> <p>腐植酸画分 = NaOH 抽出液 - フルボ酸画分 精製腐植酸 = 腐植酸画分 - 溶媒洗浄液 総放射能回収 = NaOH 抽出液 + ヒューミン画分</p> <p>・カルタップの好氣的土壌における主分解経路は、カルバモイル基の脱離に続くジスルフィド結合の形成による NTX への変換であった。NTX はメチル基の脱離により MADT あるいは硫黄原子の酸化により DPSO および MASO などの極性代謝分解物となり、最終的に二酸化炭素まで無機化および土壌に強固に吸着された。</p>	画分	処理後日数			7	28	182	揮散性 ¹⁴ C ^{a)}	9.05	20.50	39.16	抽出性 ¹⁴ C	48.77	33.14	10.69	カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD	MADT	4.96	1.08	<LOD	NTX	7.36	0.95	<LOD	DPSO	4.37	4.54	1.19	MASO	8.81	9.92	0.75	未知物質 3	1.61	1.76	0.40	未知物質 5	3.36	0.30	<LOD	未知物質 8	3.33	1.11	<LOD	その他	2.30 ^{b)}	0.78 ^{c)}	0.31	抽出後土壌残渣	38.50	42.14	41.21	総 ¹⁴ C 回収	96.32	95.78	91.06	画分	処理後日数		119 日			%TAR	抽出残渣中 放射能%	抽出後残渣	41.68	100.00	NaOH 抽出液	24.27	58.18	フルボ酸画分	11.94	28.67	腐植酸画分	12.33	29.51	精製腐植酸	9.68	23.15	溶媒洗浄液	2.64	6.36	ヒューミン画分	11.95	28.65	総放射能回収	36.22	86.83	残研 (2007)	369
画分	処理後日数																																																																																																
	7	28	182																																																																																														
揮散性 ¹⁴ C ^{a)}	9.05	20.50	39.16																																																																																														
抽出性 ¹⁴ C	48.77	33.14	10.69																																																																																														
カルタップ	<LOD	<LOD	<LOD																																																																																														
MADT	4.96	1.08	<LOD																																																																																														
NTX	7.36	0.95	<LOD																																																																																														
DPSO	4.37	4.54	1.19																																																																																														
MASO	8.81	9.92	0.75																																																																																														
未知物質 3	1.61	1.76	0.40																																																																																														
未知物質 5	3.36	0.30	<LOD																																																																																														
未知物質 8	3.33	1.11	<LOD																																																																																														
その他	2.30 ^{b)}	0.78 ^{c)}	0.31																																																																																														
抽出後土壌残渣	38.50	42.14	41.21																																																																																														
総 ¹⁴ C 回収	96.32	95.78	91.06																																																																																														
画分	処理後日数																																																																																																
	119 日																																																																																																
	%TAR	抽出残渣中 放射能%																																																																																															
抽出後残渣	41.68	100.00																																																																																															
NaOH 抽出液	24.27	58.18																																																																																															
フルボ酸画分	11.94	28.67																																																																																															
腐植酸画分	12.33	29.51																																																																																															
精製腐植酸	9.68	23.15																																																																																															
溶媒洗浄液	2.64	6.36																																																																																															
ヒューミン画分	11.95	28.65																																																																																															
総放射能回収	36.22	86.83																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																																																					
IV-1 (GLP)	加水分解	滅菌緩衝液	<p>供試化合物： [1, 3-¹⁴C] カルタップ</p> <p>供試水： 滅菌緩衝液 pH 4、7 および 9</p> <p>処理方法： 各緩衝液 4.95 mL に ¹⁴C-カルタップ施用液 (約 500 mg/L の 0.1% 酢酸溶液) を 0.05 mL 添加して調製 (試験溶液中の酢酸濃度は 0.001%)。</p> <p>試験条件： 各試験水を 25±1℃、最長 30 日間、暗条件下でインキュベート。</p> <p>試料採取： pH 4: 処理直後、1、2、4、7、14、30 日。 pH 7: 処理直後、0.2、0.5、2 時間および 1、7、30 日 pH 9: 処理直後、0.2、0.5、2 時間および 1、7、30 日</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 (25±1℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>緩衝液 pH</th> <th>DT₅₀ (時間)</th> <th>DT₉₀ (時間)</th> <th>分解速度定数 (時間⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>47.0</td> <td>156.1</td> <td>1.475 × 10⁻²</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0.13</td> <td>0.42</td> <td>5.534</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td><0.2</td> <td><0.2</td> <td>N. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>N. A. : 適用せず</p> <p>・pH 4 緩衝液中における放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後日数</th> </tr> <tr> <th>4</th> <th>7</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>23.62</td> <td>8.23</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTXO</td> <td>0.79</td> <td>1.56</td> <td>3.72</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td>38.36</td> <td>29.45</td> <td>0.64</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>27.89</td> <td>50.63</td> <td>87.77</td> </tr> <tr> <td>BCAD</td> <td>2.33</td> <td>1.91</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>8.43</td> <td>8.81</td> <td>8.43</td> </tr> <tr> <td>単一成分最大量</td> <td>1.11</td> <td>1.51</td> <td>3.12</td> </tr> <tr> <td>分解物数</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>101.48</td> <td>100.68</td> <td>100.65</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD : 検出限界 LOD レベル : 0.06~0.12%TAR</p> <p>・pH 7 緩衝液中における放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>0.2</th> <th>2</th> <th>720</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>21.33</td> <td>0.21</td> <td>0.51</td> </tr> <tr> <td>NTXO</td> <td>0.44</td> <td>3.39</td> <td>2.92</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td>45.29</td> <td><LOD</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>26.89</td> <td>92.32</td> <td>79.27</td> </tr> <tr> <td>BCAD</td> <td>0.94</td> <td><LOD</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>5.94</td> <td>4.54</td> <td>18.07</td> </tr> <tr> <td>単一成分最大量</td> <td>0.71</td> <td>1.70</td> <td>4.92</td> </tr> <tr> <td>分解物数</td> <td>18</td> <td>9</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>101.03</td> <td>100.66</td> <td>100.96</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD : 検出限界 LOD レベル : 0.06~0.13%TAR</p> <p>・pH 9 緩衝液中における放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>0.2</th> <th>24</th> <th>720</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルタップ</td> <td>0.46</td> <td>0.17</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>84.07</td> <td>94.32</td> <td>84.01</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>15.59</td> <td>5.49</td> <td>13.73</td> </tr> <tr> <td>単一成分最大量</td> <td>7.51</td> <td>1.24</td> <td>7.37</td> </tr> <tr> <td>分解物数</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>100.34</td> <td>100.19</td> <td>98.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD : 検出限界 LOD レベル : 0.07~0.22%TAR</p>	緩衝液 pH	DT ₅₀ (時間)	DT ₉₀ (時間)	分解速度定数 (時間 ⁻¹)	4	47.0	156.1	1.475 × 10 ⁻²	7	0.13	0.42	5.534	9	<0.2	<0.2	N. A.	画分	処理後日数			4	7	30	カルタップ	23.62	8.23	<LOD	NTXO	0.79	1.56	3.72	AMTC	38.36	29.45	0.64	NTX	27.89	50.63	87.77	BCAD	2.33	1.91	<LOD	その他	8.43	8.81	8.43	単一成分最大量	1.11	1.51	3.12	分解物数	18	20	11	物質収支	101.48	100.68	100.65	画分	処理後時間			0.2	2	720	カルタップ	21.33	0.21	0.51	NTXO	0.44	3.39	2.92	AMTC	45.29	<LOD	<LOD	NTX	26.89	92.32	79.27	BCAD	0.94	<LOD	0.19	その他	5.94	4.54	18.07	単一成分最大量	0.71	1.70	4.92	分解物数	18	9	13	物質収支	101.03	100.66	100.96	画分	処理後時間			0.2	24	720	カルタップ	0.46	0.17	<LOD	NTX	84.07	94.32	84.01	その他	15.59	5.49	13.73	単一成分最大量	7.51	1.24	7.37	分解物数	13	12	10	物質収支	100.34	100.19	98.07	残研 (2007)	380
緩衝液 pH	DT ₅₀ (時間)	DT ₉₀ (時間)	分解速度定数 (時間 ⁻¹)																																																																																																																																								
4	47.0	156.1	1.475 × 10 ⁻²																																																																																																																																								
7	0.13	0.42	5.534																																																																																																																																								
9	<0.2	<0.2	N. A.																																																																																																																																								
画分	処理後日数																																																																																																																																										
	4	7	30																																																																																																																																								
カルタップ	23.62	8.23	<LOD																																																																																																																																								
NTXO	0.79	1.56	3.72																																																																																																																																								
AMTC	38.36	29.45	0.64																																																																																																																																								
NTX	27.89	50.63	87.77																																																																																																																																								
BCAD	2.33	1.91	<LOD																																																																																																																																								
その他	8.43	8.81	8.43																																																																																																																																								
単一成分最大量	1.11	1.51	3.12																																																																																																																																								
分解物数	18	20	11																																																																																																																																								
物質収支	101.48	100.68	100.65																																																																																																																																								
画分	処理後時間																																																																																																																																										
	0.2	2	720																																																																																																																																								
カルタップ	21.33	0.21	0.51																																																																																																																																								
NTXO	0.44	3.39	2.92																																																																																																																																								
AMTC	45.29	<LOD	<LOD																																																																																																																																								
NTX	26.89	92.32	79.27																																																																																																																																								
BCAD	0.94	<LOD	0.19																																																																																																																																								
その他	5.94	4.54	18.07																																																																																																																																								
単一成分最大量	0.71	1.70	4.92																																																																																																																																								
分解物数	18	9	13																																																																																																																																								
物質収支	101.03	100.66	100.96																																																																																																																																								
画分	処理後時間																																																																																																																																										
	0.2	24	720																																																																																																																																								
カルタップ	0.46	0.17	<LOD																																																																																																																																								
NTX	84.07	94.32	84.01																																																																																																																																								
その他	15.59	5.49	13.73																																																																																																																																								
単一成分最大量	7.51	1.24	7.37																																																																																																																																								
分解物数	13	12	10																																																																																																																																								
物質収支	100.34	100.19	98.07																																																																																																																																								

