

カーバムの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社 農薬部

薬剤の概要

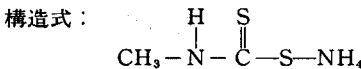
カーバムは1964年に農薬登録の認可を受けたモノアルキルアミン系土壌くん蒸剤である。

開発に際し、安全性に関する各種の知見を得ているので、各種試験成績の概要について述べる。

本剤の名称、化学構造及び物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：カーバム

化学名：ammonium N-methyldithiocarbamate



分子式：C₂H₈N₂S₂

分子量：124.13

外 観：無色或いはわずかに黄色味を帯びた結晶

比 重：1.33

融 点：123～124℃（分解を伴う）

沸 点：なし

溶解度：水 1370 g/ℓ (20℃)

有機溶媒類 メタノール 650 g/ℓ (20℃)

 エタノール 83.2 g/ℓ (20℃)

 アセトン 13.8 g/ℓ (20℃)

分配係数：(N-オクタノール/水)

Log Pow = 3.6990 (Pow: 0.005)

安定性：熱により分解され硫化水素を発生する。

：酸により分解して遊離酸、二硫化炭素、メチルアミン塩酸となる。

：紫外線により分解される。

ここでは、本剤の登録取得のために実施された各種毒性試験成績について、とりまとめて報告する。

急性毒性試験

種々の投与経路による急性毒性試験結果は次に示すとおりである。

検体	動物	投与	LD ₅₀ (mg/kg)		実施機関(年度)
			雄	雌	
原体	ラット	経口	412	402	帯広畜産大学 (1972)
	マウス	経口	385	345	
	ラット	皮下	374	384	(株)実医研 慶応義塾大学 医学部 (1980)
	ラット	腹腔	359	322	
	ラット	経皮	>628	>628	
	マウス	皮下	371	319	
	マウス	腹腔	352	292	
	ラット	経口	706	744	
	マウス	経口	424	402	(株)実医研(1984)
	ラット	吸入	LC ₅₀ (mg/ℓ)		(財)化学品検査 協会 (1990)
			1.98	3.20	

刺激性試験

眼及び皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検討し、以下の結果を得た。

1. 眼刺激性試験

本剤の原液及び10倍稀釈溶液100mgをウサギの片方の眼に適用した。原液投与の非洗眼群及び洗眼群の角膜と結膜に軽度の反応が認められたが、7日以後は反応が消失した。

10倍稀釈溶液投与の非洗眼群及び洗眼群では、変化は認められなかった。

以上の結果、本剤の原液では軽度の眼粘膜刺激性が認められたが、10倍稀釈溶液では刺激性変化は認められなかった。(株)実医研 1983年)

2. 皮膚刺激性試験

リント布上に本剤の原液及び10倍稀釈溶液0.5mlを塗布し、刈毛したウサギの背部に適用した。24時間後に適用部位をふきとり、72時間、5日及び7日後に観察した。原液塗布では浮腫が7日目においても擦過群及び非擦過群で見られた。紅斑は組織破壊により判定できなかった。10倍稀釈溶液塗布では、浮腫が擦過群において原液塗布より刺激は少なかったが紅斑は組織破

壤により判定できなかった。

以上の結果、本剤は皮膚に対して高度の腐蝕性があると判定された。
(株実医研 1983年)

皮膚感作性試験

本剤の1%及び5%懸濁液をモルモットの背部に皮内投与した。少し離れた部位にFCA(Freund's complete adjuvant)及び本剤1%及び5%懸濁液とFCAとの混合液を0.1mlずつ皮内投与した。1週間後に肩甲骨上を剃毛して本剤1%及び5%濃度で含有するワセリンを48時間貼付した。貼付後2週間目に腹側部を剃毛し、同じ濃度の本剤を含むワセリンを24時間貼付し誘発した。誘発翌日から7日間、本剤1%投与群に中等度の紅斑、5%投与群に強度の紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果、本剤は感作性に対し陽性であると判定された。
(株実医研 1983年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のラットに本剤を0、5、10、50、100mg/kgの用量で3カ月間強制経口投与した。

