

14. その他の毒性

(資料 毒-71)

(1) モリネート原体の雄ラットにおける受精能力の抑制

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

以上の結果から、本試験に用いたモリネートの雄ラットへの5.0 mg/kg/日の投与は受精能力に軽度な低下をもたらすことを示唆され、精子凝集と雄ラットの受精能力の低下との間に関連性がある可能性が明らかとなった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52)

(2) モリネートを用いた繁殖毒性試験の総合考察

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<総括的結論>

モリネートはヒトの生殖能に危害を及ぼさない。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-1)

(2-1) 雄マウスの生殖能に及ぼす影響試験

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

て、200 および 100 mg/kg/日群において雄の授胎率および雌の受胎率の有意な低下が認められた。無影響量は 20 mg/kg/日であった。上記の雄マウスの生殖能に対する影響は可逆的で、速やかに回復した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-2)

(2-2) 雄ウサギの生殖能に及ぼす影響試験

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-3)

(2-3) 雄ウサギの生殖能に及ぼす影響試験

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-4)

(2-4) 雄ウサギの生殖能に及ぼす影響試験(第2回)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

さらに、①全群においてデータの変動が大きい、②死亡により 200 mg/kg/日投与群の検査動物数が少ない、③投与前の生殖能のデータが不十分である等を考慮すると、本試験において雄ウサギの生殖能に対する検体の影響について適切な評価を行うことはできず、何らかの結論を導くことは不可能であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-5)

(2-5) 雄ウサギの生殖能に及ぼす影響試験(第3回)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：以上の結果から、本検体を強制経口投与した雄 New Zealand White 種ウサギの精液を人工授精して雄ウサギの生殖能に及ぼす影響を調べた試験において、本検体は 13 週間の最大耐量を超える投与量においても雄ウサギの生殖能に影響を与えないと結論した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-6)

(2-6) 雄ウサギの生殖能力及ぼす影響試験に関する考察

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

総括：独自の手法を用いて厳密な検討を行った結果、検体は雄ウサギの生殖能に対し何ら悪影響を示さなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-7)

(2-7) カニクイザルの精子形態評価試験

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：雄カニクイザルに最高 50/mg/kg/日の用量で 12 週間強制経口投与した場合に、
本検体は精子形態異常を誘発しないと判断される。

(資料 毒-52-8)

(2-8) モリネートに曝露した男性従業員の生殖能に関する疫学的評価

Group	Reproductive Ability
Group 1	Low
Group 2	Low
Group 3	Low
Group 4	Low

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：曝露量の再評価および種々の統計学的解析を用いて、試験データを詳細に再分析した結果、男性従業員の精子または血清中ホルモン濃度のパラメータへのモリ

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

ネット曝露の影響は認められなかった。また、従業員の妻の出産率および出産の季節性パターンに関する調査結果から、モリネットの影響は示唆されなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-52-9)

(2-9) モリネートに曝露した男性従業員の生殖能に関する疫学的評価
(要約および専門家コメント)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結論：「モリネートの曝露と精子パラメータ値、血清中ホルモン濃度または出産率との間に明らかな相関は認められない」とする報告書の結論に同意する

(資料 毒-53)

(3) 雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：以上の試験結果からモリネートは精巣内のテストステロン生合成・放出ないし精巣内の関連部位における作用を阻害することによって精子形成に影響を及ぼしていることが示された。モリネートは精巣ライディッヒ細胞によるテストステロン合成を阻害したが、
は阻害しなかった。
はライディッヒ細胞でエステラーゼ活性を阻害した。モリネートと
は精巣病変を引き起こしたが
は精巣病変を引き起こさなかった。

考 察：

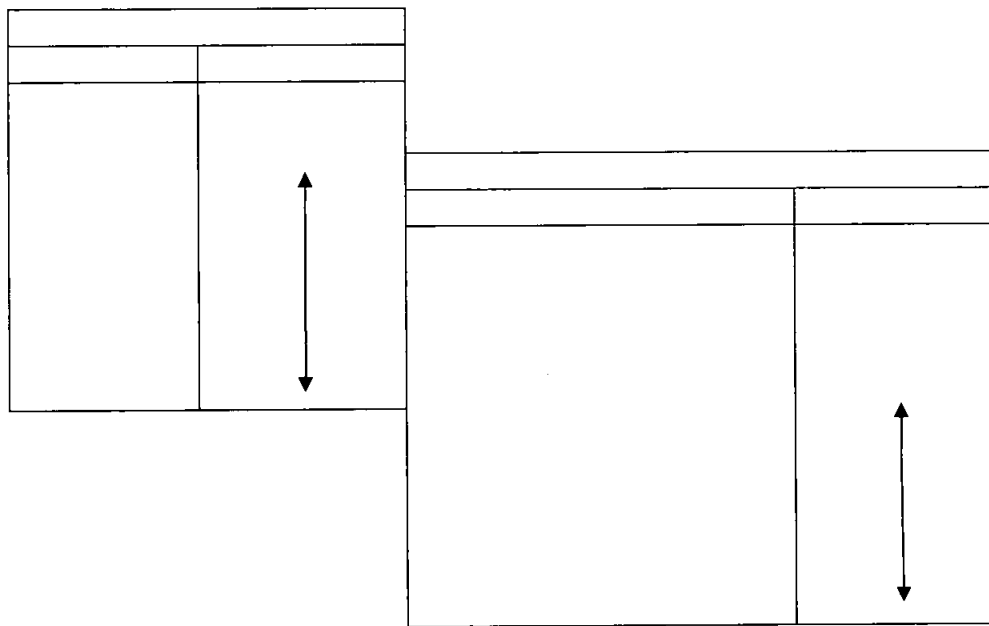
本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-54)

(4) ラット児動物を用いた飼料混入投与による膈開口評価試験



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結論および考察：以上の結果から、親動物への検体投与によって見られる児動物の膣開口の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る。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-55)

(5) ラットの卵巣、副腎および精巣に及ぼす形態学的影響

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結論:以上の結果、特に雌の副腎皮質および卵巢間質細胞に脂質の蓄積および肥大が、また雄では精巣萎縮および主としてⅧ期精細管の精子細胞の壊死が見られ、また精巣上体から採取した精子の頭部中片部結合部位に明白な異常が見られたことから、モリネートの標的臓器はこれらの3つの臓器であり、毒性の機作はステロイド合成阻害であることが示唆された。

(資料 毒-56)

(6) モリネートのげっ歯類繁殖毒性とヒトとの関連性：総括

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：モリネートによりげっ歯類に誘発された繁殖毒性は、げっ歯類の性ホルモンの生合成が高密度リポ蛋白由来のコレステロールの放出に依存している特異的な経路を経て生合成されるため、ヒトには無関係である。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

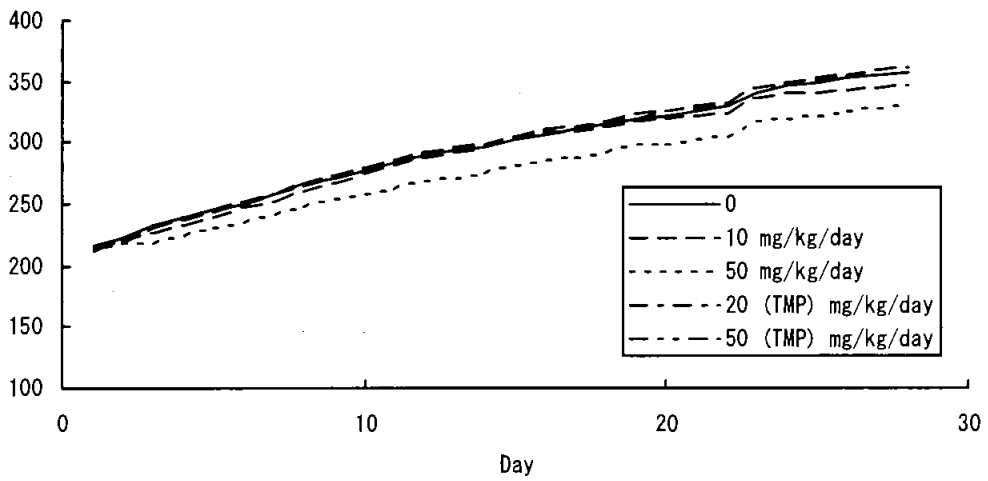
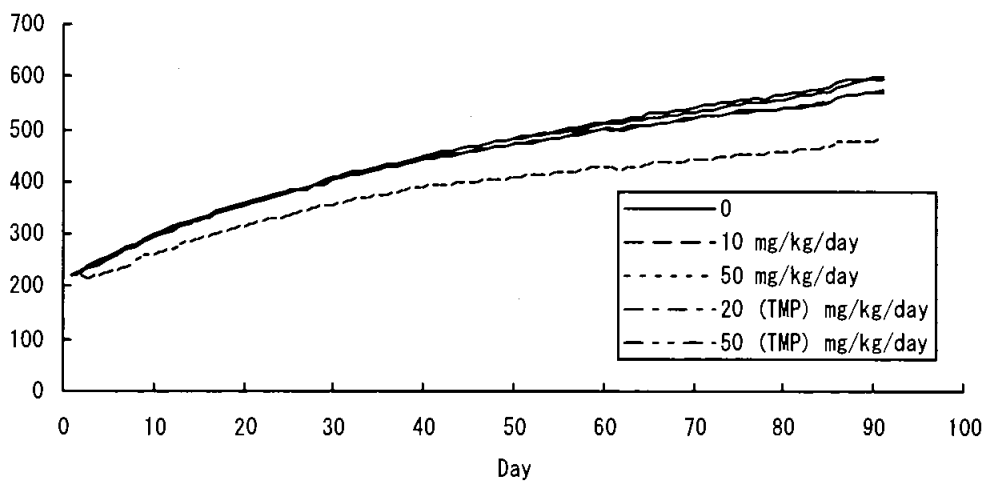


本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-57)

(7) モリネート原体の雄ラットの腎臓に関する試験

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結論：以上の結果、本剤の 50 または 10 mg/kg/day の 90 日または 28 日間の反復経口投与では、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン増加の誘導の形跡はみられなかった。しかしながら、本剤は、ネフロン近位尿細管曲部における細胞増殖を高めることより、雄ラット腎臓に対して細胞毒性を持っている。持続的な腎毒性と細胞再生が自然発生の突然変異の可能性を増大させ、腎臓腫瘍を発症する説を支持する。これらることより、本剤の腎臓への発がん性は、細胞毒性が生じる投与量に依存しており、それ以下の投与量では毒性がなく、発がん性がない。つまり、発がん性は非直線的な用量反応を示し、それ以下では発がん性が生じないといえる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-72)

(8) モリネートおよびモリネート代謝産物が *in vivo* ラットの血漿ならびに精巣間質液中のホルモン濃度に及ぼす影響

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

以上の結果から、モリネート投与後に生じるステロイド産生の阻害を誘発する主因の代

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-73)

(9) モリネートおよび代謝物のラットライディッヒ細胞における *in vitro*での作用機序

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

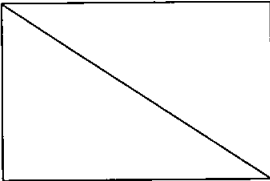
結論：ライディッチ細胞培養液へのモリネートおよび の添加
により、テストステロン産生量は低下した。ライディッチ細胞へのテストステロン前駆体ステロイドの補充は、テストステロン合成の阻害がプロゲステロン形成の前段階であることを立証した。コレステロール、22-ヒドロキシコレステロールおよびオレイン酸コレステロールを用いた試験では、ライディッチ細胞にこれらのステロイドが取り込まれにくいため、それほど決定的ではなかったが、モリネートおよび の両方が、コレステロールエステルの加水分解の阻害により、テストステロン産生を攪乱する可能性があることを示唆した。 は、*in vitro* で、この代謝物の標的であるコレステロールエステラーゼを阻害した一方で、モリネートはこの酵素を阻害しなかった。
以上の結果から、 が、モリネート投与後のラットのステロイド生成阻害の原因となる主要代謝物であることが強く示唆された。ステロイド生成の阻害は、ライディッチ細胞のコレステロールエステラーゼの阻害に起因していた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-74)

(10) モリネートおよびモリネート代謝物のラットにおける精巢および精子形態への影響

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：以上の結果、モリネートの 代謝物が、既にモリネート自身によっ
 て引き起こされると報告されたのと同様の量的および質的な異常を、ラット精
 子に引き起こすことが示され、雄の生殖毒性の原因が
 であるという仮説が
 裏付けられた。
 他の の代謝物質（ ）
 は、ラット精子異常を引き起こさず、ラット精子への毒性はなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-75)

(11) モリネート原体のラットにおける精巢エステラーゼ活性およびテストステロンに及ぼす影響

結論：血漿および精巣間質液の両テストステロン値の減少ならびに精巣エステラーゼ活性の低下はこれまでもモリネートの投与後に認められているが、本試験はこれまでの試験に比較して、より低い投与量に試験範囲を広げたものである。本試験で得られたデータは、精巣エステラーゼ活性の減少が、精巣内および循環性テストステロン値の減少と並行することを示した。精巣エステラーゼの主たる機能は高比重リポタンパク質からコレステロールの加水分解によりステロイドを産生することであり、これらのデータは、本検体によりエステラーゼ活性が阻害されるためにライディッチ細胞のコレステロールが欠乏し、その結果、

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

精巢におけるステロイドの産生が減少するという仮説を強く支持するものである。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-76)

(12) モリネート原体のラットにおける卵巣エステラーゼ活性に及ぼす影響

結 論：本検体はラットの精巣においてエステラーゼ活性を阻害することが報告されている。この酵素の機能の1つとして、ラットの精巣におけるステロイド産生時にコレステロールを供給することがあげられ、この酵素のコレステロール・エステラーゼ活性の阻害が、モリネートを投与した雄ラットで認められる生殖機能の乱れにおけるきわめて重要な現象であると考えられている。

本試験で得られたデータは、本検体が同じ酵素をラット卵巣で阻害することを示しており、ラットにおける本検体投与による卵巣への影響は、精巣における

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

と同様な機構、すなわち利用可能なコレステロールが減少することによるステロイド産生の抑制を介して生じる可能性があるという結論に達した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-77)

(13) モリネート原体の妊娠ラットの卵巣における間細胞肥大研究のためのモデルシステムの開発

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-78)

