

カーバムナトリウム塩の毒性試験の概要

三菱商事株式会社 ファインケミカル部農薬チーム

薬剤の概要

カーバナムナトリウム塩はジチオカーバメート系化合物で、1951年オランダで殺菌作用が見出され、米国で土壌くん蒸剤ペーパムとして開発され、現在も広く世界中で販売使用されている総合土壌くん蒸剤である。

本剤は1985年三菱商事(株)が米国バックマン・ラボラトリーズ社より導入し、試験名MCN-8501液剤とした公的試験を、日本植物防疫協会等を通し全国で実施した。

平成4年11月に「キルパー (30%)」の商品名で非食用分野への申請がなされ、平成5年12月に登録された。

また、食用作物に対しては、平成6年5月に適用拡大申請を行い、平成7年12月に適用拡大がなされた。

本剤は、各種野菜等のネコブセンチュウ、ネグサレセンチュウやマツノザイセンチュウなどのセンチュウ類、リゾクトニア、フザリウムなどの土壌病害菌や一年生雑草の種子に、幅広く高い活性を示す。

本剤を土壌に施用すると速やかに分解して、活性本体であるガス状のメチルイソチオシアネート(MITC)を遊離して、そのMITCが土壌中を拡散して活性を表す。

MITCは、生物のSH基を持つ酵素、補酵素を阻害して、非選択的な活性を示すと考えられている。

本剤は、作物のは種や植付け前に土壌に施用され、作付け時には、土壌中に残留せず、また、哺乳動物や

有用生物に対する毒性は低く、環境に及ぼす影響も少ない。

本化合物の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名：カーバムナトリウム塩 (Carbam Sodium)

化学名：Sodium methylldithiocarbamate

試験名：MCN-8501, KW-02

構造式：
$$\text{CH}_3\text{-NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}\text{-SNa}$$

分子式： $\text{CH}_3\text{NHCS}_2\text{Na}$

分子量：129.2

外 観：白色粉末(純品)、淡黄色液体(30%液剤)

比 重：1.489 (20℃)

蒸気圧：21.4 torr (25℃)

溶解度：[g/ℓ・測定温度 25℃]

蒸留水：1,000以上; アセトニトリル：19.9

ヘキサン：0.003

分配係数：(n-オクタノール/水 25℃) 0.032

安定性：熱、アルカリに安定。酸、紫外線に不安定

急性毒性試験

カーバムナトリウム塩原体及び製剤のラット、マウスの経口、経皮及び吸入の各経路による急性毒性試験結果を表1に示す。カーバムナトリウム塩の原体及び製剤のラット経口投与では、中毒症状として、投与直後から全群に鎮静、眼瞼下垂及び流涎が観察され、生存例におけるこれらの症状は、投与後1日以内に回復

表1. カーバムナトリウム塩の急性毒性試験結果

検体(含有量)	動物種	投与方法	性別	LD ₅₀ 値(mg/kg)	試験機関(報告書作成年)
(43.1%)	ラット	経口	雄	1116	(株)実生研(1991)
			雌	1431	
(43.1%)		経皮	雄	13230以上	
			雌	2113	
原体 (43.8%)		吸入	雄	2.72	中央労働災害防止協会 日本 バイオアッセイ研究センター(1991)
			雌	2.90	
(43.1%)	マウス	経口	雄	571	(株)実生研(1991)
			雌	640	
製剤(30%)	ラット	経口	雄	1838	(株)三菱化成安全科学研究所(1991)
			雌	2024	
	経皮	雄	2000以上		
		雌	2000以上		
マウス	経口	雄	1023		
		雌	951		