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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																																																																																																										
				<p>・カルタップの主分解経路はいずれの pH においてもほぼ同じで、カルバモイル基の脱離成を経て、分子内および分子間ジスルフィド結合の形成により NTX および BCAD に変換された。また、NTX の硫黄原子が酸化され NTXO が生成した。</p>																																																																																																												
IV-2 (GLP)	水中光分解	緩衝液および自然水	<p>供試化合物： [1,3-¹⁴C]カルタップ</p> <p>供試水： 滅菌緩衝液 pH 4 および滅菌河川水 (茨城県つくばみらい市谷和原大橋付近で採取、pH 8.0)</p> <p>処理方法： 各供試水 4.95 mL に ¹⁴C-カルタップ施用液 (約 500 mg/L の 0.1% 酢酸溶液) を 0.05 mL 添加して調製。(試験溶液中の酢酸濃度は 0.001%)</p> <p>試験条件： 25±2℃ でキセノンランプを照射 (照射時間は、緩衝液 72 時間、河川水 48 時間)。</p> <p>光強度： 1.88 MJ/m²/日=21.8 W/m² (波長範囲 300~400 nm)</p> <p>試料採取： 緩衝液：処理直後、2、6、12、24、48、72 時間 河川水：処理直後、0.2、0.5、1、6、24、48 時間</p> <p>試験項目： 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 (25±2℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">供試水</th> <th rowspan="2">試験区</th> <th colspan="2">半減期 (時間)</th> </tr> <tr> <th>試験系</th> <th>自然太陽光^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">緩衝液</td> <td>照射区</td> <td>19.97</td> <td>31.91</td> </tr> <tr> <td>暗所対照区</td> <td>47.71</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">河川水</td> <td>照射区</td> <td>0.06</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>暗所対照区</td> <td>0.09</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 東京、春 (4~6 月) の自然太陽光換算値。暗所対照区における加水分解速度を考慮して算出した。</p> <p>・緩衝液の光照射区試料の放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>6</th> <th>24</th> <th>72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試験水</td> <td>99.63</td> <td>99.73</td> <td>88.99</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td>79.96</td> <td>45.11</td> <td>7.59</td> </tr> <tr> <td>Cartap-DM</td> <td>6.22</td> <td>21.44</td> <td>8.75</td> </tr> <tr> <td>NTXO</td> <td>1.17</td> <td>2.60</td> <td>2.69</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td>5.56</td> <td>3.32</td> <td>1.94</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^{a)}</td> <td>5.19</td> <td>27.12</td> <td>67.42</td> </tr> <tr> <td>その他^{b)}</td> <td>0.25</td> <td>0.13</td> <td>0.38</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質^{c)}</td> <td><LOD</td> <td>0.34</td> <td>4.61</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>99.88</td> <td>100.20</td> <td>93.98</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD: 検出限界、LOD レベル: 0.00~0.11%TAR a: 6 個以上の成分からなり、最大成分は 7.04%TAR b: 反応容器および接続チューブの洗浄液の合計 c: ブタノール捕集液および NaOH 捕集液の合計</p> <p>・河川水の光照射区試料の放射能分布 (%TAR で示す)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理後時間</th> </tr> <tr> <th>0.2</th> <th>6</th> <th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試験水</td> <td>99.93</td> <td>94.54</td> <td>85.69</td> </tr> <tr> <td>カルタップ</td> <td>9.63</td> <td>2.63</td> <td>3.66</td> </tr> <tr> <td>NTXO</td> <td>1.26</td> <td>7.28</td> <td>4.20</td> </tr> <tr> <td>AMTC</td> <td>38.61</td> <td>4.57</td> <td>1.85</td> </tr> <tr> <td>NTX</td> <td>40.98</td> <td>3.68</td> <td>0.86</td> </tr> <tr> <td>未同定化合物^{a)}</td> <td>8.57</td> <td>75.13</td> <td>73.06</td> </tr> <tr> <td>その他^{b)}</td> <td>0.11</td> <td>2.96</td> <td>1.05</td> </tr> <tr> <td>揮発性物質^{c)}</td> <td><LOD</td> <td>0.79</td> <td>7.55</td> </tr> <tr> <td>物質収支</td> <td>100.04</td> <td>98.30</td> <td>94.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOD: 検出限界、LOD レベル: 0.00~0.11%TAR a: 9 個以上の成分からなり、最大成分は 9.00%TAR b: 反応容器および接続チューブ洗浄液の合計 c: ブタノール捕集液および NaOH 捕集液の合計</p>	供試水	試験区	半減期 (時間)		試験系	自然太陽光 ^{a)}	緩衝液	照射区	19.97	31.91	暗所対照区	47.71	—	河川水	照射区	0.06	0.08	暗所対照区	0.09	—	画分	処理後時間			6	24	72	試験水	99.63	99.73	88.99	カルタップ	79.96	45.11	7.59	Cartap-DM	6.22	21.44	8.75	NTXO	1.17	2.60	2.69	AMTC	5.56	3.32	1.94	未同定化合物 ^{a)}	5.19	27.12	67.42	その他 ^{b)}	0.25	0.13	0.38	揮発性物質 ^{c)}	<LOD	0.34	4.61	物質収支	99.88	100.20	93.98	画分	処理後時間			0.2	6	48	試験水	99.93	94.54	85.69	カルタップ	9.63	2.63	3.66	NTXO	1.26	7.28	4.20	AMTC	38.61	4.57	1.85	NTX	40.98	3.68	0.86	未同定化合物 ^{a)}	8.57	75.13	73.06	その他 ^{b)}	0.11	2.96	1.05	揮発性物質 ^{c)}	<LOD	0.79	7.55	物質収支	100.04	98.30	94.30	残研 (2007)	390
供試水	試験区	半減期 (時間)																																																																																																														
		試験系	自然太陽光 ^{a)}																																																																																																													
緩衝液	照射区	19.97	31.91																																																																																																													
	暗所対照区	47.71	—																																																																																																													
河川水	照射区	0.06	0.08																																																																																																													
	暗所対照区	0.09	—																																																																																																													
画分	処理後時間																																																																																																															
	6	24	72																																																																																																													
試験水	99.63	99.73	88.99																																																																																																													
カルタップ	79.96	45.11	7.59																																																																																																													
Cartap-DM	6.22	21.44	8.75																																																																																																													
NTXO	1.17	2.60	2.69																																																																																																													
AMTC	5.56	3.32	1.94																																																																																																													
未同定化合物 ^{a)}	5.19	27.12	67.42																																																																																																													
その他 ^{b)}	0.25	0.13	0.38																																																																																																													
揮発性物質 ^{c)}	<LOD	0.34	4.61																																																																																																													
物質収支	99.88	100.20	93.98																																																																																																													
画分	処理後時間																																																																																																															
	0.2	6	48																																																																																																													
試験水	99.93	94.54	85.69																																																																																																													
カルタップ	9.63	2.63	3.66																																																																																																													
NTXO	1.26	7.28	4.20																																																																																																													
AMTC	38.61	4.57	1.85																																																																																																													
NTX	40.98	3.68	0.86																																																																																																													
未同定化合物 ^{a)}	8.57	75.13	73.06																																																																																																													
その他 ^{b)}	0.11	2.96	1.05																																																																																																													
揮発性物質 ^{c)}	<LOD	0.79	7.55																																																																																																													
物質収支	100.04	98.30	94.30																																																																																																													