(14) モリネート原体の非妊娠ラットの卵巣における間細胞肥大研究のためのモデルシステムの開発

結 論：未交配雌ラットに本検体を 30 mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与した結果、副腎皮質および卵巣において脂肪空胞の形成が増加した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-79)

(15) モリネート原体のラットにおける精巣変化を研究するためのモデルシステムの開発

(資料 毒-80)

(16) モリネートの繁殖能への影響に関する体系的考察

試験機関：協友アグリ株式会社

報告書作成年：2010年

ラットにおける繁殖毒性試験では、モリネート投与によって生存して誕生した児動物の比率（産児数）の低下、雄の繁殖能への影響、および雌の卵巣における病理組織学的変化が認められた（毒-35, 36, 37, 38, 39）。これらの影響の発現メカニズムおよび種差に関して多数の毒性および代謝試験が実施され（毒-52-1~9, 毒-53~55, 毒-72~79, 代-6~7, 代-21~23）、考察が行われた（毒-52 および-56）。これらに基づき、以下に、モリネートの繁殖能への影響に関する体系的な考察を行う。

1. ラットにおける産児数の低下および雄の繁殖能への影響

1) 発現メカニズム

ラットにおける産児数低下に関して検討したところ、雄ラットにモリネートを投与し、非投与の雌ラットとの間で交配を行なった場合に産児数の低下がみられ、さらに投与された雄を非投与の雌と1週間ずつ、計10週間同居させて交配した場合、モリネート投与の妊娠状況への影響は雄ラットへの投与後4ないし5週目にみられ、精子形成における精子細胞の段階に影響があることが示された。これらの結果から、ラットの繁殖毒性試験における産児数低下の原因は雄にあると判断された（毒-52）。

雄ラットの繁殖能への影響に関して検討した結果、モリネート投与によって雄ラットの受精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低下との間に関連性がある可能性が示された（毒-71）。精子の形態異常は、セルトリ細胞からの精子の放出（精子とセルトリ細胞との最後の接点である精子中片部の膜での解離）の遅延によって精子中片部の膜に破断が生じる精子損傷と推察され、高い用量では中片部が折れて頭部と尾部の分離が認められ（毒-56）、その原因が
であることが明らかとなった（毒-74）。

は、ラットにおいて
によって
て中間体として生成することが示唆されており（代-7 および 22）、ラット精巣のライディッヒ細胞中に存在し、コレステロール前駆体からステロイドホルモン（テストステロン）への生合成経路に関与するコレステロールエステラーゼの活性阻害を引き起こすことが証明されている（毒-56）。したがって、このステロイド生成の阻害が、ライディッヒ細胞におけるステロイドホルモン（テストステロン）産生に影響していると考えられた（毒-53, 55, 72, 73, 74, 75）。精巣のテストステロンは、セルトリ細胞から精子を放出させるのに必要であることが知られているが、精巣ではテストステロン生成に必要なコレステロールは貯蔵されず、外部から供給されるコレステロール前駆体を用いてコレステロールエステ

ラーゼによって生合成されるので、モリネートの投与により生成した

によってコレステロールエステラーゼの活性が阻害されると必要量のテストステロンが不足し、セルトリ細胞からの精子の放出の遅延が引き起こされ、その結果として精子の形態異常が生じると考えられる（毒-56）。

ただし、モリネートを雄ラットに 30 mg/kg/day の用量で 5 日間経口投与しても、回復期間をおいた結果、精巢の病理組織または血漿ホルモン値（テストステロン、プロゲステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン）に対する影響はみられなかった（毒-79）。

2) 種差

ラット以外のマウス（毒-52-1）、ウサギ（毒-52-2～5）、イヌ（毒-28）およびサル（毒-52-7）を用いた動物試験、ならびにヒトに対する被爆試験およびモリネート製造工程に携わる男性従業員についての疫学的試験を実施し（毒-52-8および9）、モリネートの雄動物への繁殖毒性の可能性について検討した。

精子の形態異常はラットおよびマウスのげっ歯類に限って認められ、ラットが最も感受性が高かった（毒-56）。マウスでは、雄のみにモリネートを投与する繁殖毒性試験を実施したところ、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用量群に認められた。イヌでは、非常に強い毒性を示す用量でも精子検査のパラメーターにモリネート投与の影響は認められないと結論された。ウサギについてもモリネート投与による雄の繁殖性への影響を評価したが、影響は認められなかった。モリネートを投与したサルの精子検査においても、精子検査のパラメーターに投与による悪影響はみられなかった。さらに、ヒトへの影響について、モリネートの製造および包装工場の男性従業員を対象に精子パラメーターを評価し、疫学的調査を実施した結果、精子パラメーターおよび繁殖能に悪影響は認められなかった。これらの結果から、モリネートが雄の繁殖性に及ぼす悪影響はげっ歯類に限定されるものであることが示された（毒-52および56）。

モリネートの種々の哺乳動物における代謝を調べたところ、

2. 雌の卵巣における病理組織学的変化

繁殖毒性試験においてラットの卵巣に卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大が観察されたことから卵巣毒性発生メカニズムの検討を行なった。その結果、精巢と同じくエステラーゼ活性の阻害が卵巣でも確認されたことから、モリネート投与によるラットの卵巣への影響も、ステロ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（毒-76）。ただし、30

mg/kg/day の用量で妊娠あるいは非妊娠雌ラットに投与しても血中のエストラジオールおよびプロゲステロン値にモリネート投与の影響はみられなかった（毒-77 および 78）。

3. げっ歯類の繁殖毒性のヒトとの関連性

げっ歯類におけるエストロゲン/テストステロンの生合成経路は、高密度リポ蛋白（HDL : high density lipoprotein）からのコレステロールの移動によって開始する（図1）（

）ことが知られているが、この経路の鍵となる酵素はコレステロールエステラーゼであり、この酵素活性は

により阻害される（）。一方、げっ歯類以外の哺乳動物におけるテストステロンおよびエストロゲンの生合成のためのコレステロールの主要な供給源は低密度リポ蛋白（LDL : low density lipoprotein）であり、この生成経路は

によって阻害されない（図2）。したがって、モリネートによって非げっ歯類の動物種においてステロイド生合成が阻害されることはなく、その繁殖能に影響を及ぼさないと考えられる（毒-56）。以上により、モリネートによってげっ歯類に誘発された繁殖毒性は、性ホルモンが HDL 由来のコレステロールの放出に依存するげっ歯類に特異的な経路を経て生合成されることによる、げっ歯類に限定的な影響であると結論された。さらに、ヒトにおいてはげっ歯類における繁殖毒性の原因物質である

図1 げっ歯類における細胞内
コレステロール供給経路

図2 非げっ歯類における細胞内
コレステロール供給経路

15. 製剤の毒性

(資料 毒-58)

(1) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成] モリネート 8.0% ()

鋳物質微粉等 92.0% ()

100%

試験動物：SD系ラット(5週齢)、1群雄雌各10匹

開始時体重範囲 雄：110~127 g、雌：99~115 g

試験期間：14日間観察

方 法：検体を5%アラビアゴム液で10%懸濁液に調製し、17~18時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

試験項目：一般状態および死亡の有無を14日間観察し、LD₅₀値を算出した。体重は投与前、投与後1、3、7および14日目に測定した。観察期間終了時の生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：次表に示した。

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	投与直後 1時間	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

雌雄共に投与直後に自発運動の低下がみられた1時間以内に回復した。また、肉眼的病理検査でも異常所見はみられなかった。

(資料 毒-59)

(2) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)の Maus における急性経口毒性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成]	モリネート	8.0%	()
	鉍物質微粉等	92.0%	()
			100%

試験動物：ddy系 Maus (5週齢)、1群雄雌各10匹

開始時体重範囲 雄：21.6~24.3 g、雌：19.6~22.5 g

試験期間：14日間観察

方 法：検体を5%アラビアゴム液で10%懸濁液に調製し、17~18時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

試験項目：一般状態および死亡の有無を14日間観察し、LD₅₀値を算出した。体重は投与前、投与後1、3、7および14日に測定した。観察期間終了時の生存動物の全例について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：次表に示した。

投与方法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	投与直後 24時間後	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

雌雄共に投与直後に自発運動の低下およびうずくまりがみられたが共に約24時間後には消失していた。肉眼的病理検査でも異常所見はみられなかった。

(資料 毒-60)

(3) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成] モリネート 8.0% ()

鉍物質微粉等 92.0% ()

100%

試験動物：SD系ラット(7週齢)、1群雄雌各10匹

開始時体重範囲 雄：238~260 g、雌：170~177 g

試験期間：14日間観察

投与方法：刈毛した背部中央の皮膚(4×5 cm)に検体の相当量を均一に塗布し、テープ、ガーゼ等で閉塞貼付した。24時間後に検体を十分に洗浄し除去した。

観察項目：一般状態および死亡の有無を14日間観察し、LD₅₀値を算出した。投与開始前、投与後1、3、7および14日目に体重を測定した。観察期間終了時の生存動物の全例について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：次表に示した。

投与方法 性 別	経 皮	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	著変なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

雌雄共に投与後約24時間目に軽度の自発運動の低下がみられたが、その後順調に回復を示した。

塗布部位の皮膚、皮下および諸臓器に異常はみられなかった。

(資料 毒-61)

(4) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)のウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成] モリネート 8.0% ()

鉱物質微粉等 92.0% ()

100%

試験動物：日本白色種ウサギ、4時間適用、雄6匹

開始時体重範囲 2.50~2.65 kg

試験期間：7日間観察

方 法：刈毛後、各動物の皮膚に無傷の適用部位を設けた。微粉末にした検体0.5 gを0.2 mLの水で湿らせたあとリント布(2×3 cm)に展開し、4時間閉塞貼付した。

試験項目：貼付除去後30分後、24、48、72時間、5日および7日目に適用部位の皮膚の発赤、紅斑、浮腫および痂皮形成について観察を行い刺激性反応を観察した。結果は、農林水産省59農蚕第4200号「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」の別表、皮膚の評価にもとづき評価した。

結 果：観察された刺激性反応の評価を次表に示した(6匹の平均)。

検査項目		観察時間					
		4 h	24 h	48 h	72 h	5 日	7 日
処置 部分	紅斑および痂皮形成	0.7	0.7	0.7	0.7	0.2	0
	浮腫	0	0	0	0	0	0
対照 部分	紅斑および痂皮形成	0	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0	0

貼付除去30分後に6例中4例で軽度の紅斑がみられたが、5~7日目には回復していた。いずれの動物においても各観察時期で適用皮膚部位以外には何ら変化は認められなかった。

結 論：以上の結果より、本検体はウサギの皮膚に対して軽微な刺激性を示すものと判断された。

(資料 毒-62)

(5) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)のウサギにおける眼刺激性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成] モリネート 8.0% ()

鉱物質微粉等 92.0% ()

100%

試験動物：日本白色種ウサギ、非洗眼群雄6匹、洗眼群雄3匹

開始時体重範囲 2.50~2.65 kg

試験期間：7日間観察

方 法：9匹のウサギの右下眼瞼結膜嚢内に微粉末状にした検体0.1 gを1回適用した。
うち3匹は適用2分後に洗眼し(洗眼群)、残り6匹は洗眼しなかった(非洗眼群)。

試験項目：角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を適用後1、24、48、72時間および5、7日目に観察を行った。

観察された刺激性反応については、農林水産省59農蚕第4200号毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」の別表、眼の反応の評価によって刺激の程度を判定した。

結 果：観察された刺激性反応の評価を次表に示した。

観察項目		観察時間					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	5 日	7 日
非 ^{a)} 洗 眼 群	角 膜	0.7	0.8	0.5	0.5	0.0	0.0
	虹 彩	1.0	0.7	0.5	0.0	0.0	0.0
	結 膜	2.0	1.7	1.5	0.8	0.7	0.0
	結膜浮腫	1.0	0.7	0.3	0.3	0.0	0.0
洗 ^{b)} 眼 群	角 膜	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	1.7	1.0	1.0	0.7	0.0	0.0
	結膜浮腫	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

a)：6匹の平均、b)：3匹の平均

[非洗眼群] 6例中4例で軽度の角膜混濁、全例で軽度の虹彩の充血、結膜に軽度~中等度の発赤と眼瞼結膜および瞬膜に軽度の浮腫が観察されたが、これ

らは適用後7日目までに消失した。

[洗眼群] 3例中全例で結膜に軽度の発赤が認められ、3例中2例で虹彩に軽度の充血、結膜および瞬膜に軽度の浮腫が観察された。これらは、適用後5日目までに回復した。

結論：以上のように、本検体はウサギの眼に対して軽度～中等度の刺激性を示したが適用後7日目までに刺激性は消失し、また洗眼によってこれらの刺激性変化は軽減すると思われる。

(資料 毒-63)

(6) オードラム粒剤(モリネート8%粒剤)のモルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関：生活科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：オードラム粒剤(ロット番号)

[組成] モリネート 8.0% ()

鉱物質微粉等 92.0% ()

100%

試験動物：ハートレー系モルモット、1群雌10匹

開始時体重範囲 281~337 g

試験期間：23日間観察

方 法：Maximization法で行った。

感作誘導：各動物の刈毛した肩甲骨上の皮膚に検体の20%液およびフロイントの完全アジュバント、また両者の乳化液を各々0.05 mLずつ皮内に注射した。陽性対照としては、0.1%2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)液を用いた。

感作増強：試験7日目に感作誘導部にラウリル硫酸ナトリウム10%含有ワセリンを塗布し、24時間後に同部位に各物質を0.2 mLずつ48時間閉塞皮膚接触を行った。

惹起暴露：試験20日目に各動物の背部側腹部を刈毛(5×5 cm)し、その翌日、検体(1%液)および陽性対照物質(DNCB)(1%液)各0.2 mLを適用した。24時間の閉塞貼付後24時間および48時間目に皮膚症状の観察を行った。

観察項目：試験期間を通じて一般症状を毎日観察し、体重は入荷日、試験開始日(感作前)、7、21日目および試験終了日に行った。惹起暴露終了後24、48時間目にその反応を評点し、平均反応率を求めて評価した。

結 果：評点評価表を次頁の表に示した。

検体感作群、非感作群ともに、いずれの動物にも紅斑および浮腫は認められなかった。DNCB適用群では、全例に軽度~中等度の紅斑がみられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