した。死亡例の剖検では被験物質の胃内停滞、接触によると思われる前胃部粘膜の剝離及び肥厚が認められ、組織的にも前胃粘膜下織の水腫性拡張が認められた。生存例の剖検では一部の動物に修復過程と思われる前胃部粘膜の角化亢進が認められ、組織学的にも上皮細胞の増生、角化亢進並びに軽度の粘膜下織の肥厚が認められた。体重は投与量に関係なく、全ての群で増加した。マウス経口投与でもラットとはほぼ同様の症状が観察された。剖検では、死亡例に前胃部にうっ血又は腺胃部に出血が認められ、生存例では前胃部粘膜に灰白色斑状の肥厚が認められた。

ラットにおける経皮毒性での主要な臨床症状は、経口投与と同様であったが、雌では雄より高い感受性を示した。生存例の剖検では塗布部位の皮膚に痂皮形成又は癩痕性病斑が認めれた以外、被験物質に起因する変化は認められなかった。

ラットにおける吸入毒性では、中毒症状として雌雄とも自発性運動量減少、異常呼吸、四肢及び鼻部の発赤、前肢の腫脹及び痂皮、縮腫及び流涙が観察された。死亡例の肉眼的病理検査で、肺の赤色又は赤色斑が認められたが、生存例には特記すべき変化は認められなかった。

(㈱実生研、1991年)、(中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター、1991年)、(㈱三菱化成安全科学研究所、1991年)

一次刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

カーバムナトリウム塩液剤(30%) 0.1mlを日本白色種雌ウサギ9匹の右目に投与し、左目を対照として角膜、虹彩及び結膜の異常を観察した。3匹については適用3分後に60秒間微温湯で洗眼した。非洗眼群では投与1時間後に結膜の赤発及び浮腫、分泌物が全例に認められたが、投与48時間後までに消失した。洗眼群では投与1時間後に結膜の赤発及び浮腫が全例に、分泌物が1例にみられたが、投与48時間後までには消失した。洗眼群は非洗眼群に比較して、症状の程度に明確な軽減は認められなかった。以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対し可逆性のごく軽度の刺激性があるものと思われる。

(㈱三菱化成安全科学研究所、1991年)

2. 皮膚一次刺激性試験

カーバムナトリウム塩液剤(30%) 0.5mlを常法によ

り、日本白色種雌ウサギ6匹の刈毛した背中 of the 皮膚に貼付し、4時間被覆固定した。パッチを除去した後皮膚に残った検体は水を浸した脱脂綿を用いて拭き取った。パッチ除去1時間後に浮腫が1例、24時間後に全例に紅斑と1例に浮腫がみられ、48時間後には全例に紅斑が認められた。これらの症状はパッチ除去後10日までに全例で消失した。その他の所見としてパッチ除去7日後に3例の鱗屑が認められた。これらの結果から、本剤はウサギの皮膚に対し可逆性のごく軽度の刺激性があるものと思われる。

(㈱三菱化成安全科学研究所、1991年)

皮膚感作性試験

1. ビューラー法による試験

カーバムナトリウム塩液剤(30%)を常法に従い、Hartley系モルモット1群20匹の左側腹部を刈毛・剃毛し、投与群には0.6%水溶液を0.2mlずつ6時間閉鎖塗布投与し、陰性対照群は刈毛・剃毛のみとした。陽性対照群にはDinitrochlorobenzene (DNCB)を用いた。この処理を1週1回、計3回行った。誘発は最終感作の14日後に動物の右側腹部を刈毛し誘発部位とした後、検体投与群には0.6%水溶液を、陽性対照群にはDNCBをそれぞれ6時間閉鎖塗布投与した。投与群では24及び48時間目の各判定時に、一部にごく軽度(評点1)の紅斑がみられたのみで浮腫は認められず、陽性率は95%で、皮膚感作強度は軽度と分類された。

(㈱実験医学研究所、1992年)

2. マキシミゼーション法による試験

カーバムナトリウム塩液剤(30%)における皮膚感作性試験を、マキシミゼーション法により実施した。常法に従い、1群20匹のHartley系モルモットに検体の0.4、1.2、3.7、11.1、及び33.3%水溶液0.1mlを背部6カ所に皮内投与した。検体投与群で24及び48時間で5/20例にごく軽度の紅斑が認められ、感作率25%で、感作性強度は軽度と分類された。

