

(案)

農薬評価書

モリネート

2009年10月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1		頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
6	○ 要約.....	7
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	9
9	1. 用途.....	9
10	2. 有効成分の一般名.....	9
11	3. 化学名.....	9
12	4. 分子式.....	9
13	5. 分子量.....	9
14	6. 構造式.....	9
15	7. 開発の経緯.....	9
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	10
18	1. 動物体内運命試験.....	10
19	(1) 吸収.....	10
20	(2) 分布.....	10
21	(3) 代謝.....	11
22	(4) 排泄.....	12
23	2. 植物体内運命試験.....	12
24	3. 土壌中運命試験.....	13
25	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験(米国土壌).....	13
26	(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験(米国土壌).....	13
27	(3) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験(国内土壌).....	14
28	(4) 土壌吸着試験.....	14
29	4. 水中運命試験.....	15
30	(1) 加水分解試験.....	15
31	(2) 水中光分解試験(緩衝液).....	15
32	(3) 水中光分解試験(自然水).....	15
33	5. 土壌残留試験.....	15
34	6. 作物等残留試験.....	15
35	(1) 作物残留試験.....	15
36	(2) 魚介類における最大推定残留値.....	16
37	7. 一般薬理試験.....	16
38	8. 急性毒性試験.....	18

1	(1)急性毒性試験	18
2	(2)急性神経毒性試験(ラット)	19
3	(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	20
4	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
5	10. 亜急性毒性試験	21
6	(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)①	21
7	(2)90 日間亜急性毒性試験(ラット)②	21
8	(3)90 日間亜急性毒性試験(ラット)③	22
9	(4)90 日間亜急性毒性試験(マウス)	22
10	(5)90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
11	(6)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)	23
12	(7)21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	23
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
14	(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ)	24
15	(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	25
16	(3)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	26
17	(4)18 カ月間発がん性試験(マウス)	27
18	12. 生殖発生毒性試験	28
19	(1)2 世代繁殖試験(ラット)①	28
20	(2)2 世代繁殖試験(ラット)②	29
21	(3)発生毒性試験(ラット)	30
22	(4)発生毒性試験(ウサギ)	31
23	(5)発達神経毒性試験(ラット)	31
24	13. 遺伝毒性試験	32
25	14. その他の試験	33
26	(1)ラットにおける硫黄の酸化による代謝試験	33
27	(2)ヒトにおける代謝試験	33
28	(3)2 世代慢性毒性試験(マウス)〈参考データ〉	34
29	(4)発生毒性試験(マウス)〈参考データ〉	34
30	(5)雄ラットの腎臓に関する試験	34
31	(6)兎動物における膣開口評価試験(ラット)	35
32	(7)雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明(ラット)①	35
33	(8)雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明(ラット)②	37
34	(9)卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響(ラット)	39
35	(10)雌の繁殖能に及ぼす影響作用の解明—卵巣に及ぼす影響(ラット)	40
36		
37	Ⅲ. 食品健康影響評価	43
38		

1	・別紙 1:代謝物/分解物略称.....	49
2	・別紙 2:検査値等略称.....	50
3	・別紙 3:作物残留試験成績.....	52
4	・参照.....	53
5		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

- 1971年 11月 13日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照 3）
（モリネートを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第 1 回農薬専門調査会（参照 4）
- 2004年 1月 28日 第 6 回農薬専門調査会（参照 5）
- 2005年 1月 12日 第 22 回農薬専門調査会（参照 6）

3

4 ー魚介類の残留基準設定関連及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 7）
- 2007年 10月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 10月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1012002 号）、関係書類の接受（参照 8～10）
- 2007年 10月 18日 第 211 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 11）
- 2007年 10月 26日 第 10 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 12）
- 2008年 11月 5日 追加資料受理（参照 13）
- 2008年 12月 2日 第 28 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 14）
- 2009年 10月 14日 第 56 回農薬専門調査会幹事会（参照 15）

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

3

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

チオカーバメート系除草剤であるモリネート (CAS No. 2212-67-1) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (稲)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、モリネート投与による影響は主に神経系 (ChE 活性阻害等)、卵巣 (卵胞膜または間質細胞空胞化等) 及び精巣 (萎縮等) に認められた。催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で腎皮質尿細管細胞腫及び精巣間細胞腺腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 0.21 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②では、雄の最低用量 (0.3 mg/kg 体重/日) で用量相関性を示す大腿筋の萎縮及び衛星外套細胞過形成が認められたため、雄では無毒性量が設定できなかった。この骨格筋及び関連が示唆される坐骨神経の変性及び脱髄の所見は、雌の最小毒性量に認められている。この所見は、雌の最小毒性量でも認められており、さらに、この所見との関連が示唆される坐骨神経の変性及び脱髄が雌雄ともに低用量で認められている。このように組織学的変化を伴う神経系への影響は、本剤の長期間投与により共通して認められる所見であり、重篤な毒性影響であると考えられる。したがって、一日摂取許容量 (ADI) の設定には、これらの所見が最も低い用量で認められた、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の雌で得られた無毒性量 0.4 mg/kg 体重/日を根拠とした。また、雄で無毒性量が得られなかったものの、雄の最小毒性量では神経の変化ではなく、大腿筋の萎縮及び外套細胞過形成のみが認められたことから、ことを考慮して安全係数を 200 とすることが妥当であると考えられた。吉田専門

委員修文

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②で得られた雌の無毒性量である 0.4 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

【西川専門委員より】修文案

…したがって、一日摂取許容量 (ADI) の設定には、これらの所見が最も低い用量で認められた、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の雄で得られた最小毒性量 0.3

mg/kg 体重/日を根拠とし、雄で無毒性量が得られなかったことを考慮して**安全係数を 1,000**
【この数値の妥当性についての議論が必要。】とすることが妥当であると考えられた。
食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②で得られた雄の**最小毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日**を根拠として、**安全係数 1,000** で除した**0.0003 mg/kg 体重/日**を ADI と設定した。

1

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：モリネート

7 英名：molinate (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：*S*-エチル ペルヒドロアゼピン-1-カルボチオエート または
12 *S*-エチル ペルヒドロアゼピン-1-チオカルボキシレート または
13 *S*-エチル アゼパン-1-カルボチオエート

14 英名：*S*-ethyl perhydroazepine-1-carbothioate または
15 *S*-ethyl perhydroazepine-1-thiocarboxylate または
16 *S*-ethyl azepane-1-carbothioate

17 **CAS (No. 2212-67-1)**

18 和名：*S*-エチル ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-1-カルボチオエート

19 英名：*S*-ethyl hexahydro-1*H*-azepine-1-carbothioate

20

21 **4. 分子式**

22 C₉H₁₇NOS

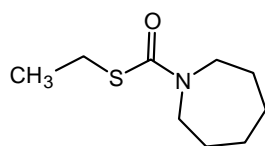
23

24 **5. 分子量**

25 187.30

26

27 **6. 構造式**



28

29 **7. 開発の経緯**

30 モリネートは、米国ストウファー・ケミカル社により開発された水稲用チオカー
31 バメート系除草剤である。作用機構は、雑草の幼芽部、茎葉部及び根部から吸収さ
32 れて生長点に移行し、脂肪酸合成を阻害することにより細胞分裂及び伸長を阻止
33 し、枯死させるとされている。我が国では、1971年に初めて登録された。海
34 外では、欧州、米国等、世界の主要な稲作地帯で登録されている。

35 ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されており、また、
36 魚介類への残留基準の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 8）

各種運命試験 [II.1~4] は、モリネートのアゼピン環の 2 位炭素を ^{14}C で標識したもの（[aze- ^{14}C]モリネート）、エチル基のメチレン部位を ^{14}C で標識したもの（[met- ^{14}C]モリネート）及び代謝物 M3 のアゼピン環の 2 位炭素を ^{14}C で標識したもの（[aze- ^{14}C]M3）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はモリネートに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。なお、各代謝物の位置異性体については、置換基の位置を「2-M1」（2 位）、「2-M1+3-M1」（2 位及び 3 位）のように記した。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移（単回経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に[aze- ^{14}C]モリネートを 10 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 100 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血漿及び全血中放射能濃度推移に顕著な性差はみられなかった。全血中放射能の平均濃度は、血漿中と比べて高値であり、赤血球への放射能分布が高いことが示唆された。また、全血中の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）が高用量で長くなることから、高用量では赤血球からの解離あるいは流出が遅くなることが示唆された。

（参照 8、13）

表 1 血漿及び全血中放射能濃度推移

試料	血漿				全血			
	10		100		10		100	
投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	1	2	0.5	0.5	6	2	24	24
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.09	2.54	10.4	9.15	3.24	3.19	26.4	30.0
$T_{1/2}$ (時間)	30.9	35.6	31.6	38.7	128	167	178	192

② 吸収率

排泄試験 [1. (4)] の結果から、吸収率は 70%以上と推定された。

(2) 分布

① 単回経口投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[aze- ^{14}C]モリネートを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

1 投与 96 時間後の組織における残留放射能濃度は、低用量群では血液または肝
2 臓 (1.89~2.15 $\mu\text{g/g}$ または 1.38~2.28 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで肺、腎臓で高
3 かった。高用量群では血液 (22.0~23.4 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで肝臓、肺、腎
4 臓、脾臓 (いずれも 8.80 $\mu\text{g/g}$ 以下) で高かった。血漿中濃度 (低用量群 : 0.07
5 ~0.08 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群 : 0.70~0.80 $\mu\text{g/g}$) は、測定したどの組織よりも低かった。

6 放射能濃度は血液で高く、血漿で著しく低かったことから、血液中放射能の大
7 部分が血球画分に結合していることが示唆され、組織における放射能の大部分は、
8 各臓器に残留していた血球に由来するものと考えられた。(参照 8)

9 10 ② 反復経口投与

11 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モリネートを低用量で 14 日間連続
12 投与後、[aze-¹⁴C]モリネートを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施さ
13 れた。

14 組織内分布は、低用量単回投与時とほぼ同様の結果が得られ、反復投与前処置
15 による影響は認められなかった。(参照 8)

16 17 ③ 静脈内投与

18 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[aze-¹⁴C]モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で
19 静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

20 投与 168 時間後の組織における残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓(0.27~0.33
21 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで雄では肺、腎臓、胃、雌では胃、肺、腎臓の順に高か
22 った。その他の組織ではいずれも血液中濃度 (雌雄とも 0.10 $\mu\text{g/g}$) 未満であり、
23 血漿で最も低かった (0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満)。(参照 8)

24 25 (3) 代謝

26 単回経口投与による排泄試験 [1. (4)①] の投与後 96 時間の尿及び糞 (糞は高
27 用量群のみ)、反復経口投与による排泄試験 [1. (4)②] の投与後 96 時間の尿、
28 ならびに静脈内投与による排泄試験 [1. (4)③] の投与後 168 時間の尿を用いた
29 代謝試験が実施された。

30 尿中の主要代謝物は、いずれの投与群においても M10 であり、経口投与群及
31 び静脈投与群でそれぞれ尿中の総残留放射能 (TRR) の 36.9~51.3 及び 21.2~
32 25.8%を占めた。次いで 4-M14 が 5.6~9.9 及び 6.8~15.0%TRR、M6 が 6.9~
33 13.1 及び 10.6~12.4%TRR 検出された他、3-M14、3-M1+4-M1、3-M7、4-M8
34 及び M11 が検出された。親化合物は 0.5~3.3%TRR であった。