群	投与群	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
			24 時間後					48 時間後						
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
			0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	感作群	20	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	非感作群	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
DNCB	感作群	10	0	6	4	0	10/10	0	5	5	0	10/10	100	100
	非感作群	10	0	2	0	0	2/10	0	5	0	0	5/10	20	50

DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン

結 論 : 以上の結果から、本試験条件下では本検体のモルモットに対する皮膚感作性は認められなかった。

(資料 毒-64)

(7) マメットSM粒剤(シメトリン1.5%・モリネート8.0%・MCPB 0.8%粒剤)のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：慶應義塾大学・日本実験医学研究所
報告書作成年：1978年

検 体：マメットSM粒剤（ロット番号		
[組成]	シメトリン	1.5%
	モリネート	8.0%
	MCPB	0.8%
	鉱物質微粉等	89.7% ()
	100%	

試験動物：Wistar系ラット(投与時10週齢)、1群雄雌各10匹
開始時体重範囲 雄：210~230 g、雌：170~200 g

試験期間：7日間観察

方 法：乳鉢を用いて検体を精製水懸濁液(500 mg/mL)に調製し、所定量を経口投与した。

試験項目：一般状態および死亡の有無を7日間観察し、LD₅₀値をLitchfield-Wilcoxon法で算出した。死亡動物についてはその都度および観察期間終了時の生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：次表に示した。

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	記載なし(一過性)	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

投与後一過性の自発運動の低下が認められたのみで死亡例は認められなかった。また、肉眼的病理検査でも異常所見はみられなかった。

(資料 毒-65)

(8) マメットSM粒剤(シメトリン1.5%・モリネート8.0%・MCPB 0.8%粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：慶應義塾大学・日本実験医学研究所

報告書作成年：1978年

検 体：マメットSM粒剤（ロット番号		
[組成]	シメトリン	1.5%
	モリネート	8.0%
	MCPB	0.8%
	鉱物質微粉等	89.7% ()
	100%	

試験動物：Wistar系ラット(投与時10週齢)、1群雄雌各10匹
 開始時体重範囲 雄：210~230 g、雌：170~200 g

試験期間：14日間観察

投与方法：剪毛した背部中央の皮膚(4×5 cm)に検体の相当量を塗布し、ガーゼおよび絆創膏で固定し、包帯で閉塞貼付した。24時間後に検体を十分に洗浄し除去した。

観察項目：一般状態および死亡の有無を7日間観察し、LD₅₀値を算出した。観察期間終了翌日に生存動物の全例について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：次表に示した。

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	著変なし	
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	5000	

一般症状として、行動および挙動の変化は認められず、7日間の観察中死亡する動物はなかった。塗布部位に皮膚反応もみられなかった。塗布部位の皮膚、皮下および諸臓器に異常はみられなかった。

(資料 毒-66)

(9) マメットSM 1キロ粒剤(シメトリン4.5%・モリネート24.0%・MCPB 2.4%粒剤)のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：薬効開発研究会

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検 体：	マメットSM 1キロ粒剤 (ロット番号)
[組成]	シメトリン 4.5%
	モリネート 24.0%
	MCPB 2.4%
	鉱物質微粉等 69.1% ()
	100%

試験動物：SD系ラット (Drj: CD)、投与時6週齢、1群雄雌各10匹
開始時体重範囲 雄：181~215 g、雌：129~160 g

試験期間：14日間観察

方 法：検体は注射用蒸留水で20%懸濁液とし、胃ソングを用いて強制経口投与した。
ラットには投与前16時間および投与後3時間は絶食を行った。対照群には注射用蒸留水のみを投与した。

試験項目：一般状態および死亡の有無を3時間まで継続し、6時間まで1時間ごとに、翌日から14日間は少なくとも1日1回観察し、LD₅₀値を算出した。体重は投与直前、投与4、7、11、14日後に、死亡例については発見時に測定した。死亡例はその都度および観察期間終了時の生存動物については解剖し、肉眼的病理検査を実施した。変化のみられた器官・組織は1群につき数例について病理組織学的検索を行った。

結 果：次表に示した。

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、1540、2000、2600、 3380、4390、5710	0、1180、1540、2000、 2600、3380、4390
LD ₅₀ 値(mg/kg) [95%信頼限界]	2650 [2270~3090]	2150 [1940~2390]
死亡開始時間 および終了時間	1日後 5日後	1日後 3日後
症状発現時期 および消失時期	30分後 7日後	30分後 6日後
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	1540	1540

検体投与による徴候として、流涎、自発運動低下、流涙、下腹部の汚染、鼻腔の分泌物、体温低下、うずくまり、横たおれ、失調性歩行および血尿がみられた。流涎は投与直後より各群にみられたが、ほとんどが1時間以内に消失した。自発運動低下は投与30分前後よりみられ、そのほとんどが24時間以内に回復したが、最長で投与6日後までみられた。流涙は投与2時間後より雄の2600 mg/kg以上の群で、雌の1540 mg/kg以上の群でみられ24時間後までみられた。また雌雄とも2000 mg/kg以上の群で投与6時間前後より血尿を呈するものが投与24時間後までみられた。その他の徴候は雄の2600 mg/kg以上の群、雌の1540 mg/kg以上の群の数例で散見された。死亡は雌雄とも2000 mg/kg以上の群でみられた。高用量軍の死亡は投与6時間以降、24時間以内にみられたが、中用量群は最長投与4日後まで、経口的に体重が減少し衰弱して横ばいあるいは横倒れ状態で死に至った。

体重変化では、検体投与群は対照群に比べて雌雄とも全群で有意な体重減少を示した。

剖検所見では、雌雄とも死亡例のほとんどに胃の出血痕がみられた。また、雄に精巣の充うっ血が3380 mg/kg群で3例、4390 mg/kg群で1例にみられた。14日後の生存例の雌では何ら変化はみられなかったが、雄の生存例の全てに生殖器系器官（精巣、精巣上体、精囊、前立腺）の萎縮が認められた。

病理組織学的検査では、死亡例にみられた胃の変化は、びらん性あるいは出血性びらんであった。生存例の雄にみられた生殖器系器官の変化では、中等度から強度の精巣の壊死および精巣上体における精子減少が認められた。他に精巣および精巣上体に中等度の出血が1例に認められた。

(資料 毒-67)

(10) マメットSM 1キロ粒剤(シメトリン4.5%・モリネート24.0%・MCPB 2.4%粒剤)のマウスにおける急性経口毒性試験

試験機関：薬効開発研究会

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検 体：	マメットSM 1キロ粒剤 (ロット番号)
[組成]	シメトリン 4.5%
	モリネート 24.0%
	MCPB 2.4%
	鉱物質微粉等 69.1% ()
	100%

試験動物：ICR系マウス (Crj : CD-1)、投与時6週齢、1群雄雌各10匹
開始時体重範囲 雄：28.1～33.3 g、雌：21.6～25.9 g

試験期間：14日間観察

方 法：検体は注射用蒸留水で20%懸濁液とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。
ラットには投与前3時間および投与後3時間は絶食を行った。対照群には注射用蒸留水のみを投与した。

試験項目：一般状態および死亡の有無を3時間まで継続し、6時間まで1時間ごとに、翌日から14日間は少なくとも1日1回観察し、LD₅₀値を算出した。体重は投与直前、投与3、7、10、14日後に、死亡例については発見時に測定した。死亡例はその都度および観察期間終了時の生存動物については解剖し、肉眼的病理検査を実施した。変化のみられた器官・組織は1群につき数例について病理組織学的検索を行った。

結 果：次表に示した。

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1300、1690、2200、2860、3710、4830	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) [95%信頼限界]	2600 [2270~2980]	2500 [2190~2850]
死亡開始時間 および終了時間	6時間後 10日後	6時間後 3日後
症状発現時期 および消失時期	30分後 6日後	1時間後 3日後
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	1300	

検体投与の徴候として、自発運動低下、眼瞼下垂、眼瞼閉塞および体温低下がみられた。自発運動低下は投与30分前後よりみられ、そのほとんどが24時間以内に回復したが、最長で投与5日後までみられた。眼瞼下垂および眼瞼閉塞は投与2時間前後より3日後までみられた。また、死に至る動物のほとんどが投与2時間前後より体温低下を見せた。対照群では何ら徴候はみられなかった。死亡は雌雄とも1690 mg/kg以上の群でみられた。ほとんどの死亡が投与4時間以降24時間以内であったが、投与9日後まで散発的にみられた。体重変化では、1690、2200 mg/kg群で対照群に比べて有意な体重減少を示した。2860 mg/kg群は投与3日後の体重に有意な減少を示したが、その後の体重増加に変化はみられなかった。1300 mg/kg群は対照群に比べ変化はなかった。剖検所見では、雌雄2200 mg/kg以上の群の死亡例に、胃のびらんあるいは出血痕が散見されたのみであった。14日後の生存例においては何らの変化もみられなかった。病理組織学的所見としては、死亡例にみられた胃の変化はびらんを示すものであった。

(資料 毒-68)

(11) マメットSM 1キロ粒剤(シメトリン4.5%・モリネート24.0%・MCPB 2.4%粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：薬効開発研究会
[GLP対応]
報告書作成年：1992年

検 体：マメットSM 1キロ粒剤 (ロット番号)		
[組成]	シメトリン	4.5%
	モリネート	24.0%
	MCPB	2.4%
	鉱物質微粉等	69.1% ()
	100%	

試験動物：SD系ラット (Drj: CD)、投与時雄7週齢・雌8週齢、1群雄雌各10匹
開始時体重範囲 雄；264~288 g、雌；198~248 g

試験期間：14日間観察

投与方法：前日に剪毛した背部の皮膚(4×5 cm)に検体をリント布を用いて閉塞貼付し、固定した。包帯で閉塞貼付した。24時間後に検体を十分に洗浄し除去した。

観察項目：一般状態および死亡の有無を投与後3時間までは継続して、以後6時間まで1時間ごとに、翌日から投与14日後まで少なくとも1日1回観察した。体重は、投与直前、投与後3、7、10および14日目に測定した。投与後14日目における生存動物の全例を解剖し肉眼的に検索、記録した。

結 果：次表に示した。

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	著変なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

検体投与の徴候は何ら観察されなかった。また、いずれの群でも死亡例はなかった。雄群において2000 mg/kg群は対照群に比べて投与開始時から体重の減少を示した。しかし、前日に実施した群分け時には体重に有意な差はみられず、この間に両群間に成長の差が現れたものと考えられる。試験期間中にみられた体重変化はこの差が継続されたものであり、検体の経皮投与による影響ではないものと考えられた。雌群では対照群と2000 mg/kg群との間に差はみられなかった。

剖検所見では、雌雄とも、試験期間終了時の剖検において変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

モリネートの代謝試験には以下の標識位置化合物を用いた。

名称	化学名	構造式および標識位置
¹⁴ C-側鎖標識 モリネート		
¹⁴ C-環標識 モリネート		

* : ¹⁴C 標識位置

標識位置選定理由 :

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験種類	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
代-1	ラットに おける代謝	ラット ♂♀各8 および ♂3	¹⁴ C-環標識 モリネート 5、20、72、80 mg/kg 単回経口投与： 排泄：0-72時間 組織：1、3、7日 血中：7日 尿糞試料： 0-48時間	1) 72 mg/kg投与では48時間以内に投与量の97%が排泄され主な排泄経路は尿(82%)、糞(11%)であった。 2) 組織中濃度は投与7日後で血液を除いて減少した。 3) 投与7日後の血中濃度は80 mg/kg投与で40.1 ppm、5 mg/kgでは0.9 ppmであった。 4) 尿中より未変化体および が主要代謝物として検出された。	SCC (1964年)	未収 載
代-2 GLP	ラットに おける排泄 および 組織内 濃度	ラット ♂♀各	¹⁴ C-環標識 モリネート 1 mg/kg 静脈内投与 尿糞試料： 0-168時間 組織： 168時間後	1) 168時間の累積排泄率(投与量%) ♂ 88.9%(尿76.6%、糞5.6%、CO ₂ 1.32%、 組織2.3%、血液0.3%、カーカス1.7%、胃腸管内容物0.04%、ケージ洗浄液0.8% ♀ 85.2%(尿73.7%、糞3.7%、CO ₂ 0.86% 組織2.5%、血液0.3%、カーカス1.8%、胃腸管内容物0.06%、ケージ洗浄液1.5% 糞中への排泄割合が少なかったことから投与放射能の一部が胆汁中へ排泄されることが示唆された。排泄のプロフィールに性差はなかった。 2) 168時間後の組織内分布(投与量%) ♂ 全組織4.3%、肝1.36%、肺0.10%、腎0.12%、胃0.06%、血液0.32% ♀ 全組織4.7%、肝1.57%、肺0.10%、腎0.11%、胃0.10%、血液0.34%	EHC (1991年)	未収 載

試験種類：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験

試験種類：食品衛生調査会で評価済みの試験

SCC：Stauffer Chemical Company (米国)

EHC：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-3 GLP	ラットに おける排泄 および 組織内濃度	ラット ♂♀各	¹⁴ C-環標識 モリネート 10 mg/kg 反復経口投与 尿糞試料: 最終投与後96時 間まで 組織: 最終投与96時間 後	1) 96時間累積排泄率(投与量%) ♂ 94.8%(尿82.7%、糞5.8%、CO ₂ 1.5%、 組織2.0%、血液0.7%、カーカス0.9%、 胃腸管内容物0.05%、ケージ洗浄液 1.3% ♀ 91.9%(尿78.9%、糞4.6%、CO ₂ 1.2%、 組織1.3%、血液1.0%、カーカス1.0%、 胃腸管内容物0.06%、ケージ洗浄液 3.7% 2) 96時間後の組織内分布(投与量%) ♂ 全組織4.3%、肝1.36%、肺0.10%、腎 0.12%、胃0.06%、血液0.69% ♀ 全組織4.7%、肝1.57%、肺0.10%、腎 0.11%、胃0.10%、血液1.0% 反復投与は放射能の吸収、分布、排泄 に影響を及ぼさなかった。	EHC (1991年)	未収 載
代-4 GLP	ラットに おける排泄 および 組織内濃度	ラット 一群各 ♂♀各	¹⁴ C-環標識 モリネート 10 および 100 mg/kg 単回経口投与 試料採取: 96時間まで 組織: 96時間後	1) 投与放射能は主として尿中に排泄 され(平均71.3%)、用量群間で差は なかった。投与後36時間で64.0~ 69.2%が尿中に排泄されたが、100 mg/kg投与群は10 mg/kg投与群より も排泄が遅れた。糞中へは96時間で 5.33~10.57%排泄され、雄の方が若 干多かった。排出された ¹⁴ CO ₂ は0.63 ~1.37%であった。 2) 両投与群とも最高残留は血液で (22.0~23.4 µg eq./g)、血球への 放射能の結合が認められた。血液以 外では肝臓、腎臓、肺で高かった。	EHC (1991年)	未収 載