資料 No.	試験の種類	供試動物・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																									
				<p>・ pH 4 緩衝液中におけるカルタップの主分解経路は、メチル基の脱離による Cartap-DM ならびにカルバモイル基の脱離による AMTC の生成であり、それに続くジスルフィド結合の形成後、硫黄原子の酸化により NTXO に変換され、最終的に二酸化炭素へと無機化された。</p> <p>・ 河川水中におけるカルタップの主分解経路は、カルバモイル基の脱離による AMTC とそれに続くジスルフィド結合の形成による NTX の生成であった。NTX の硫黄原子はさらに酸化を受け NTXO となり、最終的には二酸化炭素へと無機化された。</p>																											
V-1	土壌吸着	日本土壌	<p>供試化合物： カルタップ (非標識化合物)</p> <p>処理方法： 4 種類の水田土壌 5 g (乾土相当) に 4 段階の濃度 (0.0512、1.28、3.43、4.50 µg/mL) の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加。</p> <p>試験条件： 25℃ の遮光条件下で 24 時間振盪 (平衡化)。</p> <p>試験項目： 土壌吸着係数</p>	<p>カルタップは試験操作中に NTX に速やかに加水分解される (DT₅₀/pH 7; 0.13 時間) ため、NTX の土壌吸着係数として評価した。</p> <p>・ フロイントリッチ吸着等温式のパラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌 (OC% ¹⁾)</th> <th>古川 (3.37%)</th> <th>牛久 (2.83%)</th> <th>高知 (1.21%)</th> <th>宮崎 (1.49%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K^{ads}_s ²⁾</td> <td>27.7</td> <td>26.7</td> <td>15.5</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>1/n ²⁾</td> <td>0.569</td> <td>0.616</td> <td>0.802</td> <td>0.685</td> </tr> <tr> <td>γ ²⁾</td> <td>0.984</td> <td>0.996</td> <td>0.985</td> <td>0.969</td> </tr> <tr> <td>K^{ads}_{FOC} ³⁾</td> <td>822</td> <td>943</td> <td>1280</td> <td>846</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロイントリッチ吸着等温式における定数項と相関係数 3) K^{ads}_s を OC% で除して求めた有機炭素吸着係数</p>	土壌 (OC% ¹⁾)	古川 (3.37%)	牛久 (2.83%)	高知 (1.21%)	宮崎 (1.49%)	K ^{ads} _s ²⁾	27.7	26.7	15.5	12.6	1/n ²⁾	0.569	0.616	0.802	0.685	γ ²⁾	0.984	0.996	0.985	0.969	K ^{ads} _{FOC} ³⁾	822	943	1280	846	化学分析 (1991)	404
土壌 (OC% ¹⁾)	古川 (3.37%)	牛久 (2.83%)	高知 (1.21%)	宮崎 (1.49%)																											
K ^{ads} _s ²⁾	27.7	26.7	15.5	12.6																											
1/n ²⁾	0.569	0.616	0.802	0.685																											
γ ²⁾	0.984	0.996	0.985	0.969																											
K ^{ads} _{FOC} ³⁾	822	943	1280	846																											

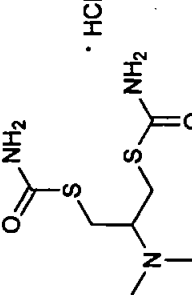
住友化学：住友化学工業株式会社
 残研：財団法人 残留農薬研究所
 化学分析：株式会社化学分析コンサルタント

<標識化合物一覧表>

名称	¹⁴ C 標識位置
[1, 3- ¹⁴ C] カルタップ	<p>・ HCl</p>

[標識位置の選定理由]

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	カルタップ (カルタップ塩酸塩) (Cartap HCl)	1,3-bis(carbamoylthio)-2-(<i>N,N</i> -dimethylamino) propane hydrochloride	
動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解	NTX (ネライストキシン)		
動物	NTX-N-oxide (Unknown-3)		
動物	DBMP		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	DBMP-N-oxide (Unknown-2)		
動物	DMMP (I)		
動物	DMMP (II)		
動物	DBSP		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	ASTP		
動物	AMSP		
植物 土壌	MADT		
植物 土壌	MASO		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
植物 加水分解 水中光分解	AMTC		
植物 加水分解	BCAD		
土壌	DATT		
土壌	DPSO		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
土壌 加水分解 水中光分解	NTX0		
水中光分解	Cartap-DM		

1. 動物代謝に関する試験

(1) カルタップのラットにおける代謝試験

(資料 I-1)