(㈱実験医学研究所、1992年)

1、2の結果から、本剤は軽度の皮膚感作性を有すると思われるが、その皮膚反応は非常に軽度であると判断される。

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

カーバムナトリウム塩を脱イオン水で希釈液とし、0、2、20、60及び200mg/kg/日の用量で、1群雌雄各12匹のFischer系(F344/Du Crj)ラットに1日1回、13週間、胃ゾンデを用いて強制投与した。いずれの投与群にも一般症状に特記すべき異常は認められず、死亡例もなかった。

血液生化学的検査では、雄の60mg/kg以上の投与群でGOTとGTPが減少し200mg/kg投与群で塩素と総コレステロールが増加した。雌の20mg/kg以上の投与群でアルブミン、60mg/kg以上の投与群では総蛋白が低下した。雌の尿のpH値が対照群に比較して弱酸性から弱アルカリ性に傾く傾向を示し、20mg/kg以上の投与群では尿量が増加した。20mg/kg以上の投与群の肝及び60mg/kg以上の投与群の脾で臓器重量が相対的に増加し、60mg/kg以上の投与群で腎及び副腎の相対重量が用量依存的に増加した。また、甲状腺の相対重量が200mg/kg投与群の雌雄で増加した。肉眼的病理検査では、60mg/kg以上の投与群で前胃壁の肥厚、200mg/kg投与群で肝肥大が観察された。病理組織学的検査の結果、200mg/kg投与群で肝のび慢性肝細胞腫大、脾の髄外造血亢進及び膀胱粘膜の上皮過形成が、60mg/kg以上の投与群で前胃粘膜の上皮過形成及び前胃粘膜の角化亢進が認められた。前胃におけるこれらの変化は検体投与液の胃壁に対する直接的な刺激により生じたと考えられる。200mg/kg投与群で認められた膀胱粘膜の上皮過形成は検体ないしはその代謝物によって惹起されるものと考えられる。以上の結果から、カーバムナトリウム塩の本試験での最大無作用量は雌雄とも2mg/kg/日と判断される。

(助残留農薬研究所、1990年)

2. マウスを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

検体をイオン交換水で希釈し投与液とし、0、3、30、100及び300mg/kg/日の用量で、1群雌雄各12匹のICR系(Crj:CD-1)マウスに1日1回13週間、胃ゾンデを用いて強制投与した。300mg/kg投与群で前胃壁の肥厚が、100mg/kg以上の投与群で前胃粘膜の角化亢進と上皮過形成が、また病理組織学的検査で膀胱粘膜の上皮過形成が雄の30mg/kg以上および雌の100mg/kg以上の投与群で認められた。前胃における変化は検体投与液の胃壁に対する直接的な刺激により生じたと考えられる。膀胱粘膜の上皮過形成は検体ないしはその代謝物によって惹起されるものと考えられる。以上

の結果から、カーバムナトリウム塩の本試験での最大無作用量は雄で3mg/kg/日、雌では30mg/kg/日と判断される。

(助残留農薬研究所、1990年)

2. イヌを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

検体をイオン交換水で有効成分が0、0.25、0.75および2mg/kgになるように希釈し投与液とし、1群雌雄各4匹のビーグル犬に1日1回13週間、挿入管を用いて強制投与した。病理組織学的検査を含め、検体投与によると判断される変化は認められなかった。したがって、本試験での最大無作用量は雌雄とも2mg/kg/日と判断される。

(助残留農薬研究所、1990年)

慢性毒性及び発がん性試験

1. ラットを用いた24カ月慢性毒性/発がん性試験

検体をイオン交換水で0、0.8、2.4及び7.2mg/6ml/kgとなるように希釈し投与液とした。各投与液を一群雌雄各80匹のFischer系(F344/Du Crj)ラットに1日1回、週5回、24カ月間胃ゾンデを用いて強制投与した。2.4mg/kg以上の投与群の雄及び7.2mg/kg投与群の雌で飲水量の増加がみられた他には、病理組織学的検査を含め、検体投与による影響は認められなかった。以上の結果から本試験での最大無作用量は雄で0.8mg/kg/日、雌では2.4mg/kg/日と判断される。

