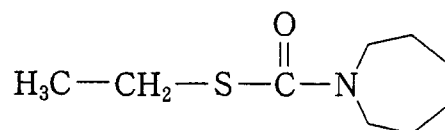


## モリネート

1. 品目名：モリネート (molinate)
2. 用途：除草剤 (チオカーバメート系)
3. 構造式



## 4. 吸収・分布・代謝・排泄

## (1) 動物体内における代謝

SD ラットを用いた経口 (10 mg/kg) 投与による試験において、投与後 96 時間までに投与量の 69~74 % 超が尿中に、5~8 % が糞中に排泄される。尿中の主要代謝物はスルホキンドを介して生成したメルカプツール酸化合物及びヘキサメチレンイミンであり、未変化体はほとんどない。尿中代謝物構成から推定される主要な代謝反応は硫黄の酸化であり、マウス、ラット及びイヌ間でほとんど同じと考えられる。投与 96 時間後における組織内濃度は血液 (血球)、肝等で血漿中に比べ高濃度である。

## (2) 植物体内における代謝

稲を用いた試験において、土壌処理 7 日後における茎葉部の主要残留物は、イソロイシン等のアミノ酸、乳酸等の有機酸、未変化体である。

## (3) その他

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

## (1) 単回投与試験

急性経口 LD<sub>50</sub> は、マウスで 522~795 mg/kg、ラットで 560~660 mg/kg と考えられる。

## (2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (10, 100, 1,000, 2,000 ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験において、2,000 ppm 投与群で運動失調、生存率の低下、摂餌

量低下，精巣比重量低下等が，1,000 ppm 以上の投与群で体重低下，赤血球数の低下，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下，坐骨神経の脱髄の増加，卵巣の卵胞膜・間質細胞の増殖等が，100 ppm 以上の投与群で精細管変性が認められる。本試験における無毒性量は 10 ppm (1.0 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

Wistar ラットを用いた混餌 (5, 50, 100, 200 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与/発がん性併合試験において，200 ppm 投与群で摂餌量低下等が，100 ppm 以上の投与群で網膜萎縮の発生率の増加が，50 ppm 以上の投与群で後肢筋麻痺，体重増加抑制，精巣重量低下，骨格筋線維変性等が認められる。200 ppm 投与群で精巣の良性間細胞腫の増加が認められるが，本腫瘍は加齢ラットに自然発生的に高率に発生することが知られており，発がん性を示唆するものではないと考えられる。本試験における無毒性量は 5 ppm (0.21 mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (7, 40, 300, 600 [サテライト群のみ] ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において，600 ppm 投与群で摂餌量低下，尿比重の低下等が，300 ppm 以上の投与群で体重低下，赤血球コリンエステラーゼ活性の低下，卵巣比重量増加，坐骨神経の変性・脱髄の増加，脊髄の好酸性小体の増加，卵巣の卵胞膜・間質細胞の空胞化・肥大等が，300 ppm 投与群で後肢の運動失調等が認められる。300 ppm 投与群の雄で腎細胞腫瘍について腺腫とがんの合計の増加が認められるが，がんについては対照群と有意差はない。本腫瘍に関して， $\alpha_{2u}$ -グロブリンとの関連を調べるために SD 雄ラットを用いた強制経口 (10, 50 mg/kg) 投与による 28 日間及び 90 日間亜急性毒性試験を行ったところ，モリネートが  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの増加を誘発することは認められない。しかし，細胞増殖試験及び腎の組織学的所見からは，モリネートは腎毒性を誘発し，腎毒性と細胞の再生により腎細胞腫瘍を起こす可能性を示している。また，変異原性試験の結果から遺伝毒性メカニズムによるものとは考えられない。これらの試験を併せ，ラットの反復投与/発がん性併合試験における無毒性量は 40 ppm (1.8mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (1, 10, 50, 100 mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において，50 mg/kg 以上の投与群で運動失調，麻痺，体重低下，赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下，脳の髄質局所の好酸性小体の増加等が，10 mg/kg 以上の投与群でヘマトクリット値の低下，肝比重量増加，尿比重の低下等が認められる。本試験における無毒性量は 1 mg/kg/day と考