35 高用量経口投与群の糞からは、親化合物及び 3-M1+4-M1 を含む化合物が糞中
36 の 48.8~65.8%TRR を占めた。他に M10 (7.6~17.0%TRR)、M6 (3.3~
37 12.6%TRR) 及び 3-M7+4-M7 (計 5.2~5.4%TRR) が検出された。

38 ラット体内におけるモリネートの主要代謝経路は、硫黄の酸化により M3 が生

1 成し、M3 が加水分解されてヘキサメチレンイミン環 (M7) となるか、あるいは
2 グルタチオン抱合を受け最終的に M10 になる経路と、ヘキサメチレンイミン環
3 の 3 位あるいは 4 位での水酸化 (M1 の生成) とそれに続くグルクロン酸抱合に
4 より M14 になる経路が考えられた。(参照 8、13)

5 6 (4) 排泄

7 ① 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

8 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-¹⁴C] モリネートを低用量または高用量で
9 単回経口投与し、排泄試験が実施された。

10 いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であり、投与後 96 時間の尿
11 中に総投与放射能 (TAR) の 69.2~73.5% が排泄された。糞中排泄は雄で 8.1~
12 10.6% TAR、雌で 4.8~5.3% TAR であり、雌より雄で高かった。排泄は速やかで
13 あり、尿及び糞中排泄の大部分 (87~94%) が投与後 36 時間に排泄された。呼
14 気中排泄量 (雄で 1.2~1.4% TAR、雌で 0.6~0.8% TAR) には軽度の性差が認め
15 られた。(参照 8)

16 17 ② 尿及び糞中排泄 (反復経口投与)

18 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モリネートを低用量で 14 日間連続
19 投与後、[aze-¹⁴C] モリネートを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

20 雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、[aze-¹⁴C] モリネート投与後 96 時間の
21 尿中に 78.9~82.7% TAR、糞中に 4.6~5.8% TAR が排泄された。排泄プロフィール
22 は、低用量単回投与時とほぼ同様の結果が得られ、反復投与前処置による影響
23 は認められなかった。(参照 8)

24 25 ③ 尿及び糞中排泄 (静脈内投与)

26 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-¹⁴C] モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で
27 静脈内投与し、排泄試験が実施された。

28 雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間の尿中に 73.7~
29 76.6% TAR、糞中に 3.7~5.6% TAR が排泄された。排泄プロフィールは低用量単
30 回投与時と同様の結果であった。(参照 8)

31 32 2. 植物体内運命試験

33 稲 (品種:M-202) の植付け前 (第 1 回散布) に [aze-¹⁴C] モリネートを 5,490 g ai/ha
34 の施用量で土壌混和し、さらに成熟期の約 30 日前 (第 2 回散布) に 5,830 g ai/ha
35 の施用量で散布した後、成熟期に収穫し、植物体内運命試験が実施された。

36 成熟期の各分析部位における総残留放射能濃度及び主要成分の分布は表 2 に示
37 されている。

38 稲全体の放射能は、玄米、稲わら及びもみ殻にそれぞれ 3.3、92.4 及び 4.0% が

分布した。主要代謝物は、玄米中では 4-M7、M6 及び M15、稲わら中では 4-M7、4-M1、M6 及び M15 であった。親化合物は、玄米及び稲わらでそれぞれ 0.01 mg/kg 未満及び 0.06 mg/kg であった。

稲におけるモリネートの推定代謝反応は、①アゼピン環の水酸化に続くグルコース抱合、②硫黄の酸化による M3 及び M5 の生成、③*S*-エチル基の酸化による M15 の生成、④*S*-エチル基のグルコースによる置換またはイミン結合を経由したグルコースへの直接抱合、⑤アゼピン環の開裂に続く CO₂ への無機化及びその後起こる植物構成成分への取り込みと考えられた。(参照 8、13)

表 2 成熟期の各分析部位における総残留放射能濃度及び主要成分の分布

分析部位	総残留放射能 mg/kg	親化合物		主要代謝物		
		%TRR*	mg/kg	代謝物	%TRR*	mg/kg
玄米	3.6	0.2	<0.01	M7(4位)	7.5	0.23
				M6	5.2	0.19
				M15	3.6	0.13
稲わら	23.8	0.2	0.06	M7(4位)	25.1	5.97
				M1(4位)	15.3	3.64
				M6	13.7	3.26
				M15	7.1	1.69
籾殻	10.4					

*: 各分析部位の総残留放射能を 100%TRR とした値

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (米国土壌)

埴土 (米国、カリフォルニア州) の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水した後、[aze-¹⁴C]モリネートを乾土あたり 4.2 mg/kg になるように添加し、30 日間、30°C、暗所下でインキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

揮発により、処理 30 日後には総処理放射能 (TAR) の 7.2% が消失した。水相、土壌相への配分は、処理当日には 51.4 : 43.8 であったが、その後、土壌相への配分が徐々に増加し、処理 30 日後には 23.6 : 61.7 になった。水相におけるモリネートの推定半減期は 28 日であり、主要分解物として M3 及び M6 がそれぞれ最大で 6.6% TAR (処理 14 日後) 及び 9.2% TAR (処理 7 日後) 認められ、他には 4-M2 及び M15 が認められた。土壌相においては、試験期間中に親化合物が 32.1~56.3% TAR を占めた。M3、M6 等も検出されたが、4.1% TAR を超えるものは認められなかった。(参照 8)

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 (米国土壌)

埴土 (米国、カリフォルニア州) の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水し、窒素ガス気流下で嫌気状態とした後、[aze-¹⁴C]モリネートを乾土あたり 5.1 mg/kg になるように添加し、365 日間、30°C、暗所下でインキュベートする嫌気

1 的湛水土壌中運命試験が実施された。

2 揮発によりモリネートは、365 日後には 23.7%TAR が消失した。水相、土壌相
3 への配分は、処理当日には 41.4 : 51.1 であったが、その後、土壌相への配分が
4 徐々に増加し、処理 23 日後には 21.1 : 53.5 になった。主要分解物として 4-M1
5 及び 4-M2 がそれぞれ最大 2.6%TAR (処理 95 日後) 及び 1.2%TAR (処理 23 日
6 後) 認められ、他には M15、M16 及び M20 が認められた。試験終了時 (処理
7 365 日後) には $^{14}\text{CO}_2$ が 43.2%TAR 認められ、試験の後半に増加していることか
8 ら、土壌中での分解により無機化が進むと考えられた。

9 モリネートの推定半減期は、水相では 27 日、土壌相では 159 日、系全体では
10 129 日であった。(参照 8)

11 (3) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験 (国内土壌)

12 砂質埴壤土 (愛知)、埴壤土 (長野) 及びシルト質壤土 (栃木) に、[aze- ^{14}C]
13 モリネートまたは[met- ^{14}C]モリネート (愛知土壌のみ) を乾土あたり 10 mg/kg
14 になるように添加し、80 日間インキュベートする好氣的湛水土壌 (水深 1 cm)
15 及び好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌した各土壌についても、非
16 標識モリネート用いて同様に実施された。

17 推定半減期は、好氣的湛水土壌では 40~160 日、好氣的土壌では 8~25 日
18 であった。好氣的土壌では、処理直後には約 91~95%TAR 認められた親化合物は
19 急速に減少し、処理 80 日後には約 5~14%TAR になった。これに伴い、処理 80
20 日後には約 57~77%TAR の $^{14}\text{CO}_2$ が発生した。一方、好氣的湛水土壌では、親
21 化合物は処理直後で約 97%TAR、処理 80 日後で約 34~75%TAR 認められ、処
22 理 80 日後の $^{14}\text{CO}_2$ の発生は約 5~13%TAR とわずかであった。また、滅菌土壌
23 におけるモリネートの分解は非常に緩慢であったことから、モリネートは土壌微
24 生物により分解されると考えられた。

25 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌ともに、3 種類の土壌における分解物の生成に
26 大差はなく、分解物として M3、M5、4-M1、2-M2+4-M2、M6、M16 及び M15
27 が検出されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

28 モリネートの好氣的土壌における推定代謝経路は、①硫黄の酸化によりスルホ
29 キシド及びスルホンが生じ、加水分解により M6 を生成する経路、②ヘキサヒド
30 ロ-1*H*-アゼピン環 2 及び 4 位の水酸化により M1 が生じ、さらに M2 を生成する
31 経路、③*S*-エチル基が酸化されて M16 及び M15 を生成する 3 つの経路が考えら
32 れた。(参照 8、13)

33 (4) 土壌吸着試験

34 4 種類の水田土壌 [軽埴土 (宮城、新潟及び茨城) 及び砂壤土 (宮崎)] を用
35 いた土壌吸着試験が実施された。

36 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.62~5.34 であり、有機炭素含有率により補正
37
38

した吸着係数 K_{oc} は 101~362 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、モリネートを 100 mg/L になるように添加し、25 及び 40°C で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中にモリネートの分解は認められず、安定であった。(参照 8、13)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液にモリネートを 89.8 mg/L になるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 14 日間、キセノンアークランプ照射 (光強度: 508 W/m^2 、波長: 300~800 nm) する水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 8、13)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

pH 8.1 の自然水 (河川水、英国) にモリネートを 5.0 mg/L になるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 6 日間、キセノンアークランプ照射 (光強度: 45.1 W/m^2 、波長: 300~400 nm) する水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 8、13)

5. 土壌残留試験

沖積土・壤土 (千葉)、火山灰土・埴壤土 (栃木) 及び沖積土・埴壤土 (茨城) を用いて、モリネートを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 3 に示されている。(参照 8、13)

表 3 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度*	土壌	推定半減期 (日)
				モリネート
水田(湛水) 状態	圃場試験	2,400 g ai/ha	沖積土・壤土	24.9
			沖積土・埴壤土	26.5
	容器内試験	3.2 mg/kg	沖積土・壤土	約 51
			火山灰土・埴壤土	約 185

※容器内試験で純品、圃場試験で 6.0% 粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、モリネートを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

1 結果は別紙 3 に示されている。
 2 玄米ではすべての試験で定量限界未満であり、稲わらにおける最高値は最終散
 3 布 87 日後における 0.060 mg/kg であった。(参照 8)

4
 5 **(2) 魚介類における最大推定残留値**

6 モリネートの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水
 7 産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出さ
 8 れた。

9 モリネートの水産 PEC は 1.5 ppb、BCF は 65（試験魚種：ブルーギル）、魚
 10 介類における最大推定残留値は 0.488 mg/kg であった。(参照 10)

11
 12 **7. 一般薬理試験**

13 ラット、ウサギ、ネコ、モルモット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施され
 14 た。結果は表 4 に示されている。(参照 8、13、15)

15
 16 **表 4 一般薬理試験概要**

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	Wistar ラット	雄 10	0、15、50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg体重以上で瞬き、群居行動の欠如、闘争行動、過敏反応 150 mg/kg体重で流涙、腹這、常同行動（咬みつき及び舐め）、尾先端部脱落
	体温	日本白色種ウサギ	雄 5	0、15、50、150 (経口)	150	—	影響なし
	脳波・睡眠覚醒周期	日本白色種ウサギ	雄 3	0、15、50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg体重のみで安静時の減少
呼吸・循環器系	呼吸・血圧 心拍数・心電図	雑種ネコ	雌 3	0、15、50、150 (経口)	—	15	15及び150 mg/kg体重投与群で呼吸数減少、全投与群で血圧降下及び心拍数低下がみられたが、作用の程度及び発現数に用量依存性なし 心電図に対する影響なし
自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 5	0、15、50、150 (経口)	150	—	影響なし
	摘出回腸	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ (g/mL) (in vitro)	10 ⁻⁸ g/mL	10 ⁻⁷ g/mL	収縮高増加