その結果、100mg/kg群の雄で4週目、雌で2週目から投与終了時まで体重増加抑制が認められた。尿検査及び血液学的検査では、各投与群とも対照群との間に有意差はなかった。血清生化学的検査では、100mg/kg群の雌のアルカリフォスファターゼが有意に増加した。臓器重量では100mg/kg群の雄の脾臓が有意な減少を示した。

臓器重量体重比で、100mg/kg群で雄の脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣、副腎、下垂体及び膵臓で、また雌の脳、心臓、肝臓、腎臓及び下垂体で有意に増加した。病理組織学的検査では、特別な変化は認められなかった。以上の結果より、最大無作用量は50mg/kg/日であった。
(株実医研 1977年)

2. マウスを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のマウスに本剤を0、5、10、50、100mg/kgの用量で3カ月間強制経口投与した。

その結果、100mg/kg群の雌雄で1週目から投与終了時まで体重増加抑制が認められた。

血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査においては、各投与群とも対照群との間に有意差はなかった。

臓器重量では、100mg/kg群の雌雄の肺重量で有意な増加を示した。臓器重量体重比では、100mg/kg群の雌雄の脳、心臓、肺臓及び腎臓で有意に増加した。病理組織学的検査では、特別な変化は認められなかった。

以上の結果より、最大無作用量は50mg/kg/日であった。
(株実医研 1977年)

催奇形性試験

1. ラットを用いた催奇形性試験

SD系妊娠ラットを用い、本剤を蒸留水で稀釈し、5、15、50mg/kg/日の用量で妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日経口投与した。

その結果親動物では、15mg/kg/日以上群で、体重増加抑制、飼料摂取量の減少及び胸腺重量の減少が認められた。胎仔では50mg/kg/日群で体重減少が認められたが、外表検査、骨格検査及び内臓検査では対照群との差は小さかった。

以上の結果から、母動物における最大無作用量は5mg/kg/日であり、胎仔は50mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。
(株実医研 1986年)

2. ウサギを用いた催奇形性試験

ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギを用い、本剤を蒸留水で稀釈し、1、5、25mg/kg/日の用量で妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日経口投与した。

その結果親動物では、25mg/kg/日群で飼料摂取量の減少、体重の増加抑制が認められた。胎仔では各群とも対照群と比較して変化は認められなかった。

以上の結果から、母動物における最大無作用量は5mg/kg/日であり、胎仔は25mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。
(株実医研 1993年)

変異原性試験

1. 細菌を用いたDNA修復試験

枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、Rec-assay法でDNAの損傷の誘発性を検定した。その結果本剤は両株に生育阻止は認められなかったため、DNA損傷の誘発性はないものと判断された。
(助残留農薬研究所 1979年)

2. 細菌を用いた復帰変異性試験

ヒスチジン及びビオチン要求性のサルモネラ菌(TA-1535、TA-1537、TA-1538、TA-98、TA-100)及びトリプトファン要求性大腸菌(WP2hcr⁻)を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。その結果本剤は、いずれの変異株においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかったので、復帰変異誘発性はないものと判断された。

(財残留農薬研究所 1979年)

3. in vitro 哺乳動物細胞遺伝学的試験

チャイニーズハムスターの継代培養した肺腺維芽細胞を用いた。本剤の濃度は直接法24時間処理で1、2、4 μ g/ml、48時間処理で0.75、1.5、3 μ g/ml、代謝活性化法では50、100、200 μ g/mlとした。その結果本剤は直接法では陰性を示し、代謝活性化法ではS-9 Mix添加群及び非添加群とも染色体異常を誘発した。以上の結果から、本剤そのものより代謝物に誘発作用があるものと考えられた。(財化学品検査協会 1988年)

一般薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用

マウスの一般症状：本剤を生理食塩水で希釈して25、50、100、200、400、800mg/kgを各群に腹腔内投与した。

その結果、雄の25及び50mg/kg群で自発運動の低下、100及び400mg/kg群で運動性の抑制、痛覚反応及び触覚反応の亢進と自律神経症状、800mg/kg群では中枢抑制性の症状と挙尾反応、振戦などの中枢興奮性の反応がみられた。雌では雄の症状とほぼ同様であったが、低濃度群で運動性の亢進、高濃度群で抑制が認められた。脳波に対する作用：ウサギの雄に本剤を生理食塩水で希釈して25、50、100、150mg/kgを約30分間隔で耳静脈より累積投与した。その結果、150mg/kg投与では死亡したが、その他の投与量では、低振幅化及び徐波化が皮質脳波及び深部脳波において認められた。