(助残留農薬研究所、1994年)

2. マウスを用いた18カ月発がん性試験

検体をイオン交換水で0、0.8、3.2及び12.8mg/6ml/kgとなるよう希釈し投与液とした。各投与液を一群雌雄各64匹のICR系(Crj:CD-1)マウスに1日1回、週5回、18カ月間胃ゾンデを用いて強制経口投与した。非腫瘍性病変として12.8mg/kg投与群雄で、腎糸球体アミロイド症、小腸、甲状腺及び卵巣のアミロイド沈着と全身性のアミロイド症の発生頻度と総発生数が増加した。また、12.8mg/kg投与雌雄においても腎糸球体アミロイド症と小腸アミロイド沈着の発生頻度が増加、全身性のアミロイド症が増加傾向にあった他には、検体投与による影響は認められなかった。以上の結果から本試験での最大無作用量は雄で3.2mg/kg/日、雌では0.8mg/kg/日と判断される。

(助残留農薬研究所、1994年)

2-1. マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導能試験

検体をイオン交換水で1.28、12.8及び128mg/6ml/

kgとなるよう希釈し投与液とした。各投与液を一群12匹のICR系(Crj:CD-1)マウスの雄に1日1回、7日あるいは14日間にわたり毎日胃ゾンデを用いて強制経口投与した。陽性対照のI群はフェノバルビタールを0.1%の濃度で7日間飲水投与し、II群にはメチルコラントレンを30mg/kgの用量で3日間腹腔内投与した。一般症状等に検体投与による影響は認められず、肝薬物代謝酵素を誘導する可能性は、極めて低いものと推察された。

(助残留農薬研究所、1995年)

3. イヌを用いた52週間長期毒性試験

検体を脱イオン水で有効成分の濃度が0、0.25、0.75及び2.00mg/6ml/kgとなるよう希釈し投与液とした。各投与液を一群雌雄各4匹のビーグル犬に1日1回、週7回胃ゾンデを用いて強制投与した。2.00mg/kg投与群の雄で血清アルカリホスファターゼ値の上昇が認められた他には投与による影響は認められなかった。したがって本試験での最大無作用量は0.75mg/kgと判断される。

(ヘーゼルトンワシントン(米国)、1993年)

繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性試験

1. ラットを用いた2世代繁殖試験

検体を0、3、15及び75mg/kg含有する水溶液を調整し、一群雌雄各25匹のSprague-Dawley系ラット(Crj:CD(SD))に、体重100g当たり0.5mlの割合で1日1回強制経口投与した。投与期間は次の通りである。
P世代雄：投与開始から交配期間終了までの100日間
P世代雌：投与開始からF₁仔離乳時までの114日間
F₁世代雄：離乳後から交配期間終了までの93日間
F₁世代雌：離乳後からF₂仔離乳時までの121日間

検体投与により一部の親動物に流涎と前胃の肥厚が認められ、剖検時に若干の臓器の相対重量の増加が観察されたが、生殖器官、副腎や下垂体には病理組織学的な異常は認められなかった。繁殖能力に対する影響はいずれの世代でも認められず、仔動物の生存率や身体的発育分化にも異状は認められなかった。75mg/kg投与群の哺育14日以降のF₂哺育仔の体重に有意の低下が認められた。従って、本試験での最大無作用量は親動物で雌雄ともに3mg/kg/日、仔に対しては15mg/kg/日、繁殖については15mg/kg/日と判断される。

(婦臨床医学研究所 中央研究所、1993年)