試験種類：食品衛生調査会で評価済みの試験

EHC：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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																																		
代-20 GLP #1	ラットにお ける薬物動 態	ラット 一群♂♀ 各12	¹⁴ C-環標識 モリネート 10 (低用量) お よび 100 mg/kg (高用量) 単回経口投与 試料採取:168時 間まで	<p>血漿中での薬物動態パラメーターは以下の通りであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">投与量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>10</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">T_{max} (時間)</td> <td>雄</td> <td>1</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (µg eq./g)</td> <td>雄</td> <td>2.09</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2.54</td> <td>9.15</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC (µg eq. h/g)</td> <td>雄</td> <td>52.2</td> <td>328</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>53.1</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">t_{1/2} (時間)</td> <td>雄</td> <td>30.9</td> <td>31.6</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>35.6</td> <td>38.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>以上、¹⁴C-環標識モリネートの動態に顕著な性差は認められなかった。AUCに基づいて全血：血漿放射能比を算出すると、低用量で 10.8 - 13.8、高用量で 22.1 - 26.5 となり、赤血球で放射能分布が高いことが示された。全血中において、C_{max} および AUC が投与量に比例して増加したことから、¹⁴C-環標識モリネートは投与量の増加に伴い用量相関的に全血中に暴露することが示された。</p>	パラメーター		投与量 (mg/kg)		10	100	T _{max} (時間)	雄	1	0.5	雌	2	0.5	C _{max} (µg eq./g)	雄	2.09	10.4	雌	2.54	9.15	AUC (µg eq. h/g)	雄	52.2	328	雌	53.1	338	t _{1/2} (時間)	雄	30.9	31.6	雌	35.6	38.7	HLS (2008年)	未収 載
パラメーター		投与量 (mg/kg)																																						
		10	100																																					
T _{max} (時間)	雄	1	0.5																																					
	雌	2	0.5																																					
C _{max} (µg eq./g)	雄	2.09	10.4																																					
	雌	2.54	9.15																																					
AUC (µg eq. h/g)	雄	52.2	328																																					
	雌	53.1	338																																					
t _{1/2} (時間)	雄	30.9	31.6																																					
	雌	35.6	38.7																																					
代-5 GLP	ラットにお ける回収 試験	ラット ♂8	¹⁴ C-環標識 モリネート 10 mg/kg 単回経口投与 試料採取:168時 間まで	<p>投与168時間後に投与放射能の97.61% および96.47%が回収され、ガラス製代謝ケージのシラン処理による影響はなかった。 投与放射能の回収率は先に行った試験(資料 代-4)よりも良かった。</p>	EHC (1991年)	未収 載																																		

試験種類：食品衛生調査会で評価済みの試験

#1：コメント対応提出 (2008年9月16日)

HLS：Huntingdon Life Sciences (英国)

EHC：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-6 GLP	生体内 変換試験 (毒-52参 考文献 (23))	ラット	¹⁴ C-環標識 モリネート ・10,100 mg/kg 単回経口投与 ・10 mg/kg 反復 投与 ・1 mg/kg 静脈 投与 尿糞試料: 経口は96時間 静脈内は168時 間まで	1)尿試料のTLC分析で22個のスポット が検出され、このうち8つのスポット が同定された。尿中放射能の5%以上 の代謝物は4つで、尿中放射能の73.5 ~85.9%が同定された。 2)糞中代謝物のプロフィールは雌雄 で質的な差はなく、尿中代謝物と同一 であった。 3)ラットに投与されたモリネートは 十分に吸収され、広範囲に代謝され た。	EHC (1991年)	未収 載
代-21 GLP #2	ヒトに おける 代謝 (毒-52参 考文献 (25))			投与量の平均39%が として尿中に排泄され た。は 少量であり、投与量の約1%であっ た。両代謝物の尿中排泄が投与後4 時間以内に最大となったことから、 モリネートの吸収が速やかであるこ とが示された。血中モリネート濃度 は投与後0.5時間で最大値を示した (この時点でのみ検出された)。		未収 載
代-7 #1	代謝に おける 動物種間差	ラット♂ マウス♂ ウサギ♂ イヌ♂	¹⁴ C-環標識 モリネートおよ び 単回経口投与 ラット: 1,40,200 mg/kg マウス、ウサギ、 イヌ: 40 mg/kg 尿糞試料: 72時間後まで	1)モリネートはすべての動物種にお いてより極性の高い物質に広範囲に 代謝された。尿中から同定あるいは 特徴付けされた代謝物より、主として で代謝さ れると考えられた。ラット、マウス およびイヌでは	Zeneca AG P (1997年)	未収 載

試験種類・期間：食品衛生調査会で評価済みの試験

#1：コメント対応提出(1999年1月6日) #2：追加提出(2009年5月28日)

EHC：Giba-Geigy Environmental Health Center (米国)

Zeneca：Zeneca AG Products (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-7 #1 (つづき)	代謝に おける 動物種間差			が、ウ サギでは が主要代謝物であった。 2) モリネートによる繁殖能低下にと って の生成 が前提条件となるが各種動物の感受 性は生理学的小よび生化学的な相違 によって異なる。ヒトの工場従業員 および有志者による試験では、 が主要代謝物で あるのに対し は であった。モリ ネートの繁殖毒性に感受性のある動 物種からヒトを除外できる。	Zeneca AG P (1997年)	未収 載
代-22 #1	ラットに おける 硫酸酸化	ラットのみ	¹⁴ C-環標識 モリネート 1、16、40およ び 200 mg/kg 単 回経口投与 尿試料：投与後 72時間まで	ラットにおいては投与量の減少に伴 い による代謝量が減少する ことが示された。200 mg/kgでは尿 中代謝物の少なくとも が によるものであったのに対し、1 mg/kgののでは に減少した。	Zeneca CTL (2000年)	未収 載

試験種類・期間：食品衛生調査会で評価済みの試験

#1：追加提出(2009年5月22日)

SCC：Stauffer Chemical Company(米国)

Zeneca AG P：Zeneca AG Products (米国)

Zeneca CTL：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-23 #1	サルにおける代謝 (毒-52参考文献 (24))	サル	¹⁴ C-環標識 モリネート 6および60mg/kg 単回経口投与 6mg/kg単回静脈 内投与	投与後8日目までの排泄率は、60 mg/kg 経口投与群で投与量の83.1% (尿中81.2%、糞中1.8%)、6 mg/kg 経口投与群で51.1% (尿中50.5%、糞中0.5%)、6 mg/kg 静脈内投与群で97.5% (尿中95.8%、糞中1.2%) あり、主な排泄経路は尿中であつた。 経口投与群の血中放射能は投与後1~2時間でピークに達し、その後二相性の消失を示した (投与後2~12時間: $t_{1/2}$ =3時間、投与後8日まで: $t_{1/2}$ =100~120時間)。静脈内投与群においても同様に二相性の消失を示した (投与後0~2時間: $t_{1/2}$ =0.7時間、投与後8日まで: $t_{1/2}$ =90時間)。 モリネートの は合計で尿中総放射能の約42%を占めた。一方、モリネートの は尿中総放射能の約22%であつた		未収 載
代-8	植物体内における代謝 -その1-	イネ (Calora 種)	¹⁴ C-側鎖標識 および ¹⁴ C-環標識 モリネート 6.72 kg/ha 根部処理	側鎖標識体では、処理後6日までに施用量の4%が、環標識体では処理13日後までに11.4%が ¹⁴ CO ₂ として捕捉された。イネ体内に吸収されたモリネートは速やかに代謝され、低分子化合物へと分解され、CO ₂ として放出されるか、植物体の構成成分であるアミノ酸、有機酸、蛋白質、セルロース等に取り込まれると考えられた。	SCC (1968年)	未収 載

試験種類・期間: 食品衛生調査会で評価済みの試験
#1: 追加提出 (2010年12月14日)

SCC: Stauffer Chemical Company (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-9 GLP	植物体内 における 代謝 -その2	イネ (<i>Oriza Sativa</i> 種)	¹⁴ C-環標識 モリネート 549 g および 583 g/10a 土壌および水 面への2回処理 試験期間: 1989年6月1日か ら11月20日	1) 植物全体の残留量の90%以上が稲わ らに存在した。玄米中の残留量は稲 わらよりも低く、3.6 ppmであった。 玄米中の残留量は植物全体の3.3%で あった。籾殻中の放射能は10.4 ppm で全体の4.0%を占めていた。稲わら および玄米の両方において、主要な 代謝物は、 であり、 検出された。 3) 同定された 代謝物は、稲わらおよび玄米中の総 放射性残留量の約 %であった。未同 定の残留物は、天然の植物構成成分 に取り込まれていた。	ICI (1991年)	未収 載
代-10 GLP	植物体内 における 代謝 -補遺	イネ (<i>Oriza Sativa</i> 種)	¹⁴ C-環標識 モリネート 549 g および 583 g/10a 土壌および水 面への2回処理 試験期間: 1989年6月1日~ 11月20日	代謝試験では、稲わら中に が主要代 謝物として検出されたが、玄米中 には10%を超える代謝物はなかった。 が稲わら中に検出さ れたが、TRRの であり、また、これらが親化合物である モリネートよりも僅かに強い毒性を 示すことはあるが、代謝中間体であ り、蓄積しない証拠が得られている ため、残留試験の分析対象として追 加データを要求されることはない と考える。		未収 載

試験種類：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験

試験種類：食品衛生調査会で評価済みの試験

#1：追加提出(2005年7月7日)

Zeneca：Zeneca Inc. Western Research Center (米国)

ICI：ICI Americas Inc. (米国)

資料 No.	試験種類	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
代-11 GLP #1	<u>土壌にお ける代謝 (好氣的湛 水土壤)</u>	ストック トンアド ープ 重植土 非滅菌	¹⁴ C-環標識 モリネート 乾土当り 4.2 ppm 4.5 kg/ha相当 30°C、30日間	揮散および土相への移行により水相 からのモリネート消失半減期は28日 であった。主要代謝物として 検出された。30日の試験期間では土 相における半減期は算出できなかつ た。	ICI (1990年)	86
代-12 GLP #1	<u>土壌にお ける代謝 (嫌氣的 湛水 土壤)</u>	ストック トンアド ープ 重植土 非滅菌	¹⁴ C-環標識 モリネート 乾土当り 5.1 ppm 5.5 kg/ha相当、 30°C、365日間	モリネートは365日後には揮散によ り23.7%消失した。水相からの消失 半減期は27日であった。系全体の 半減期は129日であった。主要代謝 物として 検出された。	ICI (1990年)	90
代-13 #1	<u>(好氣的土 壤および湛 水土壤)</u>	Scotts- Valley 砂壤土 非滅菌	¹⁴ C-環標識 モリネート 乾土当り 4.2 ppm 4.5 kg/ha相当 21~26°C 32週間	好氣的湛水条件では、水相中放射活 性は試験期間中3~4%であった。土 壤中の放射活性は97.7%(0日)から 33.3%(32週後)が抽出され、0.2%(0 日)から22.7%(32週後)は土壤残渣で あった。土壤残渣中の放射能の多く はヒューミン、フルボ酸およびフミ ン酸画分に分布していた。代謝物 は、 が同定され、 の存在も推定された。半減期は10 週間であった。 好氣的土壤条件では土壤中の放射能 の97.7%(0日)から5.9%(32週後)が有 機溶媒で抽出され、0.2~29.3%が土 壤残渣であった。土壤残渣中の放射 能の多くは湛水条件と同様にヒュー ミン、フルボ酸およびフミン酸画分 に分布していた。 モリネートの主要消失経路は蒸散 で、20週間後には有機抽出相の約 50%が未変化のモリネートであつ た。代謝物	SCC (1978年)	95

資料 No.	試験種類	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
代-13 #1 (つづき)	(好氣的土 壤および 湛水土壤)			であった。半減期は であつ た。	SCC (1978年)	95
代-14 #1	土壤にお ける代謝 (好氣的 土壤およ び湛水土 壤)	水田土壤 安城； 砂質埴壤 土 長野； 埴壤土 栃木； シル質壤土 (火山灰) 非滅菌 および 滅菌	¹⁴ C-側鎖標識 および ¹⁴ C-環標識 モリネート 乾土当り 10 ppm 30°C 80日間	3種類の土壤を用いた好氣的土壤条 件での半減期は8~25日、湛水土壤 条件では40~160日であった。滅菌 条件ではほとんど分解しなかった。 好氣的土壤条件では が10日目に最大となり、 が20日目に最大となった。湛水土 壤条件では が40~80日で最 大となり、好氣的土壤条件よりも代 謝分解物の産生速度は緩慢であつ た。モリネートは、好氣的条件では 主に 分解された。	名古屋大 (1982年)	101
代-15 #2	水中運命 (加水分 解)	pH5、7、9 緩衝液 滅菌	純品 試験条件： 100 mg/L、 pH5、7、9 25および40°C 30日間	pH5、7、9の25および40°Cで30日間反 応をした結果、いずれの条件でも分 解が認められず安定であった。 モリネートは加水分解的に安定であ ると判断されたため、加水分解運命 試験は実施しなかった。	ICI (1988年)	109

試験種類：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験

#1：追加提出(2006年7月5日)

#2：追加提出(2007年7月31日)

SCC：Stauffer Chemical Company(米国)

名古屋大：名古屋大学農学部土壤科学研究室

ICI：ICI Americas Inc. (米国)

(つづき)