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要	
摘出回腸における各作動薬*に対する影響	Hartley モルモット	雄 5	0、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁸ g/mL	BaCl ₂ でのみ全投与群で収縮高の軽度増加 他の作動薬で影響なし	
消化器系	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で炭末輸送能の抑制
	炭末輸送能 (確認試験)	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	胃腸粘膜刺激作用	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg体重以上で腺胃部 びらん 150 mg/kg体重で点状出血
骨格筋	坐骨神経 腓腹筋	Wistar ラット	雄 5~6	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	溶血	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	97.5%の溶血
腎機能	尿量・ 尿中電解質	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で用量依存性のNa ⁺ / K ⁺ 比低下 15及び150 mg/kg体重でNa ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量増加 50 mg/kg体重以上で尿量及 びK ⁺ 排泄量増加

1 —：最大無作用量または最小作用量は設定できなかった

2 *：作動薬は、ACh、His 及び BaCl₂ が用いられた。

3 溶媒は、経口投与では 0.5%CMC-Na、*in vitro* では DMSO を用いた

4

1 8. 急性毒性試験

2 (1) 急性毒性試験

3 モリネートの急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。

4 (参照 8)

5

6

表 5 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雄 5 匹	584		鎮静及び頻尿 464 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	SD ラット 雌 7 匹		660	運動量低下、鎮静、流涎、流涙、呼吸困難、頻尿、体温低下 200 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	SD ラット 雄 5 匹	722		鎮静、運動機能低下、流涎、過度の咀嚼運動及び流涎 1,060 mg/kg 体重以上で死亡、死亡例で運動失調、間欠性の振戦、眼周囲の血液滲出、頻尿及び体温低下 2,280 mg/kg 体重では全例が死亡
	Wistar ラット 雌雄各 8 匹	612	560	後肢痙攣、眼脂分泌 雄 600 mg/kg 体重以上、雌 500 mg/kg 体重以上で死亡例あり、死亡時に間代性痙攣または振戦
	dd マウス 雌雄各 10 匹	522	588	雄 552 mg/kg 体重以上、雌 383 mg/kg 体重以上で死亡例あり、1,650 mg/kg 体重では全例が死亡
	dd マウス 雄 10 匹	550		鎮静、うずくまり、間代性痙攣の後衰弱死 400 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	Swiss マウス 雄 7 匹	795		700 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	白色レグホン ニワトリ 雄 5 羽		1,930	全投与群に下痢、運動失調及び体重減少、3.5 mg/kg 体重以上投与群で用量相関性の血漿 ChE 活性低下 硫酸アトロピン 10 mg/kg 体重を前処置（皮下投与）した群の LD ₅₀ は 2,300 mg/kg 体重であり、アトロピン前投与により軽減されず
経皮	dd マウス 雄 10 匹	1,220		鎮静 887 mg/kg 体重以上で死亡例あり
腹腔内	Swiss マウス 雄 5 匹	501		鎮静、あえぎ呼吸及び振戦 464 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	Swiss マウス 雌 5 匹		501	鎮静 464 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	ICR マウス 雄 10 匹	440		歩行困難、腹臥、脱力、閉眼、呼吸困難、間代性痙攣、眼球突出、鼻出血、眼出血 423 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	SD ラット 雌雄各 5 匹	316	316	鎮静、あえぎ呼吸、振戦及び運動失調 雌雄とも 464 mg/kg 体重以上で死亡例あり

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Donryu ラット 雄 10 匹	385		脱力状態、間代性痙攣、悲鳴、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、後肢麻痺、腹部のガス貯留 318 mg/kg 体重以上で死亡例あり
皮下	ICR マウス 雄 10 匹	730		歩行困難、腹臥、うずくまり、軽度の後肢麻痺、鼻出血、眼出血、眼球突出 579 mg/kg 体重以上で死亡例あり、死亡例では死亡直前に痙攣
	Swiss マウス 雄 5 匹	1,080		鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	Swiss マウス 雌 5 匹		1,260	鎮静 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	SD ラット 雌雄各 5 匹	422	794	鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 雄 464 mg/kg 体重以上、雌 1000 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	Donryu ラット 雄 10 匹	540		脱力、腹臥、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、眼球混濁、後肢麻痺 482 mg/kg 体重以上で死亡例あり
静脈内	SD ラット 雌雄各 5 匹	233	233	鎮静 雌雄とも 215 mg/kg 体重以上で死亡例あり
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、流涙、鼻漏、音に対する反応性の低下、呼吸深度増加、呼吸数減少、反射反応低下、鎮静、運動量低下、呼吸速度低下及び呼吸深度増加、振戦、歩幅拡大、うずくまり、運動機能低下、異常呼吸音（上気道に対する軽微な刺激） 雄 2.59 mg/L 以上、雌 1.09 mg/L 以上で死亡例あり 雄の剖検時に精巣の退色及び形状の縮小、腎肥大及び淡色化、雌では剖検所見に異常なし 病理組織学的検査では精巣に両側性の梗塞、精巣上体の精子数減少
		2.91	1.39	

1

2 (2) 急性神経毒性試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 350
4 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

5 各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

6 投与群において、体重、摂餌量、活動性及び自発運動量の低下、尿失禁兆候、
7 尾刺激回避反応時間延長が認められたが、いずれも 14 日間の観察期間中に回復
8 した。9 本試験において、350 mg/kg 体重投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等、雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、神経毒性に対
10 する無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 8、13）
11

12

1 表 6 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
350 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び摂餌量低下 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 精巣萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下 ・ 脳 ChE 活性低下 (20%以上) ・ 脳梨状皮質及び歯状回神経細胞の壊死 (1 例)
100 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3 (3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

4 白色レグホン種ニワトリ（産卵盛期の雌：一群 10～30 羽）にモリネートを 0、
5 20、63、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重（溶媒：コーン油、ただし 2,000 mg/kg
6 体重は希釈せず）で 2 回強制経口（0 日及び 21 日）投与し、急性遅発性神経毒
7 性試験が実施された。また、陽性対照として、TOCP を 500 mg/kg 体重で検体
8 同様 2 回投与した。

9 2,000 mg/kg 体重投与群では 34/55 が死亡あるいは切迫と殺され、平均死亡率
10 は 67%であった。630 mg/kg 体重投与群では 2/15 が死亡した。200 mg/kg 体重
11 以下投与群では死亡はみられなかった。

12 検体投与群では、遅発性の脚弱あるいは運動失調はみられなかったが、630
13 mg/kg 体重以上投与群で、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化（髄質及び
14 頸髄の著明な軸索及びミエリン鞘変性、シュワン細胞過形成等）が認められた。
15 しかし、検体投与による病変は、脳及び脊髄上位で高度に発生したにもかかわらず、
16 一般状態の変化はみられなかった。また、運動を司る神経にも影響はみられ
17 なかった。これに対して、陽性対照群では遅発性神経毒性の症状（麻痺及び歩行
18 不全等）及び脊髄の全部位に重篤な神経病変（軸索損傷、反応性神経膠症等）が
19 認められた。検体が誘発した病変は 120 日間の回復期間に可逆的であったが、陽
20 性対照群の脳及び脊髄病変は回復期間終了時にも明白に認められた。

21 本試験において、630 mg/kg 体重以上投与群で脳、脊髄及び末梢神経に病理組
22 織学的変化が認められたので、無毒性量は 200 mg/kg 体重であると考えられた。
23 （参照 8、13）

24

25 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

26 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの
27 眼に対し中等度～強度の刺激性、皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

28 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は認めら
29 れなかった。（参照 8）

30

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

白色ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、35、70 及び 140 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

140 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が呼吸器系感染症によると思われる症状で死亡した。各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
140 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞質内グリコーゲン消失及び肝細胞大小不同 精子無形成を伴う精細管の退行性変化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞質内グリコーゲン消失及び肝細胞大小不同 卵巣萎縮 副腎皮質細胞空胞化
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿細管細胞変性 副腎皮質細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
35 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② 追加提出された試験です。

アルビノラット (一群雌雄各 14~16 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、8、16 及び 32 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で卵巣間質細胞泡沫空胞形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、15)

(農薬抄録 : 140~145 頁)

表 8 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 精巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞空胞化
16 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 腎比重量増加 卵巣間質細胞泡沫空胞形成
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

2 Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、450、900 及び
3 1,800 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

5 本試験において、900 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、精巣萎縮等、雌で
6 体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄 : 32.9 mg/kg
7 体重/日、雌 : 39.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

8
9 表 9 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	・脳及び肝比重量 ¹ 増加	・脳及び肝比重量増加
900 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・精巣絶対及び比重量低下 ・精巣萎縮	・体重増加抑制及び摂餌量低下
450 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10
11 (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

12 ddY マウス (一群雌雄各 15~16 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、450、900 及び
13 1,800 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

14 対照群の雄 1 例が事故死した以外、死亡例は認められなかった。

15 本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、脾絶対及び比重量増
16 加、脳、肺及び精巣比重量増加ならびに精巣萎縮、雌で A/G 比低下、脾絶対及び
17 比重量増加ならびに肝及び脳比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも
18 900 ppm (雄 : 156 mg/kg 体重/日、雌 : 122 mg/kg 体重/日) であると考えられ
19 た。(参照 8)

20
21 (5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

22 ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、450、900 及び 1,800
23 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

24 本試験において、1,800 ppm 投与群の雌雄で BUN 増加及び甲状腺絶対重量増
25 加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雌雄 : 30 mg/kg 体重/日)
26 であると考えられた。(参照 8)

27
¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

1 (6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

2 Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150 及び 450
3 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

5 50 ppm 投与群の雄 1 匹で鼻損傷による呼吸困難及び体重減少が認められたた
6 め、切迫と殺された。

7 450 ppm 投与群において、雄で脳絶対及び比重量が低下したが、脳の長さや幅
8 への影響はなく、病理組織学的所見も認められなかったため、その毒性学的意義
9 は明らかでなかった。雌雄で握力低下、雌で自発運動量のわずかな低下が認めら
10 れたが、神経学的機能低下を示すような一貫した所見は認められなかった。

11 雌雄の全投与群において、神経障害標的エステラーゼ (NTE) 活性が用量相関
12 的に低下し、モリネートが本酵素を阻害する可能性が示唆された。しかし、神経
13 毒性に関する機能観察総合検査 (FOB)、グリア線維酸性蛋白量及び神経系の病
14 理組織学的検査での変化を伴っていないことから、その毒性学的意義は明らかで
15 なかった。

16 本試験において、450 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 以上投与群の雌で脳及び
17 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、神経毒性に対する無毒
18 性量は雄で 150 ppm (11.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.5 mg/kg 体重/日)
19 であると考えられた。(参照 8)

21 表 10 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	・ 体重、摂餌量及び食餌効率低下 ・ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)	・ 摂餌量低下 ・ 自発運動量低下
150 ppm 以上	150 ppm 以下毒性所見なし	・ 体重及び食餌効率低下 ・ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
50 ppm		毒性所見なし