2-1. ラットにおける催奇形性試験

検体を蒸留水で希釈し、10、40及び120mg/kgの投与量で一群25匹のWister系(Chbb=THOM)妊娠ラットに、器官形成期を含む妊娠6日目から15日目までの10日間、1日1回強制経口投与した。投与量は10ml/kgとした。

40及び120mg/kg投与群で投与期間中明瞭な母体毒性徴候が認められた。胎仔毒性については40mg/kg以上の投与群で胎仔体重及び胎盤重量の減少、胎仔骨格の骨化遅延が認められた。また低頻度ではあるが120mg/kg投与群の胎仔で髄膜瘤等が認められ、骨化遅延との関連が考えられた。以上の結果から、本試験での最大無作用量は10mg/kg/日と判断される。また、最高投与量120mg/kgの投与群においては催奇形性に対する影響は完全に否定出来なかった。

(BASF社(ドイツ)、1987年)

2-2. ラットにおける催奇形性試験

検体を脱イオン水で希釈し、有効成分として5、20及び60mg/kgの投与量で一群24匹のAlpk:APfSD(Wister系)妊娠ラットに、器官形成期を含む妊娠7日目から16日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。20及び60mg/kg投与群で投与期間中母体及び胎仔に明瞭な毒性徴候が認められた。20mg/kg投与群で1例のみ胎仔頭部の重症な欠損があり、60mg/kg投与群では胎仔5匹にそれぞれ少なくとも1ヶ所の頭部欠損がみられた。以上の結果より、本試験での最大無作用量は母体及び胎仔毒性とも5mg/kgと判断される。また、最高投与量60mg/kg投与群において催奇形性の徴候と思われる異常が認められた。

(ゼネカ中央毒性研究所(イギリス)、1993年)

3-1. ウサギにおける催奇形性試験

検体を蒸留水で、10、30及び100mg/kgの投与量となるよう希釈し、一群15匹の成熟未経産雌のヒマラヤ種(Chbb=HM)ウサギに器官形成期を含む人工受精後6日から18日までの13日間、毎日1回強制経口投与した。投与量は10ml/kgとした。100mg/kg投与群で器官形成期中母体毒性徴候が認められ、明瞭な胎仔毒性和低頻度ではあるが胎仔に髄膜瘤、脊椎裂等の異常が認められた。30mg/kg投与群で胎仔にやや軽度の胚仔毒性作用が認められた。

以上の結果より、母体毒性用量は100mg/kg、胎仔毒性用量は30mg/kg、最大無作用量は10mg/kg/日と判断された。また、最高投与量群(100mg/kg)において催奇形性に対する影響は完全に否定出来なかった。

(BASF社(ドイツ)、1987年)

3-2. ウサギにおける催奇形性試験

検体を脱イオン水で希釈し、有効成分として5、20及び60mg/kgの投与量で、一群20匹の成熟未経産雌のニュージーランドホワイト種ウサギに器官形成期を含む妊娠8日から20日までの13日間、毎日1回強制経口投与した。投与量は1ml/kgとした。60mg/kg投与群では器官形成中、母体毒性の徴候が認められた。また胎仔毒性として胚死亡率の顕著な増加があり、子宮重量の低下・同腹仔重量の低下及び雄胎仔の低下をもたらした。重症の欠損を有する胎仔の発生率は有意に減少したが、絶対数は増加しなかった。その他軽度な胎仔毒性として、生胎仔に胸骨分節末骨化、過剰肋骨増加等の骨化パターンの変化が観察された。20mg/kg投与群では母動物の僅かな体重減少と胎仔の骨化パターンの変化が観察された。

以上の結果より、最大無作用量は5mg/kg/日であり催奇形性はないと判断される。

(ゼネカ中央毒性研究所(イギリス)、1993年)