資料 No.	試験種類	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
代-16	水中光運命 (水中光分解)	pH7緩衝液 (滅菌)	純品 光源: 紫外光 試験条件: pH7緩衝液: 25°C、14日間 89.8 mg/L (W/m ² 、 300-800 nm)	pH7緩衝液における25°Cでの水中光分解性を試験した結果、14日間の試験期間(北緯37' 56' で33.9日間)では分解は認められず安定であった。	ICI (1989年)	113
代-17 GLP	水中光運命 (水中光分解)	自然水	純品 光源: 紫外光 試験条件: 25°C、6日間 5 mg/L、 (W/m ² 、 300-400 nm)	自然水における25°Cでの水中光分解性を試験した結果、6日間の試験期間(東京の春、北緯35°、4~6月換算で34.8日間)で僅かな分解が認められたが、本質的には安定であると考えられた。	HLS (2000年)	116
代-18 #1	土壌吸着性	水田土壌 (古川、新潟、牛久、宮崎)	純品 試験条件: 3.64、18.16、 42.0、83.8 µg/ 土壌5 g 25°C、 16時間振盪	日本の水田土壌4種類を用いて、モリネートの土壌吸着試験を実施した結果、吸着係数 $K_{f,ads}$ 値は日植調古川:150、日植調新潟:362、日植調研牛久:101、日植防研宮崎:358であった。	化分コン (1991年)	120
代-19 GLP #2	生物濃縮性	ブルー ギル 120匹/区	¹⁴ C-環標識 モリネート 水中検体濃度 0.10 mg/L 取込期間25日 間、排泄期間 14日間 全魚体、可食 部および非可 食部の濃度測 定	BCF _{ss} : 65 BCF _k : 62 魚体中半減期(日) : 0.27	ABC (1986年)	128

#1 : 追加提出(2002年6月13日)

#2 : 追加提出(2007年7月31日)

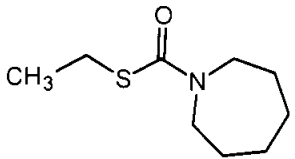
ICI : ICI Americas Inc. (米国)

HLS : Hungtingdon Life Sciences Ltd. (英国)

化分コン : 株式会社 分析化学コンサルタント

ABC : Analytical Bio-Chemistry Laboratories (米国)

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称&略称	化学名	構造式
R-4572	親化合物	モリネート オードラム spot21 E-10	S-ethyl hexahydro-1H-azepine-1-carbothioate	
M-1 注1				
M-2 注2 注3				
M-3				
M-4				
M-5				
M-6				

<代謝分解物一覧表> (つづき)

記号	由来	名称&略称	化学名	構造式
M-7 注4				
M-8 注5				
M-9				
M-10				
M-11 注6				
M-12				
M-13				
M-14 注7				

<代謝分解物一覧表> (つづき)

記号	由来	名称&略称	化学名	構造式
M-15				
M-16				
M-17				
M-18				
M-19				
M-20 注8				
M-21				
M-22				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> (つづき)

記号	由来	名称&略称	化学名	構造式
M-23				
M-24 注9				
M-25 注10				
M-26				
M-27				

<代謝分解物記号対照表>

資料番号	報告書で用いている代謝物記号及び略号	抄録中の記号	資料番号	報告書で用いている代謝物記号及び略号	抄録中の記号
代-1、6、7、9、12、13、14、21、22、23		M-1	代-6、7、22、23		M-14
代-9、11、12、13、14		M-2	代-7、9、11、12、13、14、23		M-15
代-1、6、7、9、11、13、14、22		M-3	代-7、9、12、14		M-16
代-13		M-4	代-7		M-17
代-7、9、14、22		M-5	代-1		M-18
代-1、6、7、9、11、13、22、23		M-6	代-1		M-19
代-1、6、9、13		M-7	代-12、13		M-20
代-6、9		M-8	代-13		M-21
代-7、9、23		M-9	代-7、9		M-22
代-1、6、7、21、22、23		M-10	代-14		M-23
			代-8		M-24
代-6、7、22		M-11	代-8		M-25
代-7		M-12	代-1、2、3、4、5、8、11、12、13、14		M-26
代-7		M-13	代-23		M-27

1. 動物体内運命

(資料 代-1)

(1) ラットにおける代謝試験

試験機関：Stauffer Chemical Company (米国)

報告書作成年：1964年^(*)



供試化合物：

略称：¹⁴C-環標識モリネート

比放射能：

放射化学純度：

試験動物：シモンセン白色ラット(Wistar系)

①排泄試験：雌雄各2匹(体重：雄196~203g、雌184~194g)

②組織内残留試験：雌雄各6匹(体重約200g)

③血中濃度試験：雄3匹(体重約200g)

④尿中代謝物の同定：①に準じて実施

方法：①排泄試験では雌雄各2匹のラットに¹⁴C-環標識モリネートとモリネートを希釈(28.8 mg/mL)

した希釈液0.5mL(72 mg/kg：LD₅₀値の1/10、50×10⁶ dpm)を強制経口投与後、ガラス代謝ケージに入れ、尿は投与後8、24、48、56、72時間後に糞は24、48、72時間後に、CO₂は4、8、24、32、48、56、72時間後に各々採取した。

②組織内残留試験についても上記と同様の方法で投与し、1、3、7日後に雌雄各2匹を断頭屠殺し、諸組織中の放射能を測定した。

③血中濃度試験では5、20、80 mg/kgの¹⁴C-環標識モリネートを強制経口投与した。7日後、心臓穿刺により採血し血中放射能を測定した。

④尿中代謝物の同定は排泄試験(0-48時間尿)および組織内残留試験(0-24時間尿)で得た試料を用いて実施した。

尿、CO₂トラップ液およびケージ洗液の液体試料はそのまま、糞は酸化燃焼処理した後、それぞれLSCで放射能を測定した。

- 結果：①¹⁴C-標識モリネートを経口投与後、48 時間までに投与放射エネルギーの 97%が排泄された。主たる排出経路は尿(約 80%)および糞(約 10%)であった。呼気から捕捉された放射能は 1%以下であった。雌雄間で排泄速度および経路に差はみられなかった。
- ②組織内残留についても雌雄による差は認められなかった。血液以外の組織・臓器では投与 7 日後までに残留放射能の減少がみられ、全身では投与当日の 13.8%が 7 日後の 3.7%に減少した。
- ③7 日後の血中濃度には(MC として測定)投与量との相関関係がみられ、80 mg/kg 投与ではモリネート当量として 40.1 ppm であり、5 mg/kg 投与では 0.9 ppm であった。
- ④投与後 48 時間までに尿中で検出された未変化体モリネートは 0.1%であった。尿中の主要代謝物として (M-7)、 (M-6)、 (M-1)および (M-10)を検出した。主代謝経路としては が推定された。また も推定された。

以下の表に上記試験に基づくモリネートの動物(ラット)体内における代謝の概要を示した。

¹⁴C-環標識モリネートを経口投与した後の放射能分布概要を以下に示す。

①排泄物(または呼気)中の分布

排泄物 または 呼気等	放射能 分 布 (%)	尿代謝物中の放射能分布(投与後 0~48 時間)(%)*							
		モリネート	M-1	M-3	M-6	M-7	M-10	M-18	M-19
糞	10.6								
尿	82.1	0.10							
CO ₂	0.9								
ケージ 洗浄液	5.8								

*: 尿中放射能 82.1%に対する割合で、雌雄の平均値。

②組織中の分布

組 織	組織中の放射能分布 (ppm: モリネート当量)					
	1 日後		3 日後		7 日後	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
食 道	7.0	11.8	3.5	3.0	2.6	2.7
胃	6.7	7.8	2.5	1.5	1.2	1.2
小腸(基部)	24.8	28.1	1.9	0.6	0.9	3.3
小腸(末梢部)	7.5	11.1	2.4	1.9	1.6	1.3
盲 腸	9.4	16.7	1.8	1.0	0.7	0.5
肝 臓	31.7	31.5	12.9	12.1	5.9	3.9
腎 臓	22.0	21.0	9.0	10.3	4.4	3.3
肺	17.7	16.8	8.5	11.9	10.8	8.3
心 臓	10.1	10.6	8.1	8.7	4.2	3.4
脾 臓	15.6	15.4	9.5	9.3	6.4	5.6
生殖腺	6.0	10.7	3.9	2.6	2.0	1.3
腹 筋	5.2	3.6	1.6	1.7	1.0	0.9
大腿骨	4.5	3.8	1.7	1.4	1.0	0.7
脳	5.3	5.0	3.8	3.4	1.3	2.2
脂肪(腹部)	7.2	4.6	2.3	1.0	1.0	0.6
皮 膚	6.2	4.4	5.1	2.0	3.6	3.7
カーカス	6.9	5.4	2.8	2.8	1.5	1.4
血 液	30.9	39.9	30.8	34.5	29.7	26.9

③投与量と血中濃度の相関関係

動物番号	投与量 (mg/kg)	血中濃度 (ppm: モリネート当量)
1	5	0.9
2	20	8.9
3	80	40.1

[] : 推定構造

図 1 ラットにおけるモリネートの想定主要代謝経路

(資料 代-2)

(2) モリネートのラットにおける静脈内投与(1 mg/kg)後の排泄および組織内濃度

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GPL 対応]

報告書作成年：1991 年

供試化合物：

略 称：¹⁴C-環標識モリネート

比放射能：

放射化学純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット

雌雄各 5 匹(9 週齢、体重：雄 279~333 g、雌 202~217 g)

試験方法：

投 与：雌雄各 5 匹のラットに ¹⁴C-環標識モリネートを 0.9%塩化ナトリウム溶液で調製して 1 mg/kg の用量で尾静脈に 1 回投与した。投与後、動物を代謝ケージに収容した。

試料の採取：尿および糞は投与後 6、12、24、36、48、72、96、120、144 および 168 時間目まで採取した。尿および糞試料の採取前にケージを蒸留水で洗浄し、洗浄液を尿と一緒に採取した。雌雄各 1 匹のラットの呼気中の ¹⁴CO₂ を 10% KOH 水溶液を含むトラップビンに捕集した。剖検前に動物をケージから取り出して、アセトンあるいは放射能洗浄液でケージを洗浄して洗浄液を採取した。168 時間(7 日)後に動物を心臓穿刺により放血・屠殺し、血液を採取した。また、肝臓、腎臓、生殖器、脳、心臓、脾臓、肺、胃、大腸、小腸、右大腿、皮膚、胃腸管内容物を採取して重量を測定した。皮膚、脂肪および骨格筋の代表試料を採取し、カーカスの重量を測定した。

試料の調製：尿およびケージ洗浄液の一部はシンチレーションカクテルと混合した。糞および胃腸管内容物は水を加えて振盪し、ホモジネートとした。CO₂ 捕集液は蒸留水で希釈した後、シンチレーションカクテルと混合した。血液はエタノール/Soluene 350 混合液を加えて可溶化し、過酸化水素水で脱色し、HCl で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。血漿はシンチレーションカクテルと混合した。右大腿は過塩素酸および過酸化水素を加え可溶化後、シンチレーションカクテルと混合した。肝臓、腎臓および生殖器(雄)は水を添加後、ホモジナイズした。カーカスはホモジナイズし、Soluene 350 を添加して可溶化し、氷酢酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。残り組織および皮膚は Soluene 350 を添加して可溶化し、氷酢酸を添加後、シンチレーションカクテルと混合した。

放射能の測定：尿、ケージ洗浄液、血液および呼気捕集液中の放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で計数した。糞および胃腸管内容物は、サンプルオ

キシダイザーで燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルに吸収させ、LSC で計数した。

結 果:

放射能の回収；結果を表 1~3 に示した。

投与後 168 時間後に尿、糞、 CO_2 、組織、血液、カーカス、胃腸管内容物およびケージ洗浄液から回収された放射能の平均は、雄で 88.9%、雌で 85.2%であった。

表 1：放射能の回収

試 料	累積排泄率(投与量%)	
	雄	雌
尿 ^{a)}	76.6±1.2	73.7±4.1
糞	5.6±1.3	3.7±1.4
CO_2	1.32	0.86
組織 ^{b)}	2.3±0.2	2.5±0.5
血液	0.3±0.1	0.3±0.1
カーカス	1.7±0.2	1.8±0.2
胃腸管内容物	0.04±0.01	0.06±0.02
ケージ洗浄液	0.8±0.1	1.5±1.5
合 計	88.9±0.2	85.2±2.5

数値は平均±標準偏差を示す。

^{a)}：4 匹の平均値

^{b)}：肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、皮膚、小腸、大腸、肺、胃および生殖器

放射能の排泄のプロフィール；結果を表 2 に示した。

雌雄いずれにおいても、投与放射能の大部分が尿中に排泄された。雄では投与放射能の 75.5~78.1%が尿中に、4.5~7.3%が糞中に排泄された。雌では投与放射能の 69.7~79.0%が尿中に、1.9~5.5%が糞中に排泄された。雌雄ともに尿中放射能の 90%以上が 72 時間以内に排泄された。糞中への排泄も、投与前後の絶食期間のために遅延したが、かなり急速に起こった。 $^{14}\text{CO}_2$ として回収された量は投与放射能の 2%以下であった。雌雄いずれにおいても回収された放射能の大部分が投与後 36 時間以内に回収された。 $^{14}\text{CO}_2$ として排泄された放射能の投与量に対する累積パーセントは、雌では投与後 36 時間後にプラトーに達したが、雄では 36~168 時間に漸進的に増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ として排泄された放射能の投与量に対する割合も雄(1.32%)が雌(0.86%)を上回っていた。

表 2 : 放射能の累積排泄率

試料		累積排泄率(投与量%)									
		6h	12h	24h	36h	48h	72h	96h	120h	144h	168h
雄	尿	28.3	46.2	57.8	64.0	67.6	71.1	73.3	74.8	75.9	76.6
	糞	0.0	0.7	3.5	4.1	4.5	4.9	5.2	5.3	5.5	5.6
	合計 ^{a)}	28.3	46.9	61.3	68.1	72.1	76.0	78.5	80.1	81.4	82.2
雌	尿	30.8	47.8	58.3	61.9	64.7	67.9	70.1	71.5	72.6	73.7
	糞	0.0	0.0	1.9	2.3	2.8	3.0	3.2	3.3	3.6	3.7
	合計 ^{a)}	30.8	47.8	60.2	64.2	67.5	70.9	73.3	74.8	76.2	77.4