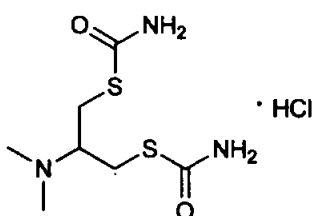
試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物：[1, 3-¹⁴C]カルタップ

構造式：



化学名：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物：CD(SD)系ラット、7週齢、体重：雄 233.5～289.1 g、雌 172.7～214.3 g
各群の動物数は表 1（試験群の構成）に示した。

試験方法：

投与：標識体の 0.1%酢酸水溶液に非標識体カルタップを適当量加え、比放射能が 1.85 MBq/mg (1 mg/kg) もしくは 0.0740 MBq/mg (25 mg/kg) となるよう調製した。
1 mg カルタップ当量/5 mL 0.1%酢酸水溶液 (1 mg/kg) もしくは 25 mg カルタップ当量/5 mL 0.1%酢酸水溶液 (25 mg/kg) となるように 0.1%酢酸水溶液にて希釈して調製した各投与液を 5 mL/kg の割合で単回強制経口投与した。

投与量設定根拠：

¹⁴C 排泄実験 (A, E 群) : 投与後 1 匹ずつガラス製代謝ケージに入れ、尿および糞は氷冷下で、呼気は室温下で表 1 に示した採取時間にそれぞれ採取した。呼気は 10% 水酸化ナトリウム水溶液に捕集した。尿はその一部を LSC に供して放射能を測定した。糞は糞重量の約 2 倍量の水を加えホモジナイズ後、一部を秤取りオキシダイザーで燃焼後 LSC に供して放射能を測定した。呼気の捕集液はその一部を LSC に供して放射能を測定した。呼気捕集液中の放射能が ¹⁴CO₂ であることを確認するため 1.5 M 塩化バリウムを加え遠心分離後、上澄みの放射能を測定した。

血中 ¹⁴C 濃度測定 (B, F 群) : 投与後雌雄別にアルミ製ケージに入れ、表 1 に示した採取時間に、ジエチルエーテル麻醉下、眼窩静脈叢よりヘパリン処理済キャピラリーを用いて 1 匹あたり約 0.3 mL 採血した。全血の一部を放射能測定用に秤量後、残りを微量高速冷却遠心機にて血漿および血球に分けた。秤取した全血および血漿をオキシダイザーで燃焼後、LSC に供して放射能を測定し、血中 ¹⁴C 濃度を求めた。また、この結果から薬物動態パラメータを求めた。

組織中 ¹⁴C 濃度測定 : 血中 ¹⁴C 濃度測定試験結果を考慮して表 1 に示した測定時点を決定し、組織摘出法もしくは全身オートラジオグラフィ (ARG) 法にて測定した。

組織摘出法 (A, C, E, G 群) : 投与後、表 1 に示した採取時間に、雌雄各 3 匹ずつをジエチルエーテル麻醉下で開腹し全採血後、器官および組織を摘出した。摘出後の屍体は残屍体とした。器官および組織は一部もしくは秤量可能な量を秤量し、オキシダイザーで燃焼後 LSC に供して放射能を測定した。残屍体は動物ごとに 3 mol/L の水酸化カリウムにて可溶化後、その一部を秤量し LSC に供して放射能を測定した。A 群および E 群の雌雄各 1 匹は器官および組織の摘出を行わずジエチルエーテル吸入により屠殺し、残屍体を上記と同様の方法にて放射能測定した。

全身オートラジオグラフィ (ARG) 法 (D, H 群) : 投与後雌雄別にアルミ製ケージに入れ、表 1 に示した採取時間に、雌雄各 1 匹をジエチルエーテル吸入により屠殺し、全身 ARG 測定に供した。ラット 1 匹について、眼球付近、副腎付近および正中線付近の計 3 箇所について切片を作成した。

代謝物定量および同定 : 尿は雌雄毎に群内の全動物の投与後 24 時間目までの尿を混合し TLC 分析にて代謝物を定量した。糞は雌雄毎に群内の全動物の 2 日目までの水ホモジネートを混合し、一部をメタノール抽出し抽出液を濃縮後、さらにクロ

ロホルム/水 (1/1) で抽出しそのクロロホルム抽出液を濃縮後 TLC 分析にて代謝物を定量した。血漿、肝臓および腎臓は組織摘出法 (C、G 群) の T_{max} 時点の群内の全動物の試料を各一定量ずつ混合して分析に供した。血漿はメタノールで抽出後、その抽出液を TLC 分析にて代謝物を定量した。肝臓および腎臓は 50% メタノール水溶液を加えホモジナイズ後メタノールで抽出し、その抽出液を TLC 分析にて代謝物を定量した。代謝物の同定は、代謝物標品との二次元 TLC コクロマトグラフィーおよび LC-MS 分析にて行った。

また、投与 ^{14}C 量の 5%を上回る未知代謝物 (3 種) については、25 mg/kg (雄ラット) の投与後 6 時間の原尿を分取 TLC に供し、メタノール抽出後、未知代謝物-4、未知代謝物-2 および未知代謝物-3 を得た。未知代謝物-4 については ESI(+)-LS/MS に供し構造の推定を試みた。未知代謝物-2 および未知代謝物-3 については HPLC にて精製後、NMR (1H NMR および H-H COSY)、ESI(+)-LS/MS および ESI(+)-LS/MS/MS 測定により構造を推定した。

表 1 試験群の構成

群	投与量	動物数	検討項目	試料採取時間 (投与後時間)
A	1 mg/kg	雌雄各 4 匹	^{14}C 排泄率	尿 : 6、24、48、72、120、168 hr 糞 : 24、48、72、120、168 hr 呼気 : 24、48 hr
			組織中 ^{14}C 濃度測定 (組織摘出法)	168 hr 後に各組織を摘出、但し雌雄各 1 匹は組織摘出せず。
			排泄物中代謝物分析	尿 : 0~24 hr 糞 : 0~48 hr
B	1 mg/kg	雌雄各 3 匹	血中 ^{14}C 濃度推移	0.25、0.5、0.75、1、2、4、8、24、48 hr
C	1 mg/kg	雌雄各 9 匹	組織中 ^{14}C 濃度測定 (組織摘出法)	0.5 hr (T_{\max})、 4 hr (C_{\max} の約 1/2~1/4 時点)、 8 hr (C_{\max} の約 1/10 時点)
			血漿・肝臓・腎臓中代謝物分析	0.5 hr (T_{\max})
D	1 mg/kg	雌雄各 4 匹	組織中 ^{14}C 濃度測定 (全身 ARG 法)	0.5、4、8、168 hr
E	25 mg/kg	雌雄各 4 匹	^{14}C 排泄率	尿 : 6、24、48、72、120、168 hr 糞 : 24、48、72、120、168 hr 呼気 : 24、48 hr
			組織中 ^{14}C 濃度測定 (組織摘出法)	168 hr 後に各組織を摘出、但し雌雄各 1 匹は組織摘出せず。
			排泄物中代謝物分析	尿 : 0~24 hr 糞 : 0~48 hr
F	25 mg/kg	雌雄各 3 匹	血中 ^{14}C 濃度推移	0.25、0.5、0.75、1、2、4、8、24、48 hr
G	25 mg/kg	雌雄各 9 匹	組織中 ^{14}C 濃度測定 (組織摘出法)	雄 : 0.5 hr、雌 : 2 hr (T_{\max})、 8 hr (C_{\max} の約 1/2~1/4 時点)、 24 hr (C_{\max} の約 1/10 時点)
			血漿・肝臓・腎臓中代謝物分析	雄 : 0.5 hr、雌 : 2 hr (T_{\max})
H	25 mg/kg	雌雄各 4 匹	組織中 ^{14}C 濃度測定 (全身 ARG 法)	雄 : 0.5、8、24、168 hr 雌 : 2、8、24、168 hr