体温に対する作用：3群のウサギの雄に本剤を生理食塩水で希釈して、0、30、100mg/kgを耳静脈より投与した。

その結果、100mg/kg群で投与2時間後に有意な低下が認められた。

2. 呼吸及び循環系に対する作用

ウサギの雄に本剤を生理食塩水で希釈して0.1、1、10、100mg/kgを約60分間隔で耳静脈より累積投与した。その結果、100mg/kg投与直後に一時的な心拍数の減少があり、血圧及び血流量は増加した。呼吸は抑制傾向がみられた。

3. 自律神経系に対する作用

瞳孔径に対する作用：3群のウサギの雄に本剤を生理食塩水で希釈して、0、30、100mg/kgを耳静脈より投与したが、瞳孔径に影響は認められなかった。

生体子宮運動に対する作用：雌ウサギの子宮に水を充したバルーンを挿入し、子宮運動を記録した。本剤を生理食塩水で希釈し、6.3、12.5、25、50、100mg/kgを耳静脈より累積的に投与した。その結果、25mg/kg以上の投与で子宮の自然律動の周期及び振幅が抑制された。

摘出回腸に対する作用：雄のモルモットの回腸を摘出し、マグヌス法を用いて回腸の収縮を等張性に記録した。本剤を蒸留水で希釈してタイロイド液に添加した。その結果、 3×10^{-8} g/ml以上の添加で収縮作用が認められた。

摘出輸精管に対する作用：雄ラットの輸精管を摘出し、マグヌス法を用いてその収縮を等張性に記録した。本剤を蒸留水で希釈してタイロイド液に添加した。その結果、 6×10^{-8} g/ml以上の添加で収縮作用が認められた。

4. 消化器に対する作用

小腸輸送能に対する作用：4群のラットの雄に本剤を生理食塩水で希釈して、0、6.2、25、100mg/kgを皮下投与し、30分後に炭末、アラビアゴムの各10%水懸濁液を経口投与した。その結果、25mg/kg以上の投与群で炭末輸送能に有意な抑制が認められた。

5. 骨格筋に対する作用

前脛骨格収縮に対する作用：雄のウサギを用いて、総腓骨神経及び前脛骨筋を露出させそれぞれ電気刺激を行って、その収縮を記録した。本剤は蒸留水で希釈し、100mg/kgを耳静脈より投与した。その結果、収縮に影響は認められなかった。

6. 血液に対する作用

溶血性に対する作用：雄ウサギの血液を用いた。本剤を生理食塩水で0～1000ppmに稀釈したものを赤血球浮遊液に添加し、2時間インキュベーションした。その結果1000ppmの濃度でも溶血は認められなかった。

血液凝固に対する作用：3群のウサギの雄に本剤を生理食塩水で稀釈し、0、30、100mg/kgを耳静脈より投与したが、血液凝固性に対する影響はみられなかった。

以上の一般薬理試験における結果から、本剤はコリン作動性の刺激作用とみられるような反応が認められたが、ウサギの瞳孔及び前脛骨筋には変化がなく、変化に一定の傾向が認められなかった。

(株実医研 1990年)

要約

カーバムの適用病害虫の範囲は、桑・花き・たばこ・林業苗・芝等の土壌病害、松・杉の伐倒木の線虫及び雑草である。登録において必要とされる各種毒性試験を実施した。その結果、本剤は眼及び皮膚に対して刺激性があり、特に皮膚では高度な腐蝕性が認められた。しかし、亜急性毒性試験では高用量群で体重増加抑制、臓器重量及び臓器重量体重比に変化が認められたが、特定の病変は認められなかった。また催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた変異原性試験では変化はみられなかったが、哺乳動物細胞のin vitro細胞遺伝学的試験における、活性化法で染色体異常の誘発が認められた。以上のことからカーバムは使用上の注意事項を厳守すれば、有用な農業資材の一つとしてその価値を発揮するものと考えられる。

問合せ

東京有機化学工業株式会社 農薬部

〒106-91 東京都港区麻布台1-8-10 偕成ビル