22
23 (7) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

24 Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、10、25 及び 50 mg/kg
25 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

26 全投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、用量相関性はなく、検体投
27 与による影響とは考えられなかった。一般状態に検体投与の影響は認められな
28 かった。

29 本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軽度から中等度の皮膚
30 刺激症状 (病理組織学的には炎症性細胞浸潤を伴わない表皮肥厚症) が認められ
31 たので、皮膚刺激性に対する無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考え

1 られた。(参照 8)

2

3 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

4 (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

5 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、10、50
6 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。ただし、
7 100 mg/kg 体重/日投与群では重篤な毒性作用がみられたため、投与開始 106 日
8 目に投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与し、回復群とした。

9 各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

10 50 mg/kg 体重/日以上投与群では、神経学的検査における異常所見が多数認め
11 られた。これらは用量相関的に重篤化し、雌より雄で重篤であった。また、50
12 mg/kg 体重/日投与群では経時的に重篤化した。100 mg/kg 体重/日投与回復群
13 では重篤化しなかった。しかし、投与に関連した神経病理学的変化については、
14 100 mg/kg 体重/日投与回復群よりも 50 mg/kg 体重/日投与群で高頻度に発生し
15 ていたことから、休薬後は進行しなかったことが示唆された。

16 50 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では溶血性貧血を示す所見が認められた。50
17 mg/kg 体重/日投与群ではより重篤化するとともに、代償性造血が起こったこと
18 を裏付ける血液学的及び病理組織学的所見が認められたが、100 mg/kg 体重/日
19 投与回復群にはこれらの所見は認められず、明白な回復がみられた。

20 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等
21 が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参
22 照 8)

23

1 表 11 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日 (回復群) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳、呼吸困難 体重低下及び体重増加抑制 神経学的検査における異常所見 (後肢跳躍、半身直立及び半身歩行、伸筋衝動、後肢固有位置調整の増加等) 	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 神経学的検査における異常所見 (後肢跳躍、半身直立及び半身歩行、伸筋衝動、後肢固有位置調整の増加等) 【吉田専門委員より】 (波下線部) 用語の妥当性について確認してください。
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 体重低下及び体重増加抑制 精液及び運動能力のある精子減少 神経学的検査における異常所見 (後肢跳躍、後肢固有位置調整の増加等) Hb 及び RBC 減少 PLT 及び赤血球浸透圧脆弱性増加 T.Chol 及び ALP 増加 肝比重量増加 脳の髄質及び橋における好酸性小体または空胞化 脊髓及び末梢神経の脱髄 脾髄外造血 肝ヘモジデリン沈着クッパー細胞の出現 	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 神経学的検査における異常所見 (後肢固有位置調整の増加等) Ht、Hb 及び RBC 減少 PLT、網状赤血球数及び赤血球浸透圧脆弱性増加 脳の髄質及び橋における好酸性小体または空胞化 大脳軟化症 脊髓及び末梢神経の脱髄 肝ヘモジデリン沈着クッパー細胞の出現 腎皮質の慢性炎症性細胞浸潤
10 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht 低下 脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎比重量増加 脾ヘモジデリン沈着
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ 投与開始 106 日目に検体投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50、100 及び 200 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

腫瘍性病変については、200 ppm 投与群の雄において、試験 84~106 週の最終と殺及び途中死亡動物でのみ精巣間細胞腺腫 **西川専門委員修文** が増加 (対照群 0 に対し 11) した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮等、雌で骨格筋の筋線維変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄 : 0.21 mg/kg 体重/日、雌 : 0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

1 表 12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 骨格筋の筋線維変性及び筋鞘過形成 精巣間細胞腺腫 	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣絶対重量増加
100 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 網膜の限局性萎縮
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 眼検査における網膜異常 精巣絶対及び比重量低下 精細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 眼検査における網膜異常 骨格筋の筋線維変性
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

4 SD ラット(一群雌雄各 60~70 匹)を用いた混餌(原体:0、7、40 及び 300 ppm)
5 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、衛星群とし
6 て、投与期間 1 年の 600 ppm 投与群(一群雌雄各 20 匹)を設け、全頭を他の中
7 間と殺群と同様の評価に用いた。

8 各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

9 腫瘍性病変について、300 ppm 投与群の雄で腎皮質尿細管細胞腺腫が 2 例(対
10 照群は 0)、腎細胞癌が 3 例(同) 西川専門委員修文認められ、腺腫と癌を合計し
11 た発生頻度は、対照群と比較して統計学的に有意であった。この変化は検体投与
12 に関連するものと考えられた。

13 本試験において、7 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で大腿筋
14 の萎縮及び衛星外套 吉田専門委員修文細胞過形成 【西川専門委員より】これらの出現
15 時期はどうでしたか?等が認められたので、無毒性量は雄で 7 ppm (0.3 mg/kg 体
16 重/日) 未満、雌で 7 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、
17 13)

18

【西川専門委員より】

大腿筋の萎縮及び衛星細胞過形成の出現時期はどうでしたか?

【事務局より】

詳細はわかりませんが、抄録を見る限り、0~12 カ月の途中死亡及び切迫と殺動物では認められず、中間と殺群で認められたのは 600 ppm 投与群の雄 1 例のみでした。

19

1 表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm (投与期間 1 年)	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・坐骨神経の変性及び脱髄 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・卵巢比重量増加 ・坐骨神経の変性及び脱髄 ・脳的好酸性小体 ・卵巢の卵胞膜または間質細胞の空胞化及び肥大
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢内転、後肢の運動失調及び後肢筋萎縮 ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・骨格筋の褪色及び萎縮 ・精巣上体の精子減少 ・脊髓の好酸性小体 ・仙髄の変性 ・腎皮質尿細管細胞腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢内転及び後肢の運動失調 ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・卵巢比重量増加 ・脊髓の好酸性小体 ・卵巢の卵胞膜または間質細胞の空胞化及び肥大
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・坐骨神経の変性及び脱髄 	<ul style="list-style-type: none"> ・坐骨神経の変性及び脱髄 ・大腿筋の萎縮及び衛星外套細胞過形成
7 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿筋の萎縮及び衛星外套細胞過形成 	7 ppm 毒性所見なし

2

【吉田専門委員より】

1) (腫瘍性病変の記述に関連して) 異型尿管や過形成の増加はなかったのでしょうか?

2) この試験における radiculoneuropathy の発生頻度はどのくらいだったのでしょうか?

3) 神経及び骨格筋に認められた変化は、加齢性の上記病変とは質的に異なるものだったのでしょうか?

【事務局より】

3) の坐骨神経の変性及び脱髄に関しては、「加齢性病変が増加したものと推察された」との記述が抄録にありましたが、その他に関しては、詳細はわかりませんでした。

3

4 (4) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

5 ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体: 0、10、100、1,000 及び 2,000 ppm)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

6 各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

7 検体投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

8 本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣の変性、1,000 ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髄等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8)

1
2

表 14 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 後肢筋衰弱、後肢内転及び運動失調 体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 脳及び肝比重量増加 精巣絶対及び比重量低下 小葉中心性肝細胞肥大 肺のクララ細胞過形成 脊髄の好酸性小体 	<ul style="list-style-type: none"> 後肢筋衰弱及び萎縮、後肢内転、運動失調、後肢開帳 摂餌量低下 副腎絶対及び比重量増加 脳及び肝比重量増加 後肢筋萎縮、脱毛症 肺のクララ細胞過形成 乳腺及び子宮の萎縮
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb 及び Ht 減少 MCHC 増加 副腎のセロイドまたはリポフスチン変性、石灰化 脳の好酸性小体増加 坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重低下及び体重増加抑制 RBC、Hb 及び Ht 減少 MCHC 増加 WBC 減少 副腎のセロイドまたはリポフスチン変性、石灰化 脳及び脊髄の好酸性小体増加 卵巣の卵胞膜または間質細胞過形成 坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 精巣の精細管変性 	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

3

【吉田専門委員より】
 (「精巣の変性」について) 精細管の変性か、肉眼所見かわかれば詳細を記載してください
 【事務局より】 修正しました。

4

5 **1 2. 生殖発生毒性試験**

6

7 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①**

8

9 SD ラット (一群雌 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、6、50 及び 450 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお交配は、検体投与していない雄と 1 対 1 で行われた。

10

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

11

12 50 ppm 投与群 P 世代及び 6 ppm 投与群 F₁ 世代で各 1 例が死亡した。これらは、剖検時の子宮に胎児または自己融解した胎児を含む着床痕が認められ、出産の失敗が原因であると考えられた。

13

14

15 本試験において、親動物では 50 ppm 以上投与群で卵胞膜細胞肥大等、児動物では 450 ppm 投与群で哺育 0 及び 4 日の生存児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物で 6 ppm (P 雌及び F₁ 雌 : 0.44 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対しては 50 ppm (P 雌及び F₁ 雌 : 3.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

16
17
18

1
2

表 15 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	450 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・脳絶対重量低下 ・着床数低下 	/	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・着床数低下
	50 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・卵胞膜細胞肥大 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・脳絶対重量低下 ・卵胞膜細胞肥大
	6 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数 (哺育 0 及び 4 日) 減少 ・低体重 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数 (哺育 0 及び 4 日) 減少 ・低体重 	
	50 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

3

4 (2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

5 SD ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体、雄及び交配期間の雌 : 0、
6 5、10 及び 15 ppm、雌の交配期間以外 : 0、20、50 及び 300 ppm) 投与による
7 2 世代繁殖試験が実施された。

8 対照群を含めたほぼ全群で途中死亡が発生し、P 世代では計 5 匹、F₁ 世代では
9 計 12 匹が死亡 (切迫と殺を含む) したが、いずれも検体投与によるものとは考
10 えられなかった。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

12 雄の親動物において、10 ppm 投与群で異常精子数の増加が認められた。また、
13 5 及び 10 ppm 投与群では精子数あるいは精子運動性に影響を及ぼさなかった。

14 本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雄で異常精子数増加等、50
15 ppm 以上投与群の雌で副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性等、児動物では 10 ppm
16 以上投与群の雄で脾及び精巣絶対及び比重量低下、300 ppm 投与群の雌で生存児
17 数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 5 ppm (P 雄 : 0.4 mg/kg
18 体重/日、F₁ 雄 : 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌 : 1.9 mg/kg 体重/日、
19 F₁ 雌 : 2.2 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 5 ppm (P 雄 : 0.4 mg/kg 体重/日、F₁
20 雄 : 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌 : 4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.6 mg/kg
21 体重/日) であると考えられた。また、15 ppm 投与群の雄で精子運動能低下等、
22 300 ppm 投与群の雌で交配成功率低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒
23 性量は雄で 10 ppm (P 雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.1 mg/kg 体重/日) 及び
24 雌で 50 ppm (P 雌 : 4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.6 mg/kg 体重/日) であると思
25 えられた。(参照 8、13)