結 果 :

血中 ^{14}C 濃度推移 : 結果を表 2 に示した。血漿中 ^{14}C 濃度は、1 mg/kg では雌雄ラットとも投与後 0.5 時間に C_{\max} (雄 ; 0.567 μg カルタップ相当量/g (ppm)、雌 ; 0.544 ppm) を示し、25 mg/kg では雄ラットで投与後 0.5 時間、雌ラットで投与後 2 時間に C_{\max} (雄 ; 9.70 ppm、雌 ; 10.29 ppm) を示した。 C_{\max} 以降の血漿中 ^{14}C 濃度は、用量および性に関係なく、投与後 8~24 時間まで $t_{1/2}$ 約 4~5 時間で低下

し、投与後 48 時間には定量限界未満となった。また、 AUC_{0-24hr} および $AUC_{0-\infty}$ についてもそれぞれの用量において雌雄ラットともほぼ同様の値を示したことから、血漿中 ^{14}C 濃度推移に顕著な性差は認められなかった。

全血中 ^{14}C 濃度も血漿中 ^{14}C 濃度とほぼ同様に推移した。

排泄： ^{14}C -カルタップ投与後 7 日目までの、尿、糞および呼気への放射能排泄率（投与放射能に対する割合（%TAR））を表 3 に示した。

1 mg/kg 投与後 7 日間の総 ^{14}C 排泄率は、雄ラットで 97.3%TAR（尿：88.9%、糞：7.1%、呼気：1.3%）、雌ラットで 97.4%TAR（尿：90.0%、糞：6.1%、呼気：1.4%）であった。

25 mg/kg では雄ラットで 98.4%TAR（尿：91.4%、糞：5.7%、呼気：1.3%）、雌ラットで 98.1%TAR（尿：92.2%、糞：4.5%、呼気：1.4%）であった。

主要排泄経路は尿中排泄であり、投与後 1 日間に投与 ^{14}C の大部分（95%以上）が排泄されたことから、排泄速度は速やかであった。尿および糞中への各総 ^{14}C 排泄率に性差は無く（ $p = 0.05$ ）、顕著な用量差も認められなかった。

呼気中に認められた ^{14}C は、そのほとんどが $^{14}CO_2$ であることが確認された。

吸収率：経口吸収率は尿中および呼気中に排泄された ^{14}C の合計値から算出し、少なくとも 90.2%以上であると考えられた。

分布：組織摘出法の結果を表 4~7 に示した。

1 mg/kg 投与後、 ^{14}C は摘出した器官および組織中に分布し、雌雄ラットとも投与後 8 時間までは、消化管およびその内容物で高い ^{14}C 濃度を示した。その他に雄ラットでは毛、腎臓および甲状腺に、雌ラットでは、毛および甲状腺に比較的高い ^{14}C が認められた。ほとんどの器官および組織中 ^{14}C 濃度は経時的に減少し、その消失パターンは血漿（定量限界以上であった投与後 8 時間まで）と類似していた。また、投与後 168 時間には多くの器官および組織で定量限界未満となり、蓄積傾向は認められなかった。（表 4）

投与 ^{14}C に対する器官および組織内分布率は、投与後 0.5 時間から 8 時間にかけて雌雄ラットとも消化管およびその内容物で高かったが、これらを除くと、肝臓、全血および腎臓で比較的高く、0.1~4.5%TAR を示した。投与後 168 時間には多くの器官および組織で定量限界未満となり、体内残存率は雄ラットで 0.3%TAR、雌ラットで 0.2%TAR であり、 ^{14}C の残存は僅かであった。（表 5）

また、全身 ARG 法では組織摘出法と同様の傾向が認められ、主に消化管内容物に高濃度の ^{14}C が分布したが、経時的に減少した。その他の部位では尿中 ^{14}C 排泄率の高さを反映したと思われる膀胱内尿への分布や、生殖器付近の皮膚および毛への ^{14}C の付着を除いては低濃度であった。

25 mg/kg 投与後の器官および組織中 ^{14}C 濃度推移、分布、蓄積性および組織内分布率は、1 mg/kg 投与時とほぼ同様の傾向を示し、 ^{14}C の分布には顕著な用量差は認められなかった。(表 6 および表 7)

代謝：尿および糞中代謝物の割合を表 8 に、血漿中の代謝物の濃度を表 9 に、肝臓および腎臓中の代謝物の濃度を表 10 に示した。

1 もしくは 25 mg/kg で単回経口投与した雌雄ラットから得た尿、糞、血漿、肝臓および腎臓中に DBMP、NTX、DMMP (I)、DMMP (II)、ASTP、DBSP、AMSP に加え、5 種類の未知代謝物を含む計 12 種類の代謝物が認められた。また、上述の通り、呼気中には $^{14}\text{CO}_2$ が認められた。未変化体のカルタップは定量限界未満であったことから、吸収されたカルタップが体内でほぼ完全に代謝された。

排泄物中の主要代謝物は、用量および性に関係なく、DBSP (23.0~31.1%TAR)、DMMP (I) (10.5~23.6%TAR) および DBMP-N-oxide (12.6~17.7%TAR) であった。その他に 5%TAR を上回る代謝物は、DMMP (II)、ASTP、未知代謝物 3 および未知代謝物-4 であった。各代謝物の割合には顕著な用量差は認められなかったが、雌ラットに比べ雄ラットで DBSP の割合が多く、DMMP (I) および DMMP (II) の割合が少ない傾向が認められた。(表 8)

T_{\max} 時点の血漿中には、DBMP、NTX、DMMP (I)、DMMP (II)、ASTP、DBSP、AMSP、未知代謝物-1 および未知代謝物-3 の計 9 種類の代謝物が認められ、主要代謝物は DMMP (I) および DMMP (II) であった。(表 9)

T_{\max} 時点の肝臓中には、DBMP、NTX、DMMP (I)、DMMP (II)、ASTP、DBSP および未知代謝物-5 の計 7 種類の代謝物が認められ、主要代謝物は DBMP であった。

T_{\max} 時点の腎臓中にも肝臓と同じ代謝物が認められたが、主要代謝物は DMMP (I) であった。(表 10)

尿中に認められた 5%TAR を上回る未知代謝物-2 および未知代謝物-3 は、機器分析の結果から、それぞれ DBMP および NTX の各窒素原子が酸化され N-oxide となった構造 (DBMP-N-oxide および NTX-N-oxide) であると推定された。未知代謝物-4 は、尿からの精製および分析過程において分解が著しかったため、その化学構造の推定には至らなかったが、TLC における挙動から、今回認められた代謝物のうちで最も極性が高かった。

同定および推定された代謝物から、カルタップのラットにおける推定代謝経路を図 1 に示した。主要代謝反応は以下の通りであった。

1. -S-CO-結合の開裂によるジチオプロパンの生成
2. 窒素原子の酸化による N-oxide の生成
3. 硫黄原子の還元
4. 還元後、硫黄原子のメチル化によるメチルチオ誘導体の生成