^{a)} : 4匹の平均値

放射能の組織内濃度 : 結果を表 3 に示した。

表 3 : 放射能の組織内濃度

組織	雄		雌	
	濃度(μg/g)	投与量%	濃度(μg/g)	投与量%
脳	0.03±0.00	0.02±0.00	0.04±0.00	0.03±0.00
心臓	0.08±0.01	0.03±0.01	0.08±0.01	0.03±0.00
肺	0.19±0.04	0.10±0.01	0.16±0.02	0.10±0.01
脾臓	0.04±0.01	0.01±0.00	0.05±0.01	0.01±0.00
胃	0.11±0.01	0.06±0.01	0.17±0.04	0.10±0.02
脂肪	0.03±0.01	—	0.03±0.00	—
筋肉	0.03±0.00	—	0.03±0.00	—
腎臓	0.14±0.01	0.12±0.02	0.12±0.01	0.11±0.01
小腸	0.04±0.01	0.06±0.02	0.04±0.00	0.07±0.01
大腸	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.00	0.03±0.01
生殖器	0.05±0.01	0.04±0.01	0.03±0.00	0.00±0.00
骨	0.01±0.00	—	0.01±0.00	—
カーカス	0.03±0.00	1.69±0.21	0.03±0.00	1.79±0.15
血液	0.10±0.02	0.32±0.07	0.10±0.02	0.34±0.15
皮膚	0.03±0.01	0.52±0.14	0.02±0.01	0.40±0.13
肝臓	0.27±0.04	1.36±0.19	0.33±0.06	1.57±0.35
血漿	0.00±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00

数値は 5 匹の平均±標準偏差を示す。— : なし。

雌雄いずれにおいても最高濃度は肝臓でみられた。雄では、肝臓の濃度はモリネートの 0.21~0.32 μg 当量/g であり、投与放射能の 1.11~1.58% に相当した。雌では、肝臓の濃度は雄よりもやや高く (0.25~0.41 μg 当量/g)、投与放射能の 1.26~1.99% に相当した。雌では、胃に 2 番目に高い濃度 (0.17 μg 当量/g) がみられ、これに次ぐ濃度は肺 (0.16 μg 当量/g) および腎臓 (0.12 μg 当量/g) でみられた。雄では、肺、腎臓および胃の濃度はそれぞれ、0.19、0.14 および 0.11 μg 当量/g であった。血中濃度は、雌雄いずれも 0.10 μg 当量/g であ

ったが、血漿中の濃度は雌雄いずれも 0.01 μg 当量/g 以下であった。その他の組織の濃度はいずれも 0.10 μg 当量/g 以下であった。

血液中放射能の投与量に対する割合は雌雄いずれも 0.3% であった。カーカス以外の組織中には、雄での 2.3%、雌で 2.5% の放射能が含有されていた。皮膚は、その大きさの故、雄で投与放射能の 0.52%、雌で 0.40% が含有されていたが、放射能濃度は 0.02~0.04 μg 当量/g (検出限界=0.01 μg 当量/g) であった。カーカス中の放射能濃度は 0.03 μg 当量/g で、雄で投与放射能の 1.7%、雌で 1.8% に相当した。胃腸管内容物中には平均で、雄で投与放射能の 0.04%、雌では 0.06% が含有されていた。総量として、投与 168 時間後には、雄で投与放射能の 4.3%、雌で 4.7% が含有されていた。

結 論：放射能標識モリネートを 1 mg/kg の用量でラットの尾静脈に単回投与すると雌雄いずれにおいても主として尿中に排泄された。糞中への排泄の割合が低かったことから、投与放射能の一部が胆汁中に排泄されることが示唆された。放射性炭素のうち $^{14}\text{CO}_2$ に変換されたのが 2% 以下であったが、この反応は
により開始したものと考えられた。この反応は雌より雄でより高度に起こった。呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ の排泄量に軽度の差がみられたことを除くと排泄のプロフィールは雌雄で有意な差はみられなかった。
投与 168 時間後の組織中の放射能濃度は、雄で投与量の 4.3%、雌で投与量の 4.7% であった。組織中の放射能濃度は ≤ 0.35 μg 当量/g であった。最高濃度は肝臓でみられ、次いで肺、腎臓、胃および血液であった。

(資料 代-3)

(3) モリネートのラットにおける反復経口投与(10 mg/kg)後の排泄および組織内濃度

試験機関 : Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GPL 対応]

報告書作成年 : 1991 年

供試化合物 :

略称 : ^{14}C -環標識モリネート

比放射能 :

放射化学純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット

雌雄各 5 匹 (8 週齢、体重 : 雄 305~336 g、雌 201~210 g)

試験方法 :

投与 : 雌雄各 5 匹のラットにコーン油に溶解した非標識モリネート(純度 99.5%)を 14 日間連続して投与した。15 日目に ^{14}C -環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。

試料の採取 : ^{14}C -環標識モリネートを投与後、尿および糞は 6、12、24、36、48、72 および 96 時間まで採取して凍結保存した。試料採取前にケージを蒸留水で洗浄し、洗浄液を尿と一緒に採取した。雌雄各 1 匹のラットの呼気中の CO_2 を捕集液を含むトラップビンに捕集した。 CO_2 捕集液は 4°C で冷蔵した。剖検前に動物をケージから取り出して、30%アセトン水溶液でケージを 2 回洗浄した。3 回目は 10% Radiac Radioactivity Decontaminant で洗浄した。洗浄液は回収し、 4°C で保存した。

組織試料の採取 : 投与 96 時間後に動物を心臓穿刺により放血・屠殺し、血液を採取した。また、肝臓、腎臓、生殖器、脳、心臓、脾臓、肺、胃、大腸、小腸、右大腿、皮膚、胃腸管内容物、皮膚、脂肪、骨格筋およびカーカスを採取して、重量を測定した。

試料の処理 : 尿およびケージ洗浄液の一部は、保存前にシンチレーションカクテルと混合した。糞および胃腸管内容物は水で希釈した後、ホモジナイズした。 CO_2 捕集液は蒸留水で希釈後、シンチレーションカクテルと混合した。

組織試料の処理 : 血液はエタノール/Soluene 350 混合液を添加して可溶化し、過酸化水素水で脱色し、 HCl で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。血液の一部は遠心分離後、血漿と血球に分離させた。血漿はシンチレーションカクテルと混合した。右大腿は 3 部分に分割し、過塩素酸および過酸化水素を加え可溶化後、シンチレーションカクテルと混合した。肝臓、腎臓および雄の生殖器は、水を添加後、ホモジネートし、Soluene 350 を添加して可溶化し、氷酢

酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。カーカスは業務用挽肉機を用いてホモジネートし、Solueue 350 を添加して可溶化し、氷酢酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。残りの組織および皮膚は Solueue 350 を添加して可溶化して氷酢酸を添加後、シンチレーションカクテルと混合した。残りの組織および皮膚の代表小片は、Solueue 350 を添加して可溶化し、氷酢酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。

放射能の測定：尿、ケージ洗浄液、血液および呼気トラップ液中の放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で計数した。糞および胃腸管内容物は、サンプルオキシダイザーで燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し LSC で計数した。

結 果：結果を表 1~3 に示した。

放射能の回収：投与 96 時間後に尿、糞、 CO_2 、組織、血液、カーカス、胃腸管内容物およびケージ洗浄液から回収された放射能の回収率を表 1 に示した。回収された放射能の平均は、雄で 94.8%、雌で 91.9%であった。

表 1：放射能の回収結果

試 料	累積排泄率(投与量%)	
	雄	雌
尿	82.7±3.2	78.9±4.1
糞	5.8±1.4	4.6±3.3
$^{14}\text{CO}_2$ ^{a)}	1.5	1.2
組 織 ^{b)}	2.0±0.7	1.3±0.5
血 液	0.7±0.1	1.0±0.1
カーカス	0.9±0.0	1.0±0.1
胃腸管内容物	0.05±0.02	0.06±0.02
ケージ洗浄液	1.3±1.1	3.7±1.5
合 計	94.8±0.8	91.9±4.2

雄は 4 匹、雌は 5 匹の平均±標準偏差、^{a)}：1 匹の値、^{b)}：肝臓、腎臓、心臓、脾臓、皮膚、小腸、大腸、肺、胃及び生殖器

排泄のプロフィール：結果を表 2 に示した。

表 2 : 放射能の排泄プロフィール

試料		累積排泄率(投与量%)						
		6h	12h	24h	36h	48h	72h	96h
雄	尿	24.3	64.8	77.0	79.7	80.9	82.0	82.7
	糞	0.0	0.2	4.9	5.2	5.5	5.7	5.8
	合計	24.3	65.0	81.9	84.9	86.4	87.7	88.5
雌	尿	47.7	65.8	73.4	75.7	76.8	78.1	78.9
	糞	0.6	0.6	3.9	4.2	4.3	4.4	4.6
	合計	48.3	66.4	77.3	79.9	81.1	82.5	83.5

雄は 4 匹、雌は 5 匹の平均±標準偏差

雌雄とも投与した放射能の大部分が尿中に排泄された。雄(1 匹を除く)では、投与放射能の 78.1~85.4%が、雌では投与放射能の 73.4~84.5%が尿中に排泄された。糞中への排泄は、雄で 4.4~7.5%、雌で 2.5~10.3%であった。雌雄とも尿中放射能の 90%以上が 24 時間以内に排泄された。糞を経由した排泄も投与前後に設けた絶食期間のために尿よりも遅れたが、急速であった。

$^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排出された放射能は、投与放射能の 2%以下であった。排泄の速度は最初の 24 時間が最高で、その後の排泄量は無視できる程度であった。 $^{14}\text{CO}_2$ として排泄された放射能の投与放射能に対する割合は雄(1.45%)が雌(1.21%)を僅かに上回っていた。

^{14}C -環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した試験(資料 代-4)での雌雄ラットにみられた排泄のプロフィールは、反復投与の雌雄ラットでみられた排泄のプロフィールと類似していた。単回投与試験では、雄は投与放射能の 64.3~74.2%を尿中に、5.1~9.8%を糞中に排泄し、雌は 70.8~75.9%を尿中に、3.4~8.5%を糞中に排泄した。両方の試験で排泄速度に差はみられなかった。単回および反復投与のいずれにおいても、 $^{14}\text{CO}_2$ の投与量に対する割合は 2%以下であった。

96 時間後の組織内濃度 ; 結果を表 3 に示した。

表 3 : 組織内濃度

組 織	雄		雌	
	濃度 (µg/g)	投与量%	濃度 (µg/g)	投与量%
脳	0.21±0.02	0.01±0.00	0.28±0.11	0.02±0.00
心 臓	0.45±0.06	0.01±0.00	0.53±0.08	0.02±0.00
肺	1.02±0.09	0.06±0.00	0.93±0.10	0.05±0.01
脾 臓	0.62±0.04	0.01±0.01	0.59±0.04	0.01±0.00
胃	0.31±0.00	0.01±0.00	0.32±0.06	0.02±0.00
脂 肪	0.10±0.02	—	0.10±0.02	—
筋 肉	0.14±0.02	—	0.16±0.01	—
腎 臓	0.81±0.03	0.08±0.01	0.80±0.10	0.07±0.01
小 腸	0.25±0.02	0.04±0.01	0.23±0.04	0.04±0.01
大 腸	0.24±0.06	0.01±0.00	0.27±0.09	0.02±0.00
生殖器	0.22±0.01	0.02±0.00	0.26±0.04	0.00±0.00
骨	0.13±0.02	—	0.12±0.02	—
カーカス	0.14±0.01	0.89±0.04	0.15±0.01	0.02±0.10
血 液	2.33±0.12	0.72±0.06	2.53±0.07	0.00±0.14
皮 膚	0.55±0.31	1.11±0.67	0.38±0.31	0.64±0.49
肝 臓	1.34±0.04	0.64±0.07	0.94±0.10	0.46±0.03
血 漿	0.08±0.00	0.01±0.00	0.08±0.01	0.02±0.00

数値は雄 4 匹、雌 5 匹の平均±標準偏差。—：なし。

放射能の最高濃度は血液でみられ、雄で 2.33 µg 当量/g、雌で 2.53 µg 当量/g であった。血漿中の放射能の濃度は全血中より遥かに低く、平均 0.08 µg 当量/g であった。血液からの回収量の投与放射能に対する割合は雄で 0.69%、雌で 1.00% であった。

血液および血漿以外の臓器あるいは組織でみられた放射能濃度は、全血中の放射能濃度より有意に低かった。組織中の放射能の大部分は、放血後に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。血漿中の濃度が最も低く、これに次ぐ低濃度は筋肉、脂肪および骨でみられた。血液および組織から回収された放射能を合わせた数値の雌雄別の平均は雄が 2.7%、雌が 2.3% であった。残余のカーカス中の放射能濃度は、雄が平均 0.14 µg 当量/g、雌が 0.15 µg 当量/g であった。残余のカーカス中の放射能は投与放射能の 0.9~1.0% に相当した。胃腸管内容物から回収された放射能は、投与放射能の 0.05~0.06% に相当した。投与 96 時間後に全体で放射能の 3.4~3.6% を含有していた。

¹⁴C-環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 96 時間後の組織中の残留量を調べた試験(資料 代-4)の結果は、組織中濃度および相対的分布のいずれにおいても本試験の結果と同じであった。

結論：非標識モリネートを 10 mg/kg の用量で 14 日間連続経口投与後、¹⁴C-環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与すると、雌雄いずれにおいても十分に吸収された後に急速に排泄された。主要な排泄経路は尿中への排泄であり、投与放射能の 83.4~85.4% を占めていた。

糞を経由した排泄は、投与放射能の 2.5~10.3% を占めていた。呼気中の ¹⁴CO₂ は、雄で投与放射能の 1.45%、雌で 1.21% であった。呼気中の ¹⁴CO₂ の量には僅かな性差がみられたが、これ以外には排泄のプロフィールに有意な性差はみられなかった。動物は投与 96 時間後の屠殺時に、投与放射能の 3~4% を含有していた。