1
2

表 16 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	雄 : 15 ppm 雌 : 300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 精子運動能及び精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 嚢胞様卵胞細胞 脾へモジデリン沈着 脳絶対重量低下及び比重量増加 脾絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 交配成功率低下 精巣上体絶対及び比重量低下 精子運動能低下 精細管の限局性変性 精巣上体における精子前駆細胞発生 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 交配成功率低下 膻開口遅延 脾へモジデリン沈着 脳絶対重量低下及び比重量増加
	雄 : 10 ppm 以上 雌 : 50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 精巣上体絶対及び比重量低下 異常精子 (主に頭部の異常) 数増加 	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣間質細胞空胞化及び肥大 副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> 異常精子 (主に頭部の異常) 数増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性 卵巣間質細胞空胞化及び肥大
	雄 : 5 ppm 雌 : 20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	雄 : 15 ppm 雌 : 300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数 (出生時及び哺育期) 減少 低体重 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数 (出生時及び哺育期) 減少 低体重 脾、胸腺及び卵巣絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数 (出生時及び哺育期) 減少 低体重 脾、胸腺及び精巣絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数 (出生時及び哺育期) 減少 低体重 脾及び胸腺絶対及び比重量低下
	雄 : 10 ppm 以上 雌 : 50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 脾及び精巣絶対及び比重量低下 	50 ppm 以下 毒性所見なし	10 ppm 以下 毒性所見なし	50 ppm 以下 毒性所見なし
	雄 : 5 ppm 雌 : 20 ppm	毒性所見なし			

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、2.2、35 及び 140 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

140 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 匹が切迫と殺され、剖検では副腎の中等度の肥大及び胃粘膜の褪色がみられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、140 mg/kg 体重/日投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等、胎児で正常胎児数減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

1 表 17 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
140 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・着床への影響及び吸収胚が認められた母動物増加 ・着床後吸収胚及び吸収胎児数増加 ・生存胎児数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存胎児重量低下 ・正常胎児数減少 ・外表、内臓及び骨格変異増加
35 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3 (4) 発生毒性試験（ウサギ）

4 NZW ウサギ（一群雌 16～17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2、
5 20 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施され
6 た。

7 母動物では、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が死亡したが、死因は不明であっ
8 た。流産が 200 mg/kg 体重/日投与群で 4 例、対照群を含むその他の各群で各 1
9 例ずつ認められ、検体投与の影響と考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群で体
10 重増加抑制、肝絶対及び比重量増加が認められた。

11 胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の不完全骨化及び第 15 肋骨の
12 短小化などのわずかな増加（統計学的有意差なし）が認められた。

13 本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児
14 で胸骨分節の不完全骨化等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20
15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8）

16

17 (5) 発達神経毒性試験（ラット）

18 SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 7 日～哺育 11 日に混餌（原体：0、20、75
19 及び 300 ppm）投与して発達神経毒性試験が実施された。

20 対照群、20 及び 75 ppm 投与群の各 1 匹が死産したため、妊娠 23～24 日にと
21 殺された。

22 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

23 児動物で認められた毒性所見は試験初期に最も顕著であり、試験終了時に回復
24 していたことから、これらの影響が可逆性であり、非可逆性の発達神経毒性とい
25 うよりむしろ発育分化の遅延を表していることが示唆された。剖検及び病理組織
26 学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

27 本試験において、300 ppm 投与群の母動物で体重及び摂餌量低下等、児動物で
28 驚愕時振幅の低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 75 ppm
29 (6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 8、13）

1
2

表 18 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物	
		雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び摂餌量低下 ・ 出生児低体重 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ 包皮分離遅延 ・ 驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長 ・ 脳絶対重量低下 ・ 脳の長さ減少 ・ 脳の形態計測値の減少（海馬及び小脳領域） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ 膈開口遅延 ・ 驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長 ・ 脳絶対及び比重量低下 ・ 脳の長さ及び幅減少 ・ 脳の形態計測値の減少（海馬及び小脳領域）
75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

3

4 **1 3. 遺伝毒性試験**

5 モリネート（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マ
6 ウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス白血病細胞を用いた染色
7 体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、
8 ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス及び細菌を用いた
9 *in vivo/in vitro* 復帰突然変異試験、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が
10 実施された。結果は表 19 に示されている。

11 マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験の代謝活性化系存在下で弱
12 い陽性の結果が得られたが、*in vivo* におけるマウスの小核試験を含め、その他
13 の試験ではすべて陰性であったことから、生体にとって特に問題となるような遺
14 伝毒性はないものと考えられた。（参照 8、13）

15

16

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	200～20,000 µg/プレート	陰性
復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>her</i> 株)	10～3,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1538 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		1.6～5,000 µg/プレート (-S9) 0.032～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	L5178Y マウス リンパ腫細胞 (TK+/-)	0.0125～0.28 µg/mL (-S9) 0.01～0.10 µg/mL (+S9)	+S9 で 弱い陽性
染色体異常試験①	L5178Y-3.7.2 マウス 白血病細胞	0.00125～0.02 µL/mL (-S9) 0.0025～0.04 µL/mL (+S9)	陰性

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球	24~190 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	L5178Y-3.7.2 マウス 白血病細胞	0.0125~0.2 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (-S9) 0.0025~0.04 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (+S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞	10^{-8} ~ 10^{-4} mol	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (宿主経路試験)	マウス (系統不明) <i>S. typhimurium</i> (G46 株、腹腔内投与)	30, 100 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F ₁ マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 200, 400, 600 mg/kg 体重 雌 : 100, 200, 400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

3 14. その他の試験

4 (1) ラットにおける硫黄の酸化による代謝試験 追加提出された試験です。

5 ラットを用いた動物体内運命試験 [1.] において、モリネートの主要代謝経路
6 は、硫黄の酸化、ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン環の酸化及びチオカーバメート結合
7 の開裂であった。硫黄の酸化により生成するメルカプツール酸代謝物 (M10 及
8 び M11) の生成量は、硫黄の酸化によるモリネート代謝量の指標となり得る。種々
9 の投与量において、硫黄の酸化によるモリネートの代謝割合を明らかにする目的
10 で、SD ラット (一群雄 1~4 匹) にモリネートを単回強制経口 (原体 : 1、16、
11 40 及び 200 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与し、代謝試験が実施された。

12 投与後 24 時間の尿中に 38.4~50.3% TAR が排泄された。この尿中から認めら
13 れた M10 及び M11 の合計は、1、16、40 及び 200 mg/kg 体重投与群でそれぞ
14 れ尿中放射能の 17.6、23.9、25.5 及び 29.4% TRR であった。

15 以上より、ラットでは、硫黄の酸化による代謝量はモリネート投与量の減少に
16 伴って減少することが示された。(参照 8、15)

17 (農薬抄録 : 569~570 頁)

18

19 (2) ヒトにおける代謝試験 追加提出された試験です。

20 ラットを用いた動物体内運命試験 [1.] で認められた尿中代謝物 M1 及び M10
21 が、ヒトへの暴露においても認められるかどうかを検討するため、ヒトボランテ
22 ィア (男性 6 名、18~55 歳、単一族、体重 60~90 kg) にモリネートを 5 mg/
23 人 (0.06~0.08 mg/kg 体重相当) で単回カプセル経口投与する試験が実施された。

24 毒性徴候はみられなかった。尿中から、M1 抱合体が約 39% TAR、M10 が約
25 1% TAR 検出された。M1 は投与後 4 時間以内に最大となり、排泄は投与後 24 時
26 間までにほぼ完了した。M10 は投与後 8 時間以内に最大となり、投与 24 時間後
27 には検出されなかった。血漿中のモリネートは、投与 30 分後にのみ検出された。

28 以上より、モリネートの吸収は速やかであり、また、モリネート吸収の指標と

1 して M1 の測定が有用であると考えられた。(参照 8、15)

2 (農薬抄録：555～556 頁)

3
4 **(3) 2 世代慢性毒性試験 (マウス) <参考データ>**

5 CAF₁ マウス (親動物：一群雌雄各 19～20 匹、児動物：一群雌雄各 27～46 匹)
6 の 2 世代にわたって混餌 (0、3.6、7.2 及び 14.4 mg/kg 体重/日、検体純度不明)
7 投与し、慢性毒性試験が実施された。

8 14.4 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生存率が低下した。他には、検体投与に
9 関連した毒性所見は認められなかった。

10 本試験の無毒性量は 7.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

11
12 **(4) 発生毒性試験 (マウス) <参考データ>**

13 ICR マウス (一群雌 10～20 匹) の妊娠 6～18 日に混餌 (原体：0、53 及び 160
14 ppm) 投与して発生毒性試験が実施された。

15 母動物及び胎児ともに毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及
16 び胎児で 160 ppm (24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性は認めら
17 れなかった。(参照 8)

18
19 **(5) 雄ラットの腎臓に関する試験**

20 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② [11. (3)] において、最
21 高用量の雄ラットで、低頻度ではあるが腎腫瘍 (腎皮質尿細管細胞腺腫) 西川専
22 門委員修文が認められた。この腎腫瘍がα2u-Glob を伴うげっ歯類特有のメカニズ
23 ムによるものか検討するため、SD ラット (一群雄 8 匹) にモリネート (原体：0、
24 10 及び 50² mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 及び陽性対照の 2,2,4-トリメチル
25 ペンタン (TMP) (20 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) を、90 または
26 28 日間強制経口投与し、腎臓への影響を検討した。

27 モリネート投与群では、好塩基性尿細管及び 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
28 (BrdU) 免疫染色による近位尿細管曲部の細胞増殖 (28 日試験では有意、90
29 日試験では増加傾向) が確認されたが、α2u-Glob 量に検体投与の影響は認めら
30 れなかった。一方、TMP 投与群では、硝子滴の増加、皮髄境界部の顆粒円柱、
31 好塩基尿細管、α2u-Glob の用量相関的な増加、BrdU 染色による近位尿細管曲
32 部の細胞増殖 (対照群の 2～3 倍以上の有意な増加) が認められた。

33 以上より、雄のラットで認められた腎腫瘍の発生は、モリネート投与による
34 α2u-Glob の増加は認められなかった。また、近位尿細管曲部における細胞増殖
35 が増加したが、得られた各毒性試験結果から、尿細管傷害は認められなかった。

² 90 日間試験開始当初は 100 mg/kg 体重/日であったが、投与開始後 3 日以内に体重及び摂餌量が激減し、また、1 匹は下肢に異常をきたし切迫と殺されたため、3 日間投与を中止後、投与量を 50 mg/kg 体重/日に減少して再開された。

したがって、高用量群に認められた腎腫瘍増加の原因については不明であった。によりネフロンの近位尿細管曲部における細胞増殖が高められた結果、腎臓に対して細胞毒性を示し、持続的な腎毒性と細胞再生によって起こるものと考えられた。したがって、モリネートの腎臓に対する発がん性は、細胞毒性が生じる投与量に依存しており、閾値が存在するものと考えられた。吉田専門委員修文 (参照 8)

(6) 児動物における膣開口評価試験 (ラット)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)] 及びラットを用いた発達神経毒性試験 [12. (5)] において、モリネートの 300 ppm 投与群では児動物に膣開口の遅延が認められた。膣開口遅延の回復を検討する目的で、ラットの生後 28 日目に安息香酸エストラジオールを単回投与する試験が実施された。

SD ラットに、母動物 (一群雌各 20 匹) には妊娠 7 日から児動物の離乳時 (児動物 22 日齢) まで、児動物 (一群雌雄各 40 匹) には離乳時 (22 日齢) から膣開口が認められるまで (30~48 日齢)、モリネートを 0 及び 300 ppm の濃度で混餌投与し、さらに児動物 (28 日齢時) の半数には 0.5 µg/mL の安息香酸エストラジオールを単回皮下投与 (投与量の記載なし) した。児動物の群設定は表 20 に示されている。