5. メチルチオ誘導体の硫黄原子の酸化によるメチルスルフィニル誘導体の生成
6. ジメチルアミノ基のN-脱メチル化

表2 ^{14}C -カルタップを単回経口投与 (1または25 mg/kg) したラットにおける血漿中および全血中 ^{14}C 濃度および薬物動態パラメータ

投与後時間 (時間)	^{14}C 濃度 (μg カルタップ相当量/g)							
	血漿				全血			
	1 mg/kg		25 mg/kg		1 mg/kg		25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	0.515	0.397	9.11	8.20	0.422	0.333	7.24	6.64
0.50	0.567	0.544	9.70	8.79	0.456	0.458	7.60	6.93
0.75	0.539	0.539	9.10	7.60	0.450	0.452	7.22	6.11
1	0.529	0.436	8.46	7.76	0.424	0.438	6.71	6.39
2	0.375	0.373	7.95	10.29	0.315	0.315	6.51	8.72
4	0.160	0.213	6.12	6.00	0.137	0.183	5.14	5.14
8	0.078	0.074	3.04	2.19	0.070	0.066	2.58	1.93
24	0.005	0.007	0.15	0.18	0.007	0.008	0.20	0.21
48	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.006	0.004	0.19	0.15
T_{\max} (時間)	0.50	0.50	0.50	2	0.50	0.50	0.50	2
C_{\max} (μg カルタップ相当量/g)	0.567	0.544	9.70	10.29	0.456	0.458	7.60	8.72
$t_{1/2}$ (時間) (8-24 時間)	4.04	4.70	3.69	4.44	4.82	5.26	4.34	5.00
(24-48 時間)					108	24.0	324	49.4
AUC (μg カルタップ相当量・時間/g)								
(0-24 時間)	2.60	2.64	74.2	67.8				
(0-48 時間)					2.39	2.47	67.0	62.7
(0- ∞)	2.63	2.68	74.9	68.9	3.33	2.61	156	73.4

^{14}C 濃度の値は3匹の平均値

<L. O. Q. : 定量限界未満

表3 ^{14}C -カルタップを単回経口投与（1または25 mg/kg）したラットにおける尿、糞および呼気への放射能排泄率

投与量	性別	試料	累積排泄率（投与放射能に対する割合、%TAR）					
			投与後の時間（時間）					
			0-6	0-24	0-48	0-72	0-120	0-168
1 mg/kg	雄	尿	69.0	88.3	88.6	88.7	88.8	88.9
		糞	--	6.2	7.0	7.1	7.1	7.1
		呼気 ^{a)}	--	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
		合計	69.0	95.8	97.0	97.1	97.2	97.3
	雌	尿	80.8	89.1	89.5	89.6	89.8	90.0
		糞	--	4.4	5.9	6.0	6.1	6.1
		呼気 ^{a)}	--	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4
		合計	80.8	94.9	96.8	97.0	97.2	97.4
25 mg/kg	雄	尿	71.1	90.9	91.1	91.2	91.2	91.4
		糞	--	5.2	5.7	5.7	5.7	5.7
		呼気 ^{a)}	--	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
		合計	71.1	97.4	98.1	98.2	98.3	98.4
	雌	尿	74.2	91.6	91.9	92.0	92.1	92.2
		糞	--	2.8	4.3	4.4	4.5	4.5
		呼気 ^{a)}	--	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
		合計	74.2	95.7	97.6	97.8	98.0	98.1

表中の値は4匹の平均値

a)：呼気は投与後48時間まで採取

--：測定せず

表4 ^{14}C -カルタップを単回経口投与 (1 mg/kg) したラットにおける組織中放射能濃度

組織	組織中 ^{14}C 濃度 (μg カルタップ相当量/g)							
	雄				雌			
	0.5 時間	4 時間	8 時間	168 時間	0.5 時間	4 時間	8 時間	168 時間
副腎	0.889	0.540	0.173	<L. O. Q.	0.747	0.376	0.097	<L. O. Q.
血液	0.574	0.167	0.066	0.003	0.576	0.184	0.051	0.002
血球	0.418	0.131	0.056	0.007	0.419	0.142	0.043	0.005
血漿	0.699	0.192	0.074	<L. O. Q.	0.683	0.213	0.057	<L. O. Q.
骨	0.133	0.066	0.034	<L. O. Q.	0.155	0.094	0.026	<L. O. Q.
骨髓	0.635	0.226	0.102	<L. O. Q.	0.793	0.280	0.086	<L. O. Q.
脳	0.282	0.133	0.048	<L. O. Q.	0.455	0.177	0.052	<L. O. Q.
盲腸	0.227	0.240	0.138	<L. O. Q.	0.209	0.502	0.263	<L. O. Q.
眼球	0.278	0.136	0.055	<L. O. Q.	0.385	0.199	0.050	<L. O. Q.
脂肪	0.131	0.029	0.014	0.005	0.140	0.038	0.015	<L. O. Q.
毛	0.026	0.155	0.397	0.010	0.020	0.765	1.246	0.005
心臓	0.433	0.148	0.062	<L. O. Q.	0.492	0.187	0.055	<L. O. Q.
腎臓	1.956	0.756	0.258	0.004	1.699	0.560	0.153	0.003
大腸	0.334	0.195	0.166	<L. O. Q.	0.326	0.309	0.150	<L. O. Q.
肝臓	0.985	0.271	0.107	0.002	0.830	0.255	0.083	<L. O. Q.
肺	0.757	0.385	0.128	<L. O. Q.	0.991	0.528	0.143	<L. O. Q.
顎下腺	0.760	0.313	0.132	<L. O. Q.	0.831	0.342	0.111	<L. O. Q.
筋肉	0.379	0.147	0.059	<L. O. Q.	0.470	0.177	0.051	<L. O. Q.
卵巣	-----	-----	-----	-----	0.693	0.385	0.123	<L. O. Q.
膵臓	0.476	0.167	0.068	<L. O. Q.	0.424	0.195	0.058	<L. O. Q.
下垂体	0.406	0.238	0.092	<L. O. Q.	0.571	0.427	0.148	<L. O. Q.
坐骨神経	0.226	0.053	0.039	<L. O. Q.	0.260	0.140	<L. O. Q.	<L. O. Q.
皮膚	0.485	0.164	0.076	0.004	0.433	0.200	0.082	<L. O. Q.
小腸	1.812	0.528	0.291	<L. O. Q.	0.853	0.465	0.169	<L. O. Q.
脾臓	0.676	0.207	0.087	0.003	0.701	0.230	0.067	<L. O. Q.
脊髄	0.233	0.079	0.042	<L. O. Q.	0.365	0.161	0.029	<L. O. Q.
胃	3.357	0.544	0.416	<L. O. Q.	2.342	0.827	0.256	<L. O. Q.
精巣	0.263	0.160	0.064	<L. O. Q.	-----	-----	-----	-----
胸腺	0.483	0.291	0.099	<L. O. Q.	0.606	0.372	0.107	<L. O. Q.
甲状腺	0.790	0.507	0.324	<L. O. Q.	0.828	0.578	0.311	<L. O. Q.
子宮	-----	-----	-----	-----	0.613	0.300	0.068	<L. O. Q.
盲腸内容物	0.167	1.858	1.647	<L. O. Q.	0.274	2.025	1.398	<L. O. Q.
大腸内容物	0.272	0.679	1.311	<L. O. Q.	0.361	0.978	0.815	<L. O. Q.
小腸内容物	2.701	1.159	1.068	<L. O. Q.	2.737	0.948	0.374	<L. O. Q.
胃内容物	12.871	11.622	4.200	<L. O. Q.	10.265	4.079	1.941	<L. O. Q.