変異原性試験**1. 細菌を用いた復帰突然変異性試験(Ames test)**

カーバムナトリウム塩の突然変異性について、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)ヒスチジン要求性TA100、TA98、TA1535、TA1537株及び大腸菌(*Escherichia coli*)トリプトファン要求性WP2uvrA株を用いた復帰突然変異試験を、S-9Mix存在下及び非存在下でAmes等の方法で実施した。検体の用量は、37.5、75、300、600及び1200 μ g/プレートとした。すべての試験濃度において、S-9Mix添加の有無にかかわらず溶媒対照に比べ復帰突然変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。従って、カーバムナトリウム塩は復帰突然変異誘発性を有しないと判断される。

(財食品農医薬品安全評価センター、1986年)

2. チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いたin vitro遺伝子突然変異試験

チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞のHGPRT*遺伝子座に対するカーバムナトリウム塩の突然変異誘発性試験を常法に従って行った。検体の用量は0.046、0.1、0.215、0.464、1、2.15、4.64及び10 μ g/mlとした。

本試験条件下における突然変異誘発性は陰性であると判断された。

HGPRT*：ピロキサンチン・グアニン・ホスホリ

ボシル・トランスフェラーゼ

(BASF社(ドイツ)、1987年)

3. ヒトリンパ球を用いたin vitro細胞遺伝学的試験

検体のin vitroにおけるヒトリンパ球に対する染色体異常誘発性を活性化及び非活性化法で検索した。検体の投与量は活性化法で10、20、及び40 μ g/ml、非活性化法で5、10、及び20 μ g/mlとした。検体投与群は活性化法及び非活性化法において、構造的染色体異常が有意に増加し、その増加性に用量依存性が認められた。従って、本検体は本試験条件下で、ヒトリンパ球を用いたin vitro細胞遺伝学的試験において、染色体異常誘発性を有すると考えられた。

(BASF社(ドイツ)、1987年)

4. チャイニーズ・ハムスター骨髓細胞を用いたin vitro染色体異常試験

検体のin vitroにおけるチャイニーズ・ハムスター骨髓細胞に対する染色体異常誘発性を検索した。検体の用量は150、300及び600mg/kgとした。全ての投与量で染色体異常は増加しなかった。また、被検物質処理群と溶媒対照群を比較しても、出現した染色体異常の型や頻度に有意な差は認められなかった。以上の結果から、本検体は染色体異常誘発性は陰性を判断される。

(BASF社(ドイツ)、1987年)

5. 細菌を用いたDNA修復試験

検体の突然変異原性について、DNAの損傷の有無を検討するため、枯草菌(*Bacillus subtilis*)H17(Rec⁺)及びM45(Rec⁻)株の胞子を用いて、活性化及び非活性化法でDNA修復試験を行った。投与量は活性化法で10、20、40、80、160及び320 μ g/ディスク、非活性化法で5、10、20、40、80及び160 μ g/ディスクとした。活性化及び非活性化法で、全ての検体投与量で両菌株に対する成育阻害が認められた。しかし各試験濃度における成育阻止帯差はいずれとも2mm未満であった。従って、本検体はDNA損傷を誘発しないと考えられる。

(財食品農医薬品安全評価センター、1986年)

生態機能に及ぼす影響

カーバムナトリウム塩の一般薬理作用についてマウス、ラット、モルモット及びウサギを用いて検討し、以下の成績を得た。

1. 中枢神経系に対する作用

カーバムナトリウム塩はマウス一般症状観察におい

て、経口投与試験では100mg/kg用量でグルーミングの低下及び自発運動の軽度な低下を示し、300mg/kgでは上記症状のほか瞳孔径の軽度な増大、軽度な流涙及び体温の軽度な低下を示した。1000mg/kgではさらに立毛が観察されたほか、自発運動は逆に軽度な亢進を示した。これらの症状は6時間以内に回復した。なお、投与1日後に異常な症状あるいは死亡例はなかったが、2日後には1000mg/kgで3例中1例が死亡した。

静脈内投与試験では100及び300mg/kgの投与量で自発運動の軽度な低下等、経口投与試験で観察された症状に類似した症状が観察されたが、死亡例はなかった。中枢神経系に関して、睡眠時間、正常体温、痙攣誘発、抗痙攣ならびに協調運動試験を実施した結果、カーバムナトリウム塩は100mg/kg以上で体温が軽度に低下し、300mg/kgで睡眠時間を延長した。