表 20 児動物の群設定

群番号	モリネート (混餌投与)	安息香酸エストラジオール (単回皮下投与)	動物数
I 群	0 ppm	投与せず	40
II 群	0 ppm	0.5 µg/mL	40
III 群	300 ppm	投与せず	40
IV 群	300 ppm	0.5 µg/mL	40

I 群では、児動物の膣開口平均日は他の試験でみられた同系ラットの膣開口日と差がなかった。II 群の児動物では膣開口日が約 3 日早まった。III 群の児動物では、膣開口平均日は対照群に比較して遅延した。IV 群の児動物の膣開口日は第 III 群よりも約 6 日早まった。

以上の結果から、親動物への検体投与によってみられる児動物の膣開口遅延は、児動物に安息香酸エストラジオールを投与することによって回復することが示された。このことから、検体投与による膣開口の遅延は、この発達段階におけるエストロゲンの欠如によるものと考えられた。(参照 8)

(7) 雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明 (ラット) ①

ラットを用いた毒性試験では、雌雄ともに生殖器に対して種々の影響がみられ、繁殖能への影響が認められた。雄ラットの繁殖能に及ぼすモリネートの影響作用を解明するため、モリネート及び 4 種類の代謝物を用いた試験が実施された。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

① 血漿及び精巣間質液中の TES 濃度に及ぼす影響

SD ラット (雄) に、コーン油に溶解したモリネート、代謝物 4-M1、M3、M5 及び M6 を単回強制経口または腹腔内投与し、投与 2、6 及び 24 時間後における血漿及び精巣間質液中のテストステロン (TES) 濃度を測定した。

モリネートを 50、100 及び 200 mg/kg 体重で経口投与した群では、血漿及び精巣間質液中の TES 濃度が用量依存的かつ経時的に低下した。特に投与 6 時間後までの低下が著しかったが、その後、血漿中 TES 濃度は回復する傾向がみられた。

モリネートを 40 mg/kg 体重または M3 を 10 及び 20 mg/kg 体重で腹腔内投与した群では、血漿及び精巣間質液中 TES 濃度の顕著な低下が認められた。

4-M1、M5 及び M6 を腹腔内投与した群では、最高用量の 10 mg/kg 体重投与群でも血漿及び精巣間質液中の TES 濃度に影響はみられなかった。(参照 8)

② 精子の形態に及ぼす影響

SD ラット (雄) に、コーン油に溶解したモリネート (40 及び 140 mg/kg 体重)、M3 (10 及び 20 mg/kg 体重)、4-M1、M5 及び M6 (それぞれ 10 mg/kg 体重) を注入した浸透ミニポンプを 7 日間皮下に埋没させ、埋没日から 28 日後に精巣及び精巣上体を摘出し、精子の形態を観察した。

モリネートを 140 mg/kg 体重で投与した群に精細管萎縮が認められた。その他の投与群では、精巣及び精巣上体に特記すべき所見は認められなかった。また、モリネート投与群及び M3 投与群に精子頭部の後方屈曲がみられたが、その他の投与群の精子には異常は認められなかった。(参照 8)

③ ライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響 (in vivo)

SD ラット (雄) に、コーン油に溶解したモリネートを 7 日間経口投与 (10、40、100 及び 150 mg/kg 体重) し、精巣中のカルボキシエステラーゼを確認した。

モリネートを 40 mg/kg 体重で投与した群では、精巣ライディッヒ細胞中のエステラーゼ活性の低下が最終投与 6 時間後にみられ、24 時間後にはある程度回復し、48 時間後にはほとんど回復した。(参照 8)

④ ライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響 (in vitro)

10×10⁶ 個/mL に調製したライディッヒ細胞液に、リン酸カリウム緩衝液で希釈したモリネート、M3 及び M5 を加えて 5 分間培養し、エステル加水分解に及ぼす影響を測定した。

名目上 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は、モリネートで 4 µM 超、M3 で 2.5 µM、M5 で 25 pM であり、M5、M3、モリネートの順でエステル加水分解阻害作用が大

きかった。(参照 8)

⑤ ³H-モリネートの精巢内局在試験

SD ラット (雄) に、コーン油に溶解した ³H-モリネート (標識位置不明) を 40 mg/kg 体重で単回経口投与し、オートラジオグラフィーで放射性標識物を確認した。

³H-モリネートから生成した化合物はライディッチ細胞内に集積し、48 時間以上滞留していることが示された。(参照 8)

(8) 雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明 (ラット) ② 追加提出された試験です。

① 受精能力に対する検討試験

SD ラット (一群雄 10~20 匹) にモリネートを混餌または強制経口 (原体: 0、0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日: 試験設計は表 21 参照) 投与し、各群 10 匹の雄を同系の雌 2 匹と交配させ、雄の受精能力について検討された。

IV 群のうち、2 週間回復群の雄により妊娠した雌は、着床数、吸収数及び生産胎児数の減少がみられた。同じ IV 群の 4 週間回復群ではこれらの影響はみられなかったが、この群の雄では、統計学的有意差はないものの、生存率の低下、精子異常率及び精子凝集の増加が認められた。VI 群は、対照群である V 群ともに交尾率及び出産雌数が下がり、評価不能であった。原因は不明であった。

以上より、モリネートの 5.0 mg/kg 体重/日投与では受精能力の軽度な低下がもたらされることが示唆され、精子凝集と雄ラットの受精能力の低下には関連性がある可能性が示された。(参照 8、15)

表 21 雄の受精能力に対する検討試験の試験設計

試験群	動物数 (匹)	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与方法	
			生育期間 (9 日間)	交配期間 (5 日間)
I 群 ³⁾	20	対照 (コーン油: 10)	強制経口	強制経口
II 群	10	0.2	混餌	強制経口 ¹⁾
III 群	10	1.0	混餌	強制経口 ¹⁾
IV 群 ³⁾	20	5.0	混餌	強制経口 ^{1) 2)}
V 群	10	対照 (基礎飼料のみ)	二	二
VI 群	10	5.0	混餌	混餌

¹⁾: 溶媒にはコーン油が用いられた。

²⁾: 交配期間中の投与量はミスにより 2.0 mg/kg 体重/日であった。

³⁾: 10 匹は 14 日間の投与後、2 及び 4 週間の回復期間を設けた後に交配させ、回復群とした。

② 血漿及び精巢間質液中のステロイド濃度に及ぼす影響 (in vivo)

SD ラット (一群雄 6 匹) に、コーン油に溶解したモリネートを単回経口 (原

1 体：0、50、100 及び 200 mg/kg 体重) または単回腹腔内 (原体：0 及び 40 mg/kg
2 体重) 投与、あるいは代謝物を単回腹腔内 (4-M1 及び M5：0、1、5 及び 10 mg/kg
3 体重、M3：0、1、10 及び 20 mg/kg 体重、M6：0、5 及び 40 mg/kg 体重) 投与
4 し、血漿中及び精巣間質液中のステロイド濃度に及ぼす影響について検討された。

5 モリネート及び M3 投与により、血漿中の TES 及びアンドロステンジオン、
6 精巣間質液中の TES、アンドロステンジオン、17 α -ヒドロキシプロゲステロン
7 (17OHP) 及びプロゲステロン濃度が低下したが、血漿中 17OHP、プロゲステ
8 ロン及びコレステロール (Chol)³は低下しなかった。これらの作用は、モリネ
9 ートよりも M3 の方が強かった。M5 投与では、精巣間質液中の TES 及び 17OHP
10 が低下したが、それ以外は低下しなかった。4-M1 投与では、いずれの項目にも
11 影響はみられなかった。M6 投与では、Chol 以外の濃度が低下したが、M3 より
12 も弱い作用であった。

13 以上より、モリネート投与後に生じるステロイド産生阻害を誘発する主要因は
14 M3 であり、モリネートの硫黄の酸化がこの反応に必須であることが示唆された。
15 また、この阻害作用は、ステロイド産生経路におけるプロゲステロン合成前の段
16 階で生じることが示され、モリネート投与によって生じた雄ラットの生殖障害に
17 関連すると考えられた。(参照 8、15)

(農薬抄録：452～460 頁)

③ ライディッヒ細胞における作用機序 (*in vitro*)

21 モリネート及び代謝物が、ラットのライディッヒ細胞におけるステロイドホル
22 モン産生に及ぼす影響について検討するため、SD ラット (一群雄 4 匹) の精巣
23 から単離して培養したライディッヒ細胞にモリネート、M3 及び M5 を添加する
24 試験が実施された。

25 ライディッヒ細胞培養液へのモリネート及び M3 の添加により、TES 産生が低
26 下した。その程度は、M3 の方が顕著であった。さらに、TES の前駆体である種々
27 のステロイドを添加し、TES 産生量をステロイド添加の有無によって比較すると、
28 プレグネノロン、プロゲステロン、17OHP 及びアンドロステンジオンの添加で
29 は増加したが、22-ヒドロキシコレステロール添加ではわずかに増加し、オレイ
30 ン酸コレステロールの添加では増加しなかった。

31 また、ライディッヒ細胞培養液に、モリネート、M3 及び M5 を添加し、コレ
32 ステロールエステラーゼ (CholE) 活性を測定した結果、モリネート添加ではわ
33 ずかな阻害であったが、M3 及び M5 添加では顕著に阻害された。

34 以上より、モリネート及び M3 による TES 合成阻害はプロゲステロン産生の
35 前の段階であることが示され、その主要因は、M3 (及び M5) によるライディッ
36 ヒ細胞の CholE 活性阻害に起因することが示唆された。(参照 8、15)

³ Chol は血漿中のみ測定。

(農薬抄録：461～468 頁)

④ 精巣及び精子形態への影響

モリネートをラットに投与した際にみられた精子異常の主要因を調べる目的で、SD ラット（一群雄 3～5 匹）に、コーン油に溶解したモリネート（40 及び 140 mg/kg 体重）、M3（10 及び 20 mg/kg 体重）、4-M1 及び M6（それぞれ 10 mg/kg 体重）を注入した浸透ミニポンプを埋没させ、7 日間供給する試験が実施された。

モリネート及び M3 投与により、精子の脱離頭部、中片部異常及び尾部異常が高い割合で認められた。4-M1 及び M6 投与では影響はみられなかった。（参照 8、15）

(農薬抄録：469～471 頁)

⑤ 精巣エステラーゼ活性及び TES に及ぼす影響

モリネートを 40 mg/kg 体重またはそれ以上の用量で経口投与すると、血漿及び精巣内 TES 濃度のいずれもが減少した [14. (7)①及び(8)②]。本試験では、より低用量（6、12 及び 25 mg/kg 体重）のモリネート投与が精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣内 TES 濃度に及ぼす影響について検討された。

モリネート投与により、精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣内 TES 濃度のいずれもが、用量相関的に大幅に減少した。精巣エステラーゼの主な機能は、高比重リポタンパク質から Chol の加水分解によりステロイドを産生することである。本試験の結果から、モリネート投与によるライディッヒ細胞でのステロイド合成阻害は、精巣エステラーゼ活性阻害に関連していることが示唆された。（参照 8、15）

(農薬抄録：472～474 頁)

⑥ 精巣に及ぼす影響

SD ラットへのモリネート投与が精巣に及ぼす影響について検討するため、SD ラット（一群雄 20 匹）にモリネート（原体：0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）を最長 5 日間連続強制経口投与する試験が実施された。