表中の値は 3 匹の平均値

<L. O. Q. : 定量限界未満

----- : 該当器官なし

表5 ^{14}C -カルタップを単回経口投与 (1 mg/kg) したラットにおける組織中放射能分布

組織	組織中 ^{14}C 分布 (投与放射能に対する割合、%TAR)							
	雄				雌			
	0.5 時間	4 時間	8 時間	168 時間	0.5 時間	4 時間	8 時間	168 時間
副腎	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
血液	3.6	1.0	0.4	0.0	3.9	1.2	0.3	0.0
脳	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.4	0.2	0.1	<L. O. Q.
盲腸	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.1	0.1	0.1	<L. O. Q.
眼球	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
脂肪	0.6	0.1	0.1	0.0	0.7	0.2	0.1	<L. O. Q.
心臓	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.
腎臓	1.6	0.6	0.2	0.0	1.6	0.4	0.1	0.0
大腸	0.2	0.1	0.1	<L. O. Q.	0.2	0.2	0.1	<L. O. Q.
肝臓	4.5	1.2	0.5	0.0	4.2	1.2	0.4	<L. O. Q.
肺	0.3	0.1	0.1	<L. O. Q.	0.5	0.2	0.1	<L. O. Q.
顎下腺	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.
卵巣	-----	-----	-----	-----	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
脾臓	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.
下垂体	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
小腸	3.6	0.9	0.6	<L. O. Q.	1.7	0.8	0.3	<L. O. Q.
脾臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
胃	1.6	0.3	0.2	<L. O. Q.	1.3	0.4	0.1	<L. O. Q.
精巣	0.2	0.1	0.1	<L. O. Q.	-----	-----	-----	-----
胸腺	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.
甲状腺	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
子宮	-----	-----	-----	-----	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
盲腸内容物	0.3	3.1	2.7	<L. O. Q.	0.5	4.2	3.2	<L. O. Q.
大腸内容物	0.2	0.7	1.2	<L. O. Q.	0.4	1.0	1.0	<L. O. Q.
小腸内容物	6.6	2.0	1.8	<L. O. Q.	7.2	1.9	0.7	<L. O. Q.
胃内容物	37.5	14.8	2.7	<L. O. Q.	27.5	4.6	1.2	<L. O. Q.
小計	61.8	25.6	10.6	0.1	51.3	17.0	7.8	0.0
残屍体	22.2	8.6	5.7	0.3	33.5	11.5	8.3	0.2
合計	84.0	34.2	16.3	0.3	84.8	28.5	16.2	0.2

表中の値は3匹の平均値

<L. O. Q. : 定量限界未満

----- : 該当器官なし

表6 ^{14}C -カルタップを単回経口投与 (25 mg/kg) したラットにおける組織中放射能濃度

組織	組織中 ^{14}C 濃度 (μg カルタップ相当量/g)							
	雄				雌			
	0.5 時間	8 時間	24 時間	168 時間	2 時間	8 時間	24 時間	168 時間
副腎	13.06	4.77	0.51	<L. O. Q.	11.68	3.76	0.76	<L. O. Q.
血液	8.60	2.10	0.24	0.08	7.30	2.24	0.41	<L. O. Q.
血球	5.34	1.54	0.33	0.15	5.55	1.67	0.36	0.11
血漿	10.62	2.31	0.14	<L. O. Q.	8.58	2.38	0.26	<L. O. Q.
骨	3.64	1.44	0.17	<L. O. Q.	2.94	1.44	0.28	<L. O. Q.
骨髓	9.16	2.71	0.42	<L. O. Q.	10.01	3.18	0.52	<L. O. Q.
脳	4.84	1.33	0.16	<L. O. Q.	6.98	2.02	0.27	<L. O. Q.
盲腸	22.45	4.60	0.50	<L. O. Q.	9.90	4.76	1.16	<L. O. Q.
眼球	4.11	1.50	0.12	<L. O. Q.	6.76	1.90	0.21	<L. O. Q.
脂肪	2.61	0.44	0.13	<L. O. Q.	1.39	0.43	0.20	<L. O. Q.
毛	0.73	12.12	6.29	0.26	1.70	51.55	17.67	0.18
心臓	6.51	1.70	0.17	<L. O. Q.	7.37	2.05	0.31	<L. O. Q.
腎臓	34.99	9.43	0.60	0.09	26.46	6.59	0.77	0.06
大腸	19.04	3.87	0.50	<L. O. Q.	10.29	4.23	0.84	<L. O. Q.
肝臓	12.64	3.62	0.38	0.06	10.32	3.29	0.54	<L. O. Q.
肺	17.49	3.88	0.33	0.07	14.97	5.61	0.59	0.06
顎下腺	12.48	3.84	0.26	0.04	12.62	4.55	0.38	<L. O. Q.
筋肉	6.78	1.69	0.14	<L. O. Q.	7.77	2.18	0.24	<L. O. Q.
卵巣	-----	-----	-----	-----	13.46	4.96	0.52	<L. O. Q.
膵臓	8.61	2.14	0.20	<L. O. Q.	8.01	2.33	0.31	<L. O. Q.
下垂体	8.09	2.77	<L. O. Q.	<L. O. Q.	8.76	3.96	<L. O. Q.	<L. O. Q.
坐骨神経	2.86	1.38	<L. O. Q.	<L. O. Q.	2.15	1.31	<L. O. Q.	<L. O. Q.
皮膚	7.20	2.09	0.50	0.09	6.71	3.31	1.07	0.07
小腸	39.83	6.60	0.50	0.05	18.04	7.44	0.87	<L. O. Q.
脾臓	10.87	2.50	0.32	0.06	9.21	2.86	0.48	0.06
脊髄	3.70	0.99	0.16	<L. O. Q.	5.58	1.56	0.19	<L. O. Q.
胃	145.59	13.08	0.32	<L. O. Q.	52.21	16.34	0.70	<L. O. Q.
精巣	4.51	1.57	0.19	<L. O. Q.	-----	-----	-----	-----
胸腺	8.09	2.86	0.29	<L. O. Q.	11.38	5.27	0.45	<L. O. Q.
甲状腺	33.34	9.59	3.70	<L. O. Q.	17.01	12.68	3.95	<L. O. Q.
子宮	-----	-----	-----	-----	8.69	2.99	0.31	<L. O. Q.
盲腸内容物	5.40	26.14	3.43	<L. O. Q.	9.07	30.79	5.24	<L. O. Q.
大腸内容物	9.77	29.47	5.74	<L. O. Q.	11.29	15.25	5.22	<L. O. Q.
小腸内容物	37.84	26.21	1.19	<L. O. Q.	33.56	21.46	2.34	<L. O. Q.
胃内容物	673.83	206.36	0.28	<L. O. Q.	252.98	174.59	0.88	<L. O. Q.