2. 呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用

ウサギの呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対し、検体の100mg/kg静脈内投与で、血圧、呼吸流量ならびに呼吸数が有意に上昇し、心拍数が有意に低下したが、いずれの作用も一過性で5分後にはほぼ元に回復した。心電図波形に明らかな変化は認められなかった。

3. 自律神経系に対する作用

検体は摘出回腸におけるacetylcholin、histamine及び塩化バリウム収縮に対しても明らかな影響を示さなかった。しかし、摘出輸精管のnorepinephrine収縮及び電気刺激収縮に対しては高濃度の 10^{-4} g/mlで明らかに抑制した。

4. 消化器系に対する作用

腸管輸送能に対し、検体は300mg/kg経口投与でも影響を及ぼさなかった。

5. 骨格筋に対する作用

横隔膜神経筋標本における神経及び筋への電気刺激による収縮に対し、検体は 10^{-4} g/mlでも影響を及ぼさなかった。

6. 血液系に対する作用

検体の300mg/kg経口投与でも溶血作用を示さなかった。血液凝固系への作用では、プロトロンビン時間に対して300mg/kg経口投与で有意に延長したが、ごく軽度で生物学的に意味のある作用ではなかった。なお、300mg/kg経口投与でも活性化部分トロンボプラスチン時間に対して影響を及ぼさなかった。

7. コリンエステラーゼに対する作用

血漿中コリンエステラーゼ活性に対し、300mg/kg経

口投与でも影響を及ぼさなかった。

以上経口ならびに静脈内投与試験において、本検体は30mg/kg以下では薬理活性を示さなかったが、100mg/kg以上で薬理作用を発現した。*in vitro*試験における明らかな作用発現濃度は 10^{-4} g/mlであった。

(株)三菱化成安全科学研究所、1991年)

要約

カーバムナトリウム塩の安全性を評価するため各種毒性試験を実施した。急性毒性は原体、製剤とも低く、普通物相当であった。眼及び皮膚に対し可逆性の軽度な一次刺激性及び軽度の皮膚感作性が認められた。亜急性毒性試験において、60mg/kg/日以上投与群のラット及び100mg/kg/日以上投与群のマウスで、前胃壁の肥厚や前胃粘膜の角化亢進と上皮過形成が認められた。ラットの200mg/kg/日投与群とマウス100mg/kg/日以上投与群では、膀胱粘膜の上皮過形成が認められた。これは検体もしくは検体の代謝物によって惹起されるものと考えられた。慢性・発がん性試験では、マウスの12.8mg/kg/日投与群で腎球体アミロイド症などの発生が認められ、肝薬物代謝酵素誘導が疑われた。肝薬物代謝酵素誘導能試験をした結果、酵素誘導の可能性は極めて低いものと推察された。ラット及びイヌに対しては特記する異常は認められなかった。ラットにおける繁殖試験ではとくに異常は認められなかった。ラット及びウサギの催奇形性試験では、ラットにおいて最大無作用量が5mg/kg/日であったが、60mg/kg/日以上の高投与群で本剤の催奇形性に対する影響は完全に否定出来なかった。

ウサギにおいては、最大無作用量は5mg/kg/日であり、催奇形性はないものと判断された。変異原性試験においては、ヒトリンゴ球を用いた*in vitro*細胞遺伝学的試験では変異原性が陽性と判断されたが、他の諸試験ではすべて陰性と判断され、変異原性の誘導はないものと推察された。薬理試験においては、100mg/kg以上で薬理作用を発現した。*in vitro*試験における明らかな作用発現濃度は 10^{-4} g/mlであった。

問合せ

三菱商事株式会社 ファインケミカル部農薬チーム
〒100-8086 東京都千代田区丸の内二丁目3番1号