検体投与群において、副腎束状帯脂肪空胞形成がみられた。血漿中の TES、プロゲステロン、LH 及び FSH ならびに精巣及び下垂体には、検体投与に関連する変化は認められなかった。（参照 8、15）

(農薬抄録：485～486 頁)

(9) 卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響（ラット）

モリネート投与による繁殖毒性の標的臓器を明らかにし、この作用の動物種間差の理由を説明する目的で、SD ラットに、コーン油に溶解したモリネートを雌（一群 5 匹）には 7 日間強制経口（原体：0、10、40、100 及び 150 mg/kg 体重

1 /日) 投与、雄 (一群 15 匹) には 35 日間強制経口 (原体 : 0、10、30 及び 60 mg/kg
2 体重/日) 投与し、ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響について検
3 討された。

4 雌では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎皮質及び卵巣間質細胞に脂質の
5 蓄積及び肥大が認められた。10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の副腎及び卵巣に
6 は形態学的変化は認められなかった。

7 雄では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣で精細管萎縮、壊死した精子の増
8 加、初期精子細胞の核変性、多核精子細胞体の形成及びセルトリ細胞の細胞質空
9 胞化が認められた。精巣上体では、精細管管腔中に成熟精子が認められず、多数
10 の円形及び多核精子細胞の存在が常に認められた。精子は、頭部と尾部が分離し
11 たものが多く、モリネート投与動物から採取した精子に特徴的な鏡検所見である
12 背面弯曲頭部の他に、頭部尾部結合部分近くの膜が破裂しマイクロフィラメントの
13 膜外突出が認められた。これらの所見は用量相関的に重篤化していた。

14 以上より、モリネートの標的臓器は卵巣、副腎及び精巣であり、毒性の機序は
15 ステロイド合成阻害であることが示唆された。ラットにおけるモリネートの毒性
16 は、Chol 代謝障害が原因であると推測された。非げっ歯類では Chol の生成に高
17 密度リポ蛋白が関与しないことから、低密度リポ蛋白から Chol を得ている動物
18 種 (ヒト等) においてはこの問題は起こらないと考えられた。(参照 8)

19
20 **(10) 雌の繁殖能に及ぼす影響作用の解明－卵巣に及ぼす影響 (ラット)** 追加提出さ
21 れた試験です。

22 **① 卵巣エステラーゼ活性に及ぼす影響**

23 モリネートが卵巣エステラーゼ活性に及ぼす影響を検討するため、SD ラット
24 (反復投与試験 : 一群雌 3 匹、単回投与試験 : 一群雌 10 匹) にモリネートを反
25 復強制経口 (原体 : 0、10、40、100 及び 150 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投
26 与または単回強制経口 (原体 : 0 及び 40 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与す
27 る試験が実施された。

28 検体投与された全動物で卵巣エステラーゼ活性が阻害され、投与量に応じて、
29 対照群の 25～51%まで阻害された。モリネート投与により、ラットの精巣エス
30 テラーゼ活性が阻害されたのと同様、雌の卵巣エステラーゼ活性も阻害されたこ
31 とから、モリネート投与によるラットの卵巣への影響は、精巣でみられた機構と
32 同様、利用可能な Chol が減少し、ステロイド産生が抑制されることによって生
33 じる可能性が考えられた。(参照 8、15)

34 (農薬抄録 : 475～477 頁)

35 36 **② 卵巣間質細胞に及ぼす影響 (ラット)**

37 **a. 妊娠ラット**

38 妊娠及び授乳期間中の SD ラットへのモリネート投与が、卵巣間質細胞に及ぼ

1 す影響について検討するため、SD ラット（一群雌 5 匹）の妊娠 7～20 日（I 群
2 とする）または妊娠 7 日～分娩後 28 日（出産日は除く、II 群とする）にモリネ
3 ートを強制経口（原体：0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する試
4 験が実施された。

5 I 群の検体投与群では、副腎皮質脂肪空胞形成が認められた。また、統計学的
6 有意差はないが、2 例で卵巣間質細胞においても脂肪空胞形成が認められた。副
7 腎皮質の変化は、皮質三層で同様の影響がみられ、これらの細胞は肥大し、その
8 結果、類洞が消失していた。また、無数の空胞の存在により、細胞質は泡沫状を
9 呈していた。

10 II 群の検体投与群では、1 例死亡（死因不明）、児動物の生存率減少、副腎皮
11 質及び卵巣間質細胞脂肪空胞形成が認められた。脂肪空胞形成により、卵巣間質
12 細胞は肥大していた。卵胞及び黄体の発達は正常範囲内と考えられ、脂質量の増
13 加は認められなかった。

14 いずれの群においても、血漿中エストラジオール及びプロゲステロン値には、
15 検体投与の影響はみられなかった。（参照 8、15）

16 （農薬抄録：478～481 頁）

17 **b. 非妊娠ラット**

19 非妊娠 SD ラットへのモリネート投与が、卵巣間質細胞に及ぼす影響について
20 検討するため、SD ラット（一群雌 8 匹）にモリネート（原体：0 及び 30 mg/kg
21 体重/日、溶媒：コーン油）を 28 日間連続強制経口投与する試験が実施された。

22 検体投与群において、体重増加抑制、副腎皮質及び卵巣間質細胞脂肪空胞形成
23 が認められた。副腎皮質及び卵巣間質細胞における変化は、妊娠ラットにおける
24 試験 [14. (10)② a.] と同様の変化であった。血漿中エストラジオール及びプロ
25 ゲステロン値には、検体投与の影響はみられなかった。（参照 8、15）

26 （農薬抄録：482～484 頁）

27
28 以上、[14. (7)～(10)] の結果から、モリネート投与によって雄ラットの受精
29 能力に軽度な低下がもたらされることが示唆され、精子の形態異常と受精能力の
30 低下との間に関連性がある可能性が示された。

31 精子の形態異常の主な原因は M3 と考えられた。M3 はラットに対して CholE
32 活性阻害を引き起こし、ステロイド生成を阻害することが強く示唆され、このこ
33 とがライディッヒ細胞におけるステロイドホルモン産生に影響していると考え
34 られた。ただし、雄ラットにモリネートを 30 mg/kg 体重/日で 5 日間連続経口投
35 与しても、精巣の病理組織または血漿ホルモン値（TES、プロゲステロン、LH
36 及び FSH）に対する影響はみられなかった。

37 卵巣においても、精巣と同じく CholE 活性阻害が確認されたことから、雌ラ
38 ットで認められた卵巣卵胞膜または間質細胞空胞化及び肥大についても、ステロ

1 イド生成の抑制を介して生じた可能性があると考えられた。ただし、モリネート
2 を 30 mg/kg 体重/日で妊娠または非妊娠ラットに投与しても、血中エストラジオ
3 ール及びプロゲステロン値に対する影響はみられなかった。

4 また、マウス、ウサギ、イヌ及びサルを用いた試験ならびにヒトに対する暴露
5 試験及びモリネート製造工程に携わる人についての疫学的試験が報告されてお
6 り、モリネートの雄動物への繁殖障害の可能性について検討された結果、マウス
7 では、ラットと同様の影響がみられたものの、ラットと比べてはるかに高い投与
8 量群に認められた。イヌ及びサルでは、精子検査のパラメーターにモリネート投
9 与の影響は認められなかった。ウサギにおいても、雄の繁殖能への影響は認めら
10 れなかった。さらに、モリネートの製造及び包装工場の全従業員を対象に疫学的
11 調査が実施された結果、職業上暴露された男性の生殖能にモリネート投与の影響
12 は認められないという結論が得られた。加えて、ラットではモリネートの硫黄酸
13 化物である M3 は主要代謝物であるが、ヒトにおいては、[14. (2)] にもあると
14 おり、モリネートの硫黄の酸化は代謝経路として重要ではなく(全代謝の 1~5%
15 であることが報告されている)、重要なのは 4-M1 への代謝であることから、
16 硫黄の酸化以外の経路でモリネートを代謝する動物種(ウサギ、サル及びヒト)
17 に対しては、モリネートは繁殖能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

18 これらの結果から、モリネートが雄の繁殖能に及ぼす悪影響はげっ歯類に限定
19 され、ヒトを含む他の動物種には現れないと考えられた。

20

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「モリネート」の食品健康影響評価を実施した。

3 14C で標識したモリネートを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに投与され
4 たモリネートは、主に尿中（69.2～82.7%TAR）を介して速やかに排泄されたが、
5 体内では主に血液中に分布し、その大部分が血球画分に結合していることが示唆さ
6 れた。吸収率は 70%以上と考えられた。尿中の主要代謝物は M6、M10 及び
7 3-M14+4-M14 であった。糞中の主要成分は親化合物、3-M1+4-M1、M6 及び M10
8 であった。主要代謝経路は、硫黄の酸化による M3 の生成、M3 の加水分解または
9 グルタチオン抱合による M10 の生成、ヘキサメチレンイミン環の 3 位あるいは 4
10 位での水酸化に続くグルクロニド抱合と考えられた。

11 14C で標識したモリネートを用い、水稻における植物体内運命試験が実施された
12 結果、主要代謝物は M6、4-M7 及び M15 であった。主要代謝経路は、環状構造の
13 ヒドロキシル化と続くグルコース抱合、硫黄の酸化による M3 及び M5 の生成なら
14 びに S-エチル基の酸化による M15 の生成であると考えられた。

15 水稻を用いて、モリネートを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。
16 玄米ではすべての試験で定量限界未満であり、稲わらにおける最高値は最終散布
17 87 日後における 0.060 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は
18 0.488 mg/kg であった。

19 各種毒性試験結果から、モリネート投与による影響は、主に神経系（脱髄、変性
20 等）、卵巣（卵胞膜または間質細胞空胞化等）及び精巣（精子数減少、異常精子等）
21 に認められた。催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

22 なお、モリネート投与により ChE 活性に対する阻害作用が認められ、供試動物
23 に対する種々の神経毒性症状の発現に関与していることが示唆された。また、生殖
24 器における精巣萎縮、精巣間細胞腺腫、西川専門委員修文卵巣卵胞膜または間質細
25 胞空胞化等の発現が繁殖能に影響を及ぼしていることが示唆された。**繁殖能への影
26 響の主要因は M3 と考えられた。しかし、マウス、ウサギ、イヌ及びサルを用いた
27 試験ならびにヒトに対する試験では、マウスでのみ、ラットよりはるかに高い投与
28 量で同様の影響がみられたものの、他の動物及びヒトでは、雄の繁殖能への影響は
29 認められず、モリネートが雄の繁殖能に及ぼす悪影響はげっ歯類に限定されるもの
30 と考えられた。**

31 【事務局より】繁殖能への影響についての文案を示しています。「14.その他の試
32 験」のまとめと併せ、記載内容のご検討をお願いいたします。

33 発がん性試験において、ラットの雄で腎皮質尿細管細胞腺腫及び精巣間細胞腺腫
34 の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値の設
35 定は可能であると考えられた。

36 発生毒性試験において、ラットで外表、内臓及び骨格変異の増加、ウサギで統計
37 学的有意差のない骨格変異の増加が認められたが、いずれも奇形の増加は認められ
38 なかった。これらのことから、モリネートに催奇形性はないと考えられた。