えられる。

Wistar ラットを用いた強制経口 (25, 100, 350 mg/kg) 投与による 15 日間の急性神経毒性試験において、350 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、流涙、脊椎の弯曲、血球及び脳 ChE 活性のわずかな低下、精巢の矮小化、神経細胞の壊死、坐骨神経の微小神経線維の変性が認められる。本試験における無毒性量は 100 mg/kg/day と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (50, 150, 450 ppm) 投与による 13 週間の亜急性神経毒性試験において、450 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、握力低下、150 ppm 以上の投与群で脳及び血球コリンエステラーゼ活性の低下等が認められる。本試験における無毒性量は 50 ppm (4.0 mg/kg/day) と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (6, 50, 450 ppm) 投与 (雌のみ) による 2 世代繁殖試験において、450 ppm 投与群の  $F_0$  及び  $F_1$  親動物で副腎比重量増加、卵巢の卵胞膜細胞の肥大、着床数の低下、 $F_0$  親動物で体重低下、摂餌量低下、 $F_1$  及び  $F_2$  児動物で生存数の低下、体重増加抑制等が、50 ppm 以上の投与群の  $F_0$  親動物で腎比重量増加、 $F_1$  親動物で体重低下、摂餌量低下、脳重量低下等が認められる。本試験における無毒性量は 6 ppm (0.44 mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (5, 10, 15 ppm [雄], 20, 50, 300 ppm [雌]) 投与による 2 世代繁殖試験において、300 ppm 投与群の  $F_0$  及び  $F_1$  親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、 $F_1$  親動物で膈開口の遅延、50 ppm 以上の  $F_0$  及び  $F_1$  親動物の雌で卵巣間質細胞空胞化及び肥大、副腎束状帯のびまん性微細脂肪変性の増加等、15 ppm 投与群の  $F_0$  及び  $F_1$  親動物の雄で右精巢上体尾部の重量低下と精子の運動能力の低下及び異常形態の増加等が、300 ppm 投与群の  $F_1$  及び  $F_2$  児動物で体重増加抑制が認められる。また、300 ppm 投与群の雌と交配させた 15 ppm 投与群の  $F_0$  及び  $F_1$  親動物の雄で交配成功率低下、生存児数及び一腹児数の低下が認められる。

これらの試験を併せ、ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量は、雄で 10 ppm (0.75 mg/kg/day)、雌で 20 ppm (1.6 mg/kg/day) と考えられる。

なお、ラットの繁殖に及ぼす影響が認められたため、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける広範な試験が行われている。その結果、ラットにおけるモリネートの主要代謝物であるモリネートスルホキンドが中性コレステロールエステル加水分解酵素の活性を阻害し、精巢及び卵巢中のテストス

テロンとエストロゲンの生合成経路（高密度リポ蛋白からのコレステロールの移動）に障害が起こるために、雌では副腎皮質、卵巣間質細胞に脂質の蓄積と肥大がみられ、雄では精巣の萎縮、精子形成の異常が起こることが明らかにされた。げっ歯類以外の動物においては、テストステロン及びエストロゲンの生合成のためのコレステロールをコレステロールエステル加水分解酵素に依存していない低密度リポ蛋白から得ていることから、ラットで見られた繁殖障害がげっ歯類以外の動物に起こることはあり得ないと考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌（20, 75, 300 ppm）投与による発達神経毒性試験において、300 ppm 投与群の児動物で低体重、生後5日の生存率の低下、包皮の分離（雄）、膣開口の遅延（雌）、自発運動の低下、学習・記憶能力の低下、脳の重量低下等、75 ppm 以上の投与群の児動物で聴覚反応の低下が認められる。聴覚反応の低下については、20 ppm 投与群の23日令で見られているのみで、61日令では回復している。本試験における無毒性量は20 ppm（2.7 mg/kg/day）と考えられる。

#### （4）催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口（2.2, 35, 140 mg/kg）投与による催奇形性試験において、140 mg/kg 投与群で母動物の流産、体重低下、摂餌量低下、赤血球 ChE 活性の低下、胎児動物の死亡の増加、低体重、着床後消失数の増加、外表及び軟組織の変異の増加等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも35 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口（2, 20, 200 mg/kg）投与による催奇形性試験において、200 mg/kg 投与群で母動物の流産、体重増加抑制、肝比重量増加、胎児動物の胸骨分節の不完全骨化等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも20 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

#### （5）変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、Rec-assay、マウスリンパ腫培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。マウスリンパ腫培養細胞を用いた前進突然変異試験の結果は、S9 mix 存在下、陽性と認められるが、上記の試験成績等から生体内において変異原性が発現する可能性は低く、特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量 0.21 mg/kg/day  
 動物種 ラット  
 投与量/投与経路 5 ppm/混餌  
 試験期間 24ヵ間  
 試験の種類 反復投与/発がん性併合試験  
 安全係数 100  
 ADI 0.0021 mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比は、17.2%である。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	参考基準値	
		登録保留基準値 ppm	外国基準値 ppm
米(玄米)	0.1	0.1	0.1(米)

注) 米:アメリカ