

(資料 代-5)

(6) ^{14}C -標識モリネートを用いたラットにおける回収試験

試験機関：Giba-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 [CRCr1:CDSDBR] 系ラット

1 群雄 4 匹 (7~8 週齢、体重：雄 258~314 g)

試験方法：

投 与；8 匹の雄ラットに ^{14}C -環標識モリネートをコーン油および非標識モリネート (純度 %) で希釈して 10 mg/kg の設定用量で単回経口投与した。投与後 4 匹のラットをシラン処理した代謝ケージに收容し、残りの 4 匹を無処理の代謝ケージに收容した。

試料の採取； ^{14}C -環標識モリネートを投与後、尿および糞を 6、12、24、36、48、72、96、120、144 および 168 時間目まで採取した。尿および糞試料採取時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。

雄 1 匹のラットの呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 、揮発性アミン代謝物をそれぞれ 10% KOH 水溶液および 1.0 N の HCl 水溶液を含む 2 本のトラップビンに捕集し、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。これらの 2 本の他に中性代謝物を捕捉するために XAD-2 レジンを含むトラップビンをこれらのビンとビンの下流に配置し、捕集液を 24、72 および 168 時間目に採取した。168 時間目に動物をケージから取り出して、ケージを洗浄し、洗浄液を採取した。また、動物を心臓穿刺により放血・屠殺し、血液を採取した。皮膚はカーカスから剥離して保存した。また、ケージは蒸留水あるいは Radiac[®]/蒸留水混合液で洗浄し、アセトンを浸したスワブでケージを拭うワイプテストを行って、残留している放射能を調べた。

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。糞は蒸留水を添加してホモジナイズした。10% KOH 空気捕集液は蒸留水およびシンチレーションカクテルと混合した。XAD-2 空気捕集液はトルエンで抽出後し、シンチレーションカクテルと混合した。皮膚は氷酢酸で中和後、シンチレーションカクテルと混合した。カーカスおよび臓器は細切して蒸留水を添加し、Waring Blender でホモジナイズした。その後、Solune 350 で可溶化し、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/Solune 350 混合液を添加して可溶化後、過酸化水素水で脱色し、0.5 N の

HCl 水溶液で中和して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。糞試料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；結果を以下の表 1 に示した。

表 1：投与後 168 時間の放射能の回収

試 料		放射能回収率(%)	
		シラン処理	シラン非処理
尿		78.18±5.13	79.01±5.41
糞		14.24±4.73	12.15±5.11
組 織 ^{a)}		2.88±0.85	2.46±0.33
血 液 ^{b)}		0.53±0.11*	0.69±0.05*
ケージ洗浄液		0.72±0.15	1.01±0.85
合 計		96.55±0.83	95.31±1.26
+ 空気 捕集 液	10% KOH	1.06	1.16
	1.0 N HCl	0.00	0.00
	XAD-レジソ	0.00	0.00
合 計 ^{c)}		97.61	96.47

数値は平均±標準偏差を示す。分散分析、*：P≤0.05

a)：カーカス(臓器を含む)および皮膚の放射能。

b)：屠殺時に心臓穿刺により採取された。

c)：4 匹の動物より回収された平均放射能および 1 匹の動物の空気捕集液⁺中から回収された放射能の総和。

モリネートは経口投与後に主として尿中に急速に排泄された。投与した放射能の尿中への排泄は、シラン処理および非処理群で同程度であり、平均で 79%であった。168 時間における糞中への排泄は、尿より少量であり、シラン処理群(14.2%)が非処理群(12.2%)よりやや高かった。しかしながら、糞からの放射能の回収にはバラツキがみられ、両群で統計学的に有意な差はみられなかった。168 時間後には投与放射能のかなりの部分が組織(2~3%)および血液(0.5~0.7%)に残留していた。血液から回収された放射能の値にはシラン処理および非処理群で統計学的に有意な差がみられたが、この原因は屠殺時の採血量のバラツキが原因であった。血中放射能濃度には統計学的に有意な差はみられなかった。ケージ洗浄液から回収された放射能には群間の差はみられず、回収放射能

もごく少量であった。回収された放射能の大部分は 30%アセトン水溶液を用いた1回目の洗浄液中にみられた。ケージ洗浄後に行ったワイプテストの計測値は自然放射能の dpm 値と近似していたため、この計測値に基づいて以後のケージ洗浄液から回収される放射能濃度を予測することは困難であった。各種の試料からの放射能の回収率の合計は平均 96%であり、シラン処理群の方が非処理群よりやや高かったが統計学的に有意な差とはならなかった。この他に各群の1匹から投与放射能の 1.1~1.2%が $^{14}\text{C}\text{O}_2$ として回収されたが、揮発性アミン捕集液あるいは XAD-2 捕集液中には検出可能な量の放射能はみられなかった。 $^{14}\text{C}\text{O}_2$ の数値を空気捕集液の回収率に加えると本試験の回収率は平均で 97%となった。