1 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をモリネート（親化合物のみ）と
 2 設定した。
 3 評価に用いた各試験の無毒性量等は表 22 に示されている。
 4 各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試
 5 験①の 0.21 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん
 6 性併合試験②では、雄の最低用量（0.3 mg/kg 体重/日）で用量相関性を示す大腿筋
 7 の萎縮及び衛星外套細胞過形成が認められたため、雄では無毒性量が設定できな
 8 かった。この骨格筋及び関連が示唆される坐骨神経の変性及び脱髄の所見は、雌の最
 9 小毒性量に認められている。この所見は、雌の最小毒性量でも認められており、さ
 10 らに、この所見との関連が示唆される坐骨神経の変性及び脱髄が雌雄ともに低用量
 11 で認められている。このように組織学的変化を伴う神経系への影響は、本剤の長期
 12 間投与により共通して認められる所見であり、重篤な毒性影響であると考えられる。
 13 したがって、一日摂取許容量（ADI）の設定には、これらの所見が最も低い用量で
 14 認められた、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の雌で得られた
 15 無毒性量 0.4 mg/kg 体重/日を根拠とした。また、雄で無毒性量が得られなかったも
 16 のの、雄の最小毒性量では神経の変化ではなく、大腿筋の萎縮及び外套細胞過形成
 17 のみが認められたことから、ことを考慮して安全係数を 200 とすることが妥当であ
 18 ると考えられた。 吉田専門委員修文
 19

【吉田専門委員より】
 どうして安全係数が 200 であるのか、その根拠の設定が不明瞭であると思います。最低毒
 性量での変化が神経ではなく、骨格筋であることから、大きな値を追加でかける必要はない
 のではという考えで書き直しましたが、幹事会で検討していただきたいと思います。

【西川専門委員より】修文案
 …したがって、一日摂取許容量（ADI）の設定には、これらの所見が最も低い用量で認め
 られた、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の雄で得られた**最小毒性量 0.3**
mg/kg 体重/日を根拠とし、雄で無毒性量が得られなかったことを考慮して**安全係数を 1,000**
【この数値の妥当性についての議論が必要。】とすることが妥当であると考えられた。
 食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②で
 得られた雄の**最小毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日**を根拠として、**安全係数 1,000** で除した
0.0003 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

20
 21 食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併
 22 合試験②で得られた雌の無毒性量である 0.4 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数
 23 200 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

24

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

1

2 <参考：ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①を根拠とした場合>

ADI	0.0021 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.21 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

3

4 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認す
5 ることとする。

6

1

表 22 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、35、70、140	雄：35 雌：35 雌雄：体重増加抑制等	雄：35 雌：35 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、8、16、32	雄：8 雌：8 雄：体重増加抑制 雌：卵巣間質細胞泡沫空胞形成 等	雄：8 雌：8 雄：体重増加抑制 雌：卵巣間質細胞泡沫空胞形成 等
	90 日間 亜急性 毒性試験③	0、450、900、1,800 ppm 雄：0、32.9、68.7、163 雌：0、39.9、81.2、195	雄：32.9 雌：39.9 雄：体重増加抑制、精巣萎縮等 雌：体重増加抑制等	雄：32.9 雌：39.9 雄：体重増加抑制、精巣萎縮等 雌：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、150、450 ppm 雄：0、4.0、11.7、35.5 雌：0、4.5、13.9、41.0	雄：35.5 雌：41.0 (神経毒性は認められない)	雄：11.7 雌：4.5 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、5、50、100、200 ppm 雄：0、0.21、1.97、3.90、7.90 雌：0、0.25、2.55、5.13、10.5	雄：0.21 雌：0.25 雄：精細管萎縮等 雌：骨格筋の筋線維変性等 (雄で精巣間細胞腺腫増加)	雄：0.21 雌：0.25 雄：精細管萎縮等 雌：骨格筋の筋線維変性等 (雄で精巣間細胞腺腫増加)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、7、40、300、(600) ppm 雄：0、0.3、1.8、13、(29) 雌：0、0.4、2.0、15、(35)	雄：— 雌：0.4 雌雄：大腿筋の萎縮及び衛星外 套細胞過形成等 (雄で腎皮質尿細管細胞腫増加)	雄：— 雌：0.4 雌雄：大腿筋の萎縮及び衛星外 套細胞過形成等 (雄で腎皮質尿細管細胞腫増加)
	2 世代 繁殖試験①	0、6、50、450 ppm P 雌：0、0.44、3.7、32 F ₁ 雌：0、0.44、3.7、35	親動物 P 雌：0.44 F ₁ 雌：0.44 児動物及び繁殖能 P 雌：3.7 F ₁ 雌：3.7 親動物：卵胞膜細胞肥大等 児動物：哺育 0 及び 4 日の生存 児数減少等	親動物 P 雌：0.44 F ₁ 雌：0.44 児動物及び繁殖能 P 雌：3.7 F ₁ 雌：3.7 親動物：卵胞膜細胞肥大等 児動物：哺育 0 及び 4 日の生存 児数減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2 世代 繁殖試験②	雄：0、5、10、15 ppm 雌：0、20、50、300 ppm ----- P 雄：0、0.4、0.8、1.3 P 雌：0、1.9、4.7、28.8 F ₁ 雄：0、0.5、1.1、1.6 F ₁ 雌：0、2.2、5.6、34.5	親動物 P 雄：0.4 P 雌：1.9 F ₁ 雄：0.5 F ₁ 雌：2.2 児動物 P 雄：0.4 P 雌：4.7 F ₁ 雄：0.5 F ₁ 雌：5.6 繁殖能 P 雄：0.8 P 雌：4.7 F ₁ 雄：1.1 F ₁ 雌：5.6 親動物 雄：異常精子数増加等 雌：副腎束状帯のび慢性微細 脂肪変性等 児動物 雄：脾及び精巣絶対及び比重量低下 雌：生存児数減少等	親動物 P 雄：0.4 P 雌：1.9 F ₁ 雄：0.5 F ₁ 雌：2.2 児動物 P 雄：0.4 P 雌：4.7 F ₁ 雄：0.5 F ₁ 雌：5.6 繁殖能 P 雄：0.8 P 雌：4.7 F ₁ 雄：1.1 F ₁ 雌：5.6 親動物 雄：異常精子数増加等 雌：副腎束状帯のび慢性微細 脂肪変性等 児動物 雄：脾及び精巣絶対及び比重量低下 雌：生存児数減少等
	発生毒性 試験	0、2.2、35、140	母動物及び胎児：35 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 胎児：正常胎児数減少等	母動物及び胎児：35 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 胎児：正常胎児数減少等
	発達神経 毒性試験	0、20、75、300 ppm ----- (妊娠期間)0、1.8、6.9、26.1 (哺育期間)0、2.7、10.0、36.1	母動物及び児動物：6.9 母動物：体重及び摂餌量低下等 児動物：驚愕時振幅の低下等	母動物及び児動物：6.9 母動物：体重及び摂餌量低下等 児動物：驚愕時振幅の低下等
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、450、900、1,800 ppm ----- 雄：0、72.8、156、241 雌：0、65.6、122、252	雄：156 雌：122 雄：精巣萎縮等 雌：肝及び脳比重量増加等	雄：156 雌：122 雄：精巣萎縮等 雌：肝及び脳比重量増加等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、10、100、1,000、2,000 ppm ----- 雄：0、1.0、10.4、105、200 雌：0、1.3、13.9、133、249	雄：1.0 雌：13.9 雄：精巣の変性 雌：坐骨神経の脱髄等 (発がん性は認められない)	雄：1.0 雌：13.9 雄：精巣の変性 雌：坐骨神経の脱髄等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、20、200	母動物及び胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の不完全骨化等	母動物及び胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の不完全骨化等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、450、900、1,800 ppm 雌雄：0、15、30、60	雄：30 雌：30 雌雄：BUN 増加等	雄：30 雌：30 雌雄：BUN 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、10、50、100	雄：1 雌：1 雌雄：脾ヘモジデリン沈着等	雄：1 雌：1 雌雄：脾ヘモジデリン沈着等
ADI			NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.0021	NOAEL：0.4 SF：200 ADI：0.002
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性 併合試験①	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性 併合試験②

- 1 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量
2 1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
3 -：無毒性量は設定できなかった。

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称	化学名
M1 ¹⁾	ヒドロキシモリネート	<i>S</i> -ethyl hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M2 ¹⁾	オキシモリネート 又は ケトモリネート	<i>S</i> -ethyl hexahydro-oxo-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M3	モリネートスルホキシド	1-[(ethylsulfinyl)carbonyl]-hexahydro-1 <i>H</i> -azepine
M5	モリネートスルホン	1-[(ethylsulfonyl)carbonyl]-hexahydro-1 <i>H</i> -azepine
M6	ヘキサメチレンイミン	Hexamethyleneimine
M7 ¹⁾	ヒドロキシヘキサメチレン イミン	Hydroxyl hexamethyleneimine
M8 ¹⁾	4-ケトヘキサメチレンイミン	4-ketohexamethyleneimine
M10	モリネート メルカプツール酸	<i>S</i> -(hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbonyl) -N-acethyl cysteine
M11 ²⁾	ヒドロキシモリネート メルカプツール酸	<i>S</i> -(hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbonyl) -N-acethyl cysteine
M14 ³⁾	ヒドロキシモリネート グルクロニド	Hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioethane glucuronide
M15	モリネート酸	<i>S</i> -carboxymethyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbthioate
M16	モリネートアルコール	<i>S</i> -2-hydroxyethyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M20	メチルモリネート または <i>S</i> -メチルモリネート	<i>S</i> -methyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate

2 1) : 2-, 3-, 4-位の位置異性体が存在する。 2) : 4-位の位置異性体が存在する。 3) : 3-, 4-位の位置異性体が存在
3 する。

4 注) 各代謝物の位置異性体については、本文中では置換基の位置を「2-M1」(2位)、「2-M1+3-M1」(2位及び3位)
5 のように記した。

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
17OHP	17 α -ヒドロキシプロゲステロン
ACh	アセチルコリン
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CholE	コレステロールエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LH	黄体形成ホルモン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TES	テストステロン

T _{max}	最高濃度到達時間
TMP	2,2,4-トリメチルペンタン
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

1

1 <別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				モリネート			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地) (玄米) 1971年度	3,200	1	104	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	4,000 4,800	2	124	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
水稻 (露地) (玄米) 1973年度	3,200	1	58	<0.01	<0.01		
		1	95	<0.01	<0.01		
水稻 (露地) (稲わら) 1973年度	3,200	1	58	<0.01	<0.01		
		1	95	0.014	0.013		
水稻 (露地) (玄米) 1975年度	3,200	1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		2	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		2	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稻 (露地) (稲わら) 1975年度	3,200	1	89	<0.001	<0.001	0.006	0.006
		2	89	<0.001	<0.001	<0.004	<0.004
		1	87	0.007	0.007	0.034	0.032
		2	87	0.039	0.038	0.060	0.058

・使用方法は散布とし、8%粒剤が用いられた。

2
3
4
5

1 <参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyouyou.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会会合資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 8 農薬抄録モリネート（除草剤）：協友アグリ株式会社、2009年、一部公表予定
- 9 食品健康影響評価について
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-butachlor-191012.pdf>)
- 10 モリネートの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 11 第211回食品安全委員会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai211/index.html>)
- 12 第10回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai10/index.html)
- 13 モリネート 要求事項に対する回答資料：協友アグリ株式会社、2008年、未公表
- 14 第28回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai28/index.html)
- 15 第56回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai56/index.html)

2

3