放射能の最高濃度は血液中 (1.96~2.59 μg 当量/g) でみられた。血漿中の濃度は 0.08 μg 当量/g であったが、このことから血液中の放射能の大部分が血球画分に結合していることが示唆された。血球には放射能が相対的に高濃度でみられたが、これ以外の組織には未変化のモリネートあるいはその代謝物の蓄積はみられなかった。一般に多量の血液がみられる組織には高濃度の放射能がみられ、低レベルの放射能は、血漿、脂肪、筋肉および骨にみられた。¹⁴C-環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した場合と比較すると、反復投与は放射能の吸収、分布あるいは排泄に影響を及ぼさなかった。

(資料 代-4)

(4) モリネートのラットにおける代謝試験・単回経口投与後の排泄および組織内濃度

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GPL 対応]

報告書作成年：1991 年

供試化合物：

略称： ^{14}C -環標識モリネート

比放射能：

放射化学純度： (10 mg/kg 投与群)、 (100 mg/kg 投与群)

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット

1 群雌雄各 5 匹 (9 週齢、体重：雄 322~379 g、雌 190~252 g)

試験方法：

投与量の設定：低用量 (10 mg/kg) は雄ラットにおける繁殖性メカニズム試験 (資料 未収載) の無作用量 (NOEL) である 12 mg/kg およびウサギにおける催奇形性試験 (資料 毒-41、T-11866) の無作用量 (NOEL) である 20 mg/kg の半量に基づいて選定した。高用量 (100 mg/kg) はラットにおける用量設定予備試験 (資料 未収載、T-13265) において毒性作用を及ぼした最低用量である 135 mg/kg およびイヌにおける慢性毒性試験 (資料 毒-28、T-13236) の最高用量である 100 mg/kg に基づいて選定した。

投与：雌雄各 10 匹のラットに ^{14}C -環標識モリネートをコーン油に溶解して 10 あるいは 100 mg/kg の設定用量で単回経口投与した。

試料の採取：尿および糞は投与後 6、12、24、36、48、72 および 96 時間後に採取した。糞および尿試料採取時のケージ洗浄液は尿と合わせて採取した。各投与群の雌雄各 1 匹については、呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 捕集用に 10% KOH 水溶液を、揮発性アミン代謝物捕集用に 1.0 N HCl 水溶液をそれぞれ投与後 6、12、24、36、48、72 および 96 時間後にトラップビンに入れて捕集した。96 時間後に動物を心臓穿刺により放血・屠殺し、血液を採取し保存した。次いで、動物を剖検して肝臓、腎臓、生殖器、脳、心臓、脾臓、肺、胃、胃腸管内容物、小腸、大腸、腸間膜脂肪組織、骨格筋、右大腿骨および皮膚、全皮膚およびカーカスを採取した。剖検後、代謝ケージを 30% アセトン水溶液で 2 回洗浄し、洗浄液を採取した。

試料の調製：尿およびケージ洗浄液はシンチレーションカクテルと混合した。糞および胃腸管内容物は蒸留水を加えてホモジナイズした。カーカスおよび骨を除く全組織および臓器は Soluene 350 を加えて可溶化するかあるいは蒸留水を添加後、Polytron でホモジナイズし、氷酢酸で中和した後にシンチレーションカクテルと混合した。骨は 70% 過塩素酸および 30% 過酸化水素を添加して可溶化

後、シンチレーションカクテルと混合した。

カーカスは細切後、同量の水を加えて攪拌した後、Waring Blender でホモジナイズし、Soluen 350 を加えて可溶化し、氷酢酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。血液はエタノール/Soluen 350 混合液を添加して可溶化し、30%過酸化水素水を加えて脱色し、HCl を加えて中和後、シンチレーションカクテルと混合した。

放射能の測定；尿およびケージ洗浄液、血液および呼気トラップ液中の放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で計数した。糞および胃腸管内容物は蒸留水を加えてホモジナイズ後、サンプルオキシダイザーで燃焼し、発生した¹⁴CO₂をシンチレーションカクテルに吸収させ、LSCで計数した。

結 果：

放射能の回収；結果を表1に示した。

投与した放射能は主として尿中に排泄された。尿中への放射能の排泄には用量群間の差がみられず、投与放射能の平均 71.3%が排泄された。投与 96 時間までに糞中に排泄された放射能は、尿中に排泄された放射能より少量であった。雄では糞中に排泄された放射能(平均 9.3%)は雌(平均 5.1%)より高かった。

表 1：投与後 96 時間までに回収された放射能

試 料	累積排泄率 ^{a)} (投与量%)				
	10 mg/kg		100 mg/kg		
	雄	雌	雄	雌	
尿	69.21±3.85	73.52±2.08	70.68±2.61	71.60±3.25	
糞	8.12±2.04	5.33±2.25	10.57±2.25	4.80±1.97	
組 織 ^{b)}	3.31±0.49	2.70±0.33	2.12±0.47	1.95±0.57	
血 液 ^{c)}					
胃腸管内容物 ^{d)}	0.08±0.04	0.05±0.01	0.06±0.02	0.06±0.02	
ケージ洗浄液	0.89±0.54	1.06±0.50	1.87±1.29	2.82±1.55	
合 計	82.30±2.85	83.33±0.62	85.96±2.61	81.95±1.42	
空気 捕集液 (n=1)	10% KOH	1.17	0.63	1.37	0.80
	1.0 N HCl	0.01	0.03	0.01	0.01
合 計 ^{e)}	83.48	83.89	87.34	82.76	

^{a)}：数値は累積回収放射能の平均±標準偏差を示す。 ^{b)}：肝臓、腎臓、脳、脾臓、心臓、脂肪、筋肉、皮膚、小腸、大腸、肺、胃、性腺、骨および残りのカーカスでみられた放射能の合計値。 ^{c)}：血液は屠殺時に心臓穿刺により採取。 ^{d)}：胃、小腸および大腸から採取された食物。 ^{e)}：回収された平均放射能 (n=5 匹) の合計および空気捕集液 (n=1) 中に回収された放射能の合計。

放射能の累積回収率；結果を表 2-1 および 2-2 に示した。

いずれの投与群においても尿中への排泄は急速に起こり、投与 36 時間後までに投与量の 64.0~69.2%が尿中に排泄されたが、それ以後の 60 時間内に尿中に排泄された量は投与量の 4.4~7.1%であった。100 mg/kg 投与群では 10 mg/kg 投与群よりも放射能の排泄が遅れたが、投与後 96 時間までに尿中に排泄された放射能の合計は両投与群の雌雄いずれにおいても同程度であった。

糞中への排泄は尿中への排泄よりも多少遅れたが、これは試験初期の絶食時に試料の採取を行ったために糞試料が欠如したことが原因の一部であった。糞中への放射能は大部分が投与後 12~36 時間に排泄された。投与放射能の一部 (2.0~3.3%)は 96 時間後に組織中に残留していた。10 mg/kg 投与群の動物でみられた残留放射能の投与放射能に対する割合は、100 mg/kg 投与群の動物の残留放射能よりも多かった。胃腸管内容物およびケージ洗浄液中の放射能はごく少量であった。

$^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された放射能は、いずれの投与群においても平均で雄 (1.27%)が雌 (0.72%)を僅かに上回っていた。1.0 N の HCl 捕集液中の放射能は雌雄いずれの投与群においても無視できる量であった。

$^{14}\text{CO}_2$ 以外の試料から回収された放射能の合計は、投与放射能の 81.95~85.96% (平均 83.39%)であった。100 mg/kg 投与群雄から回収された放射能の合計は、同群雌あるいは 10 mg/kg 投与群雄より多かった。

表 2-1：放射能の排泄率 (10 mg/kg)

試料		累積排泄率 (投与量%)						
		6h	12h	24h	36h	48h	72h	96h
雄	尿	25.54	45.03	61.11	64.55	66.69	68.34	69.21
	糞	0.00	0.00	5.11	7.34	7.75	7.96	8.12
	合計 ^{a)}	25.54	45.03	66.22	71.89	74.44	76.30	77.33
雌	尿	37.19	52.22	65.77	69.16	71.01	72.55	73.52
	糞	0.05	0.05	4.11	4.65	5.00	5.17	5.32
	合計 ^{a)}	37.24	52.27	69.88	73.81	76.01	77.72	78.84

^{a)} : 5 匹の平均値

表 2-2 : 放射能の排泄率(100 mg/kg)

試料		累積排泄率(投与量%)						
		6h	12h	24h	36h	48h	72h	96h
雄	尿	19.07	27.67	53.86	63.98	67.46	69.96	70.68
	糞	0.00	0.00	7.19	9.40	10.09	10.45	10.57
	合計 ^{a)}	19.07	27.67	61.05	73.38	77.55	80.41	81.25
雌	尿	15.51	27.98	54.58	64.54	68.45	70.90	71.60
	糞	0.02	0.02	2.12	3.40	4.14	4.59	4.80
	合計 ^{a)}	15.53	28.00	56.70	67.95	72.59	75.49	76.44

^{a)} : 5 匹の平均値

組織内濃度 ; 結果を表 3 に示した。

100 mg/kg 投与群では、最高残留量は血液(22.0~23.4 μg 当量/g)でみられた。血漿中の残留量は血液より約 30 倍低かったため、残留放射能の大部分は血球に結合していると考えられた。100 mg/kg 投与群の組織内濃度は、血液中濃度より 2 倍以上も低く、最高濃度は肝臓、腎臓、肺および脾臓でみられた。

10 mg/kg 投与群でも組織中の最低濃度は血漿でみられ、最高濃度は血液、肝臓、腎臓および肺でみられた。100 mg/kg 投与群の組織内濃度は、全測定時点で 10 mg/kg 投与群の濃度を上回っていた。血液では、残留量の差が投与群間の用量差(10 倍)を上回っていたが、肝臓、腎臓および肺では用量差を下回っており、他の組織では同程度であった。

表 3 : 投与 96 時間後の組織内濃度

試料	10 mg/kg				100 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度 ($\mu\text{g/g}$)	投与量 %	濃度 ($\mu\text{g/g}$)	投与量 %	濃度 ($\mu\text{g/g}$)	投与量 %	濃度 ($\mu\text{g/g}$)	投与量 %
肝臓	2.28	1.00	1.38	0.74	7.50	0.35	8.80	0.43
腎臓	1.29	0.11	0.94	0.95	6.70	0.067	5.50	0.053
脳	0.30	0.015	0.29	0.025	2.10	0.012	2.40	0.020
小腸	0.42	0.041	0.30	0.057	3.00	0.035	2.00	0.025
大腸	0.28	0.016	0.25	0.021	2.50	0.013	1.70	0.012
胃	0.58	0.025	0.60	0.034	2.90	0.014	3.20	0.014
生殖器	0.63	0.059	0.23	0.003	2.10	0.020	2.20	0.001
心臓	0.70	0.022	0.66	0.026	4.80	0.015	4.20	0.014
脾臓	0.61	0.011	0.51	0.012	5.20	0.009	5.00	0.010
肺	1.09	0.043	0.99	0.054	7.90	0.039	7.90	0.042
脂肪組織	0.17	-	0.10	-	1.20	-	1.00	-
筋肉	0.17	-	0.19	-	1.00	-	1.40	-
皮膚	0.34	0.71	0.35	0.69	2.80	0.61	3.80	0.66
骨	0.10	-	0.08	-	1.10	-	1.00	-
血液	2.15	0.69	1.89	0.70	23.40	0.66	22.00	0.72
血漿	0.08	0.010	0.07	0.012	0.70	0.006	0.80	0.012

数値はモリネートの μg 当量/g 組織を示す (5 匹の平均値)。- : データなし。

結 論 : ^{14}C -環標識モリネートを 10 あるいは 100 mg/kg の用量でラットに単回経口投与すると、急速に吸収された後に主として尿中に排泄された。糞中への排泄量は、投与量に対する割合 (%) として表すと、尿中への排泄に比較して少なく、糞中への排泄量は雄では雌より多かった。

投与 96 時間後には放射能の約 3% が動物体内に残留していた。10 mg/kg 投与群では残留放射能の約 18% が、100 mg/kg 投与群では約 28% が血液に残留していた。96 時間後の組織中の最高濃度は血液でみられ、放射能の大部分は血球に結合していた。本試験でみられた組織中の相対的な放射能の分布は、他の試験 (資料 代-2) でみられたものと類似していた。

肝臓、肺、腎臓および脾臓では他の組織より高濃度の放射能がみられた。これらの臓器では、放血の際に除去されなかった血液がこれらの組織中の放射能の大部分を占めていた可能性が考えられた。

(資料 代-20)

(5) モリネートのラットにおける血中薬物動態試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

供試化合物：

略 称： ^{14}C -環標識モリネート

比放射能；

放射化学純度；

標識位置の設定理由：

さらに、この放射性標識体の部位は、既知の単回経口投与後の排泄および組織中濃度試験（資料 代-4）と同一部位とした。

供試動物：

Sprague Dawley 系ラット (CrI:CD (SD))

1 群雌雄各 12 匹 (6-9 週齢、体重：約 193-238 g)

試験方法：

投与用量の設定；既知の単回経口投与後の排泄および組織中濃度試験（資料 代-4）での投与用量と同じ 10 mg/kg（低用量）および 100 mg/kg（高用量）とした。

投 与；非標識モリネートで放射能希釈した ^{14}C -環標識モリネートをコーンオイルに懸濁させ、設定用量で単回経口投与した。

試料採取：

試験構成を表 1 に示す。血液試料は各グループのラットをさらに雌雄各 4 匹の 3 つのサブグループに分け、時間ごとに決められたサブグループから採取した。血漿は、遠心により赤血球と分離することにより採取した。

サブグループ 1：投与前、2、6、48、120 時間

サブグループ 2：0.5、3、12、72、144 時間

サブグループ 3：1、4、24、96、168 時間

分析方法：

放射能測定は、自動クエンチング補正機能付き液体シンチレーションカウンターを用

いて行った。血漿は、Ultima Gold シンチレーターと混合し、全血は、サンプルオキシダイザーを用いて燃焼後、Carbosorb E (CO₂ 吸収剤) に吸収させて放射能を測定した。

薬物動態解析：

血漿中および全血中の平均放射能濃度データは、ソフトウェア (WinNonlin Pro, version 3.3, Pharsight Corp, USA) を用いて解析した。平均最高濃度 (C_{max}) および最高濃度到達時間 (T_{max}) は、実験値より直接求めた。濃度測定可能最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) および最終サンプリング時点までの AUC (AUC_{168}) は線形台形法により算出した。無限時点までの無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、以下の数式に基づいて算出した。

$$AUC = AUC_t + C_{last} / \lambda_z$$

C_{last} は濃度測定可能最終時点における予測濃度、 λ_z は対数濃度を時間に対して線形回帰フィッティングすることにより求めた。

結果：

結果の概要を表 1~3 と図 1~4 にまとめた。

(1) 血漿中 ¹⁴C -濃度の経時推移 (表 1)