表中の値は3匹の平均値

<L. O. Q. : 定量限界未満

----- : 該当器官なし

表7 ¹⁴C-カルタップを単回経口投与 (25 mg/kg) したラットにおける組織中放射能分布

組織	組織中 ¹⁴ C 分布 (投与放射能に対する割合、%TAR)							
	雄				雌			
	0.5 時間	8 時間	24 時間	168 時間	2 時間	8 時間	24 時間	168 時間
副腎	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
血液	2.2	0.5	0.1	0.0	1.9	0.6	0.1	<L. O. Q.
脳	0.2	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.3	0.1	0.0	<L. O. Q.
盲腸	0.3	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.
眼球	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
脂肪	0.5	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.3	0.1	0.0	<L. O. Q.
心臓	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
腎臓	1.2	0.3	0.0	0.0	0.9	0.2	0.0	0.0
大腸	0.4	0.1	0.0	<L. O. Q.	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.
肝臓	2.3	0.6	0.1	0.0	1.8	0.6	0.1	<L. O. Q.
肺	0.3	0.1	0.0	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0
顎下腺	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
卵巣	-----	-----	-----	-----	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
膵臓	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
下垂体	0.0	0.0	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.0	0.0	<L. O. Q.	<L. O. Q.
小腸	2.8	0.5	0.0	0.0	1.3	0.5	0.1	<L. O. Q.
脾臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
胃	2.6	0.2	0.0	<L. O. Q.	1.0	0.3	0.0	<L. O. Q.
精巣	0.2	0.1	0.0	<L. O. Q.	-----	-----	-----	-----
胸腺	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.1	0.1	0.0	<L. O. Q.
甲状腺	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.	0.0	0.0	0.0	<L. O. Q.
子宮	-----	-----	-----	-----	0.1	0.0	0.0	<L. O. Q.
盲腸内容物	0.3	1.9	0.4	<L. O. Q.	0.7	2.7	0.4	<L. O. Q.
大腸内容物	0.3	1.1	0.3	<L. O. Q.	0.5	0.8	0.3	<L. O. Q.
小腸内容物	3.6	1.8	0.1	<L. O. Q.	3.0	1.8	0.3	<L. O. Q.
胃内容物	49.6	5.3	0.0	<L. O. Q.	22.6	5.4	0.1	<L. O. Q.
小計	67.7	12.7	1.0	0.0	35.7	13.5	1.5	0.0
残屍体	19.6	7.6	2.3	<L. O. Q.	22.6	13.3	4.4	<L. O. Q.
合計	87.2	20.2	3.3	0.0	58.3	26.8	5.9	0.0

表中の値は3匹の平均値

<L. O. Q. : 定量限界未満

----- : 該当器官なし

表 8 ¹⁴C-カルタップを単回経口投与 (1 mg/kg または 25 mg/kg) したラットにおける尿 (投与後 1 日まで) および糞 (投与後 2 日まで) 中の代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合 (%TAR)			
	1 mg/kg		25 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
尿				
DBMP	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
NTX	2.2	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
DMMP (I)	10.5	21.9	12.9	23.6
DMMP (II)	4.3	8.1	6.6	11.8
ASTP	5.8	7.8	8.0	7.1
DBSP	30.1	25.8	30.6	22.6
AMSP	3.0	<L. O. Q.	<L. O. Q.	7.5
カルタップ	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
未知代謝物-1	2.5	3.0	<L. O. Q.	<L. O. Q.
DBMP-N-oxide (未知代謝物-2)	16.9	12.6	17.7	13.6
NTX-N-oxide (未知代謝物-3)	3.8	3.7	5.4	1.3
未知代謝物-4	9.2	6.2	8.7	4.0
その他	<L. O. Q.	<L. O. Q.	1.1	<L. O. Q.
原点部分	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
尿小計	88.3	89.1	90.9	91.6
糞				
クロロホルム抽出層				
DBMP	0.2	<L. O. Q.	0.3	<L. O. Q.
NTX	0.2	0.3	0.3	0.2
DMMP (I)	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.4	<L. O. Q.
DMMP (II)	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
ASTP	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
DBSP	0.3	0.5	0.5	0.4
AMSP	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
カルタップ	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
その他	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
原点部分	0.1	0.2	<L. O. Q.	<L. O. Q.
水層	1.8	1.3	1.8	1.2
抽出残渣	4.3	3.6	2.5	2.5
糞小計	7.0	5.9	5.7	4.3
合計	95.3	95.0	96.6	95.9

表中の値は4匹の試料を混合して分析した値

<L. O. Q. : 定量限界未満

表9 ¹⁴C-カルタップを単回経口投与 (1 mg/kg または 25 mg/kg) したラットにおける血漿中代謝物の濃度 (T_{max} 時点)

代謝物	濃度 (μgカルタップ相当量/g)			
	1 mg/kg		25 mg/kg	
	雄 ^{a)}	雌 ^{a)}	雄 ^{a)}	雌 ^{b)}
メタノール抽出層				
DBMP	0.033	0.036	0.37	0.22
NTX	0.033	0.026	0.70	0.21
DMMP (I)	0.247	0.316	3.17	4.04
DMMP (II)	0.093	0.118	1.37	1.43
ASTP	0.029	0.029	0.41	0.46
DBSP	0.053	0.032	0.52	1.07
AMSP	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.31	<L. O. Q.
カルタップ	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
未知代謝物-1	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.17
NTX-N-oxide (未知代謝物-3)	ND	ND	0.55	ND
その他	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
原点部分	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
抽出残渣	0.211	0.124	3.22	0.99
合計	0.699	0.683	10.62	8.58

表中の値は4匹の試料を混合して分析した値

<L. O. Q. : 定量限界未満

ND : オートラジオグラム上で放射能を検出できなかったため測定せず

a) : 投与後0.5時間

b) : 投与後2時間

表 10 ¹⁴C-カルタップを単回経口投与 (1 mg/kg または 25 mg/kg) したラットにおける肝臓および腎臓中代謝物の濃度 (T_{max} 時点)

代謝物	濃度 (μgカルタップ相当量/g)							
	肝臓				腎臓			
	1 mg/kg		25 mg/kg		1 mg/kg		25 mg/kg	
	雄 ^{a)}	雌 ^{a)}	雄 ^{a)}	雌 ^{b)}	雄 ^{a)}	雌 ^{a)}	雄 ^{a)}	雌 ^{b)}
メタノールおよびメタノール/水 (1:1) 抽出層								
DBMP	0.382	0.320	5.11	4.85	0.439	0.308	8.11	2.48
NTX	0.027	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.036	<L. O. Q.	<L. O. Q.
DMMP (I)	0.202	0.210	2.56	2.68	0.694	0.604	11.12	9.79
DMMP (II)	0.109	0.120	1.92	1.48	0.307	0.268	5.25	5.08
ASTP	0.074	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	0.178	0.167	4.06	4.48
DBSP	0.095	0.090	1.45	1.16	0.185	0.145	3.16	4.16
AMSP	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
カルタップ	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
未知代謝物-5	0.085	0.081	1.49	<L. O. Q.	0.104	0.136	1.90	<L. O. Q.
その他	0.000	0.000	0.00	0.00	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
原点部分	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.	<L. O. Q.
抽出残渣	0.011	0.009	0.11	0.15	0.049	0.035	1.39	0.46
合計	0.985	0.830	12.64	10.32	1.956	1.699	34.99	26.46

表中の値は 4 匹の試料を混合して分析した値

<L. O. Q. : 定量限界未満

a) : 投与後 0.5 時間

b) : 投与後 2 時間

図1 カルタップのラットにおける推定代謝経路