血漿中 C_{max} は、低用量群 (10 mg/kg) では投与後 1 時間 (雄) および 2 時間 (雌) 後に、それぞれ 2.09 $\mu\text{g equiv/g}$ および 2.54 $\mu\text{g equiv/g}$ となった。高用量群 (100 mg/kg) では雌雄共に 0.5 時間後に、それぞれ 10.4 $\mu\text{g equiv/g}$ および 9.15 $\mu\text{g equiv/g}$ となった。AUC は、低用量群では 52.2 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雄)、53.1 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雌)、高用量群では、328 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雄)、338 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雌) であり、 $t_{1/2}$ は低用量群で 30.9 時間 (雄) および 35.6 時間 (雌)、高用量群では 31.6 時間 (雄) および 38.7 時間 (雌) であった。

(2) 全血中 ¹⁴C -濃度の経時推移 (表 1)

全血中 C_{max} は、低用量群 (10 mg/kg) では投与後 6 時間 (雄) および 2 時間 (雌) 後に、それぞれ 3.24 $\mu\text{g equiv/g}$ および 3.19 $\mu\text{g equiv/g}$ となった。高用量群 (100 mg/kg) では雌雄共に 24 時間後に、それぞれ 26.4 $\mu\text{g equiv/g}$ および 30.0 $\mu\text{g equiv/g}$ となった。AUC は、低用量群では 562 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雄)、733 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雌)、高用量群では、7240 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雄)、8970 $\mu\text{g equiv. h/g}$ (雌) であり、 $t_{1/2}$ は低用量群で 127.9 時間 (雄) および 166.7 時間 (雌)、高用量群では 177.8 時間 (雄) および 192.0 時間 (雌) であった。

(3) 血漿中および全血中 ¹⁴C-環標識モリネートの薬物動態 (表 1)

血漿中および全血中の薬物動態パラメーターは、雌雄でほぼ同等であり、顕著な

性差はなかった。

全血中放射能の平均濃度は血漿中と比べて高値であった。AUC に基づいて算出した全血：血漿放射能比は、雌雄で同等（投与用量 10 mg/kg でそれぞれ 10.8 および 13.8、投与用量 100 mg/kg でそれぞれ 22.1 および 26.5）であり、赤血球への放射能分布が高いことが示唆された（表 2）。全血中 T_{max} が、2~6 時間（10 mg/kg）から 24 時間（100 mg/kg）と長くなることから、高用量では赤血球への分布が遅くなることが示唆された。

両投与用量で C_{max} と AUC を比較すると、血漿におけるこれらのパラメーターの増加は投与用量の増加に比べて小さかったことから、血漿における薬物動態は投与用量に依存しない（非線形）ことが示唆された。しかしながら、全血中においては、 C_{max} と AUC の増加は投与用量の増加に比例していた。以上により、 ^{14}C -モリネートは、10 mg/kg から 100 mg/kg への投与用量の増加に伴い、用量相関的に全血中に暴露することが想定された。（表 3）。

表 1 全血、血漿中 ^{14}C -環標識モリネートの薬物動態

パラメーター	血漿				全血			
	10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	1	2	0.5	0.5	6	2	24	24
C_{max} ($\mu\text{g equiv/g}$)	2.09	2.54	10.4	9.15	3.24	3.19	26.4	30.0
AUC_t ($\mu\text{g equiv. h/g}$)	51.3	51.5	321	322	336	367	3400	3960
AUC ($\mu\text{g equiv. h/g}$)	52.2	53.1	328	338	562	733	7240	8970
$t_{1/2}$ (時間)	30.9	35.6	31.6	38.7	127.9	166.7	177.8	192.0

表 2 全血：血漿放射能比

濃度 (mg/kg)	全血：血漿放射能比 (全血 AUC / 血漿 AUC)	
	雄	雌
10	10.8	13.8
100	22.1	26.5

表 3 投与用量比と C_{max} 比および AUC 比の比較

投与用量 (mg/kg)	投与 用量比	C_{max} 比				AUC 比			
		血漿		全血		血漿		全血	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	10	5	3.6	8.1	9.4	6.3	6.4	12.9	12.2

結 論 :

^{14}C -モリネートの動態に顕著な性差は認められなかった。

AUC に基づいて算出した全血：血漿放射能比により、赤血球への放射能分布が高いことが示された。また、高用量で赤血球への放射能分布が遅くなることが示唆された。

両投与用量で C_{max} と AUC を比較すると、血漿におけるこれらのパラメーターの増加は投与用量の増加に比べて小さかったことから、血漿における薬物動態は投与用量に依存しない（非線形）ことが示唆された。しかしながら、全血中においては、 C_{max} と AUC の増加は投与用量の増加に比例していた。以上により、 ^{14}C -モリネートは、10 mg/kg から 100 mg/kg への用量増加に伴い、用量相関的に全血中に暴露することが示された。

図 1 雄ラットにおける血漿中の放射活性濃度

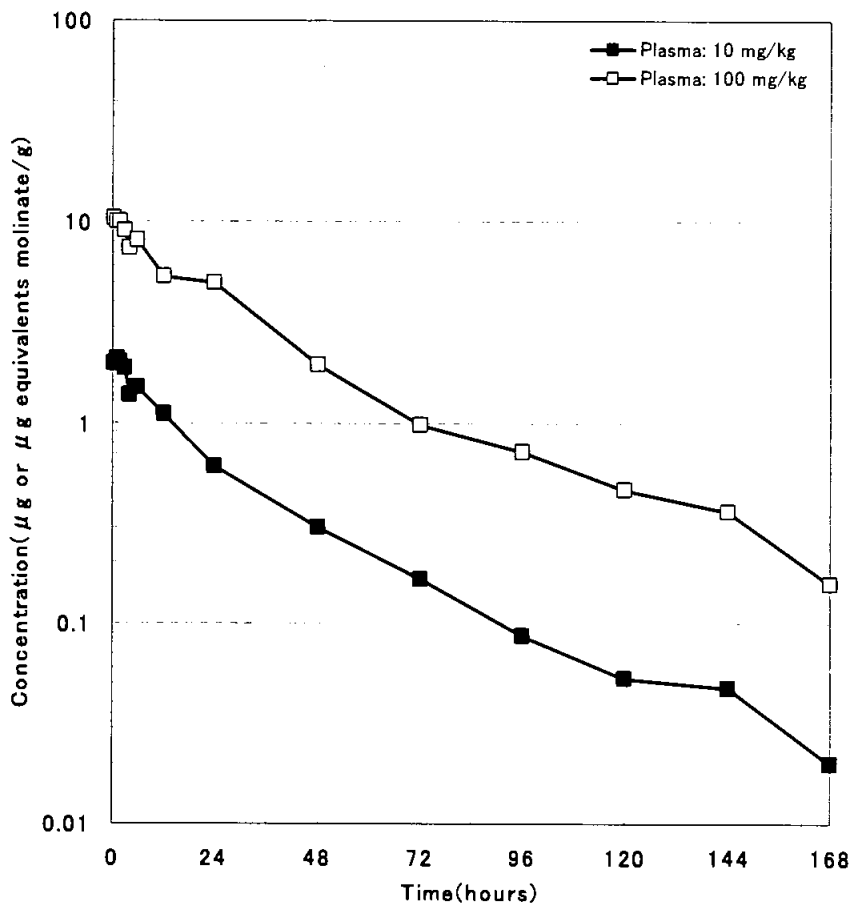


図 2 雄ラットにおける全血中の放射活性濃度

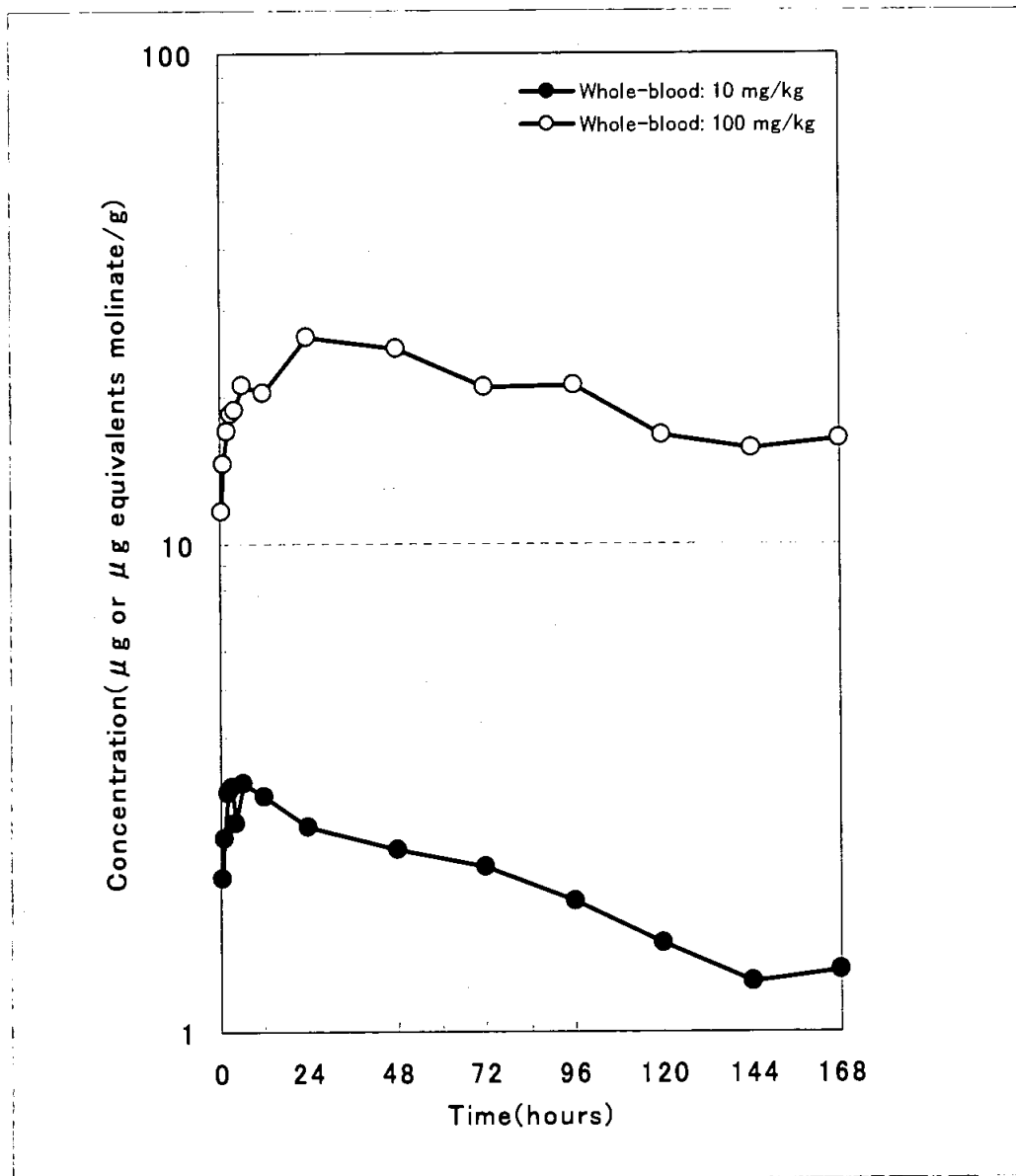


図 3 雌ラットにおける血漿中の放射活性濃度

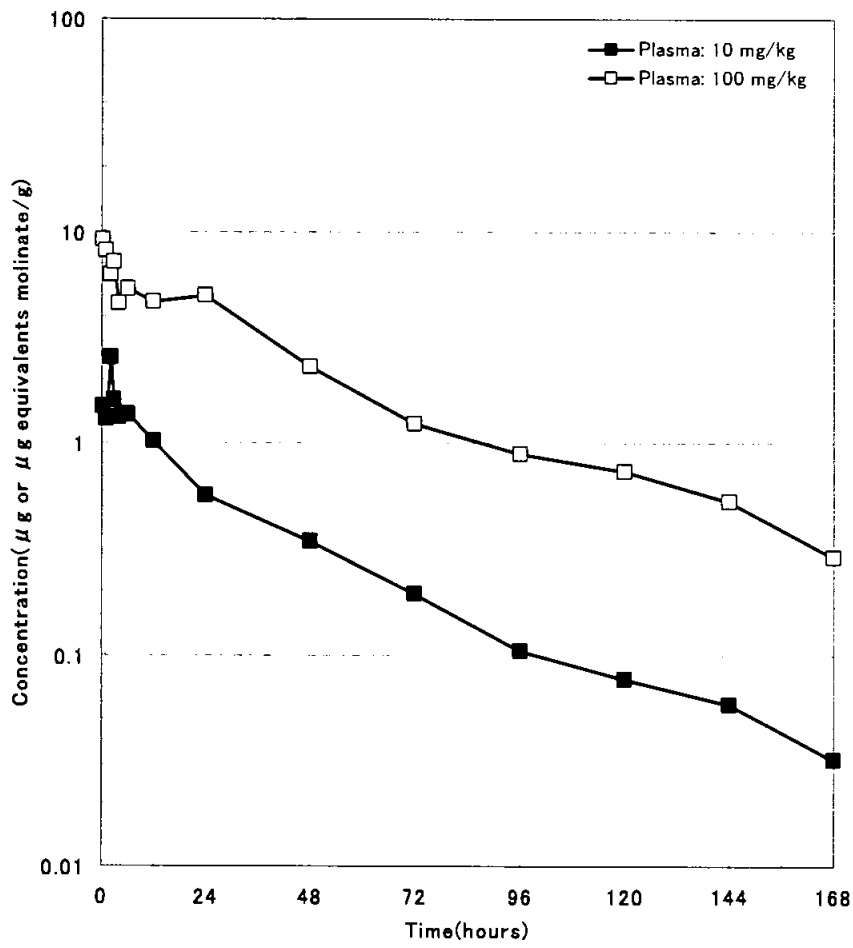


図 4 雌ラットにおける全血中の放射活性濃度