尿および糞からの排泄の経時変化；結果を以下の表 2 に示した。

表 2：尿および糞からの経時的排泄

試料	累積排泄率 ^{a)} (投与量%)										
	6h	12h	24h	36h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
シラン処理	尿	24.95	48.52	64.09	70.24	72.85	75.23	76.49	77.29	77.81	78.18
	糞	0.01	2.11	11.01	12.60	13.31	13.70	13.94	14.07	14.17	14.24
	合計	24.96	50.63	75.10	82.84	86.16	88.93	90.43	91.38	91.98	92.42
非処理	尿	34.08	50.63	65.38	70.65	73.61	76.12	77.39	78.13	78.65	79.01
	糞	0.01	0.04	9.10	10.67	11.38	11.77	11.93	12.03	12.07	12.15
	合計	34.09	50.67	74.48	81.32	84.99	87.89	89.32	90.16	90.72	91.16

^{a)}：4匹の平均値

尿中への排泄は全群で急速に起こり、投与放射能の 70~71%が投与後 36 時間以内に排泄された。残りの 36~168 時間にはさらに 8%が排泄されたのみであった。糞中への排泄は、試験初期の絶食のために尿中への排泄よりやや遅れが生じた。糞を経由した放射能の排泄の大半は 12~36 時間以内に起こった。

結論： ^{14}C -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、投与後の放射能の回収率にはガラス製代謝ケージへのシラン処理の影響はみられなかった。シラン処理群および非処理群のいずれにおいても高い放射能回収率が得られた。本試験では、先行の試験(資料 代-4)よりも回収率が良かったが、理由は特定できなかった。

(資料 代-6)

(7) モリネートのラットにおける生体内変換試験

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：(10 および 100 mg/kg 単回経口投与試験)
(10 mg/kg 反復経口および 1 mg/kg 静脈内投与試験)

放射化学純度：(10 mg/kg 単回経口投与試験)
(100 mg/kg 単回経口投与試験)
(10 mg/kg 反復経口および 1 mg/kg 静脈内投与試験)

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット

雌雄各 20 匹 (8~9 週齢、体重：雄 279~379 g、雌 190~252 g)

試験方法：

投与：¹⁴C-環標識モリネートは経口投与の場合はコーン油および非標識モリネート (純度 %) あるいは生理食塩水で希釈し、1 群雌雄各 5 匹のラットに以下のいずれかの方法で投与した。詳細は先に行った試験の頁 (資料 代-2、代-3、代-4) に記載されている。

- (1) 10 mg/kg の用量で ¹⁴C-環標識モリネートを単回経口投与
- (2) 100 mg/kg の用量で ¹⁴C-環標識モリネートを単回経口投与
- (3) 10 mg/kg の用量で非標識モリネートを 14 日間反復経口投与後、¹⁴C-環標識モリネートを 10 mg/kg の用量で単回経口投与
- (4) 1 mg/kg の用量で ¹⁴C-環標識モリネートを単回静脈内投与

試料の採取：尿および糞試料の採取は、先に行った試験 (資料 代-2、代-3、代-4) に記載されているが、経口投与の場合は投与後 6、12、24、36、48、72 および 96 時間後に採取し、静脈内投与の場合には投与後 120、144 および 168 時間後に採取した。呼気中の CO₂ は、各群の雌雄各 1 匹の呼気中の ¹⁴CO₂ を 10% KOH 水溶液を含む 2 本のトラップ瓶に捕集し、尿および糞試料と同時期に採取した。尿および糞は -20°C で凍結保存し、CO₂ 捕集液は 4°C で保存した。

試料の調製：投与群の尿を各投与群の各動物が各採取時期に排泄した量の 1/20 ずつを取り分けてプールした。尿試料のプールは尿中に全放射能の 95% 以上が排泄されるまで行った。尿の各プール試料の一部はシリンジフィルターでろ過後、TLC で分析した。ろ液の一部は室温、一晩で β-グルクロニダーゼにより加水分解した。

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。

100 mg/kg 投与群の雄(動物番号 21)および雌(動物番号 4)の投与後 12~24 時間後採取の糞試料は凍結乾燥後、ホモジナイザーでメタノール抽出し、遠心分離後、シリンジフィルターでろ過して TLC で分析した。

放射能の測定；尿はシンチレーションカクテルと混合し、糞は水で約 1:1.5 (w/v) に希釈して濃厚なホモジネートとなるまで振盪した後、ホモジネートの 1 部をサンプルオキシダイザーで燃焼し、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た。 CO_2 捕集液はシンチレーションカクテルおよび蒸留水と混合させた。これらを液体シンチレーションカウンター(LSC)で計数した。

代謝物の分析・同定；代謝物はガスクロマトグラフィー/質量分析(GC/MS)およびサーモプレー高速液体クロマトグラフィー/質量分析(TS/HPLC/MS)および薄層クロマトグラフィー(TLC)で分析し、標準品との比較により同定した。

結 果：

排 泄；尿中および糞中への放射能の抽出は抄録中の資料 代-2、代-3 および代-4 に記載されている。

尿中代謝物；TLC における分析結果を表 1~9 に、尿中代謝物に対して提唱された代謝経路を図 1 に示した。

二次元 TLC 分析で 22 個の放射能スポットが試料中に検出された。各群で同じ代謝物の分布がみられた。未処理尿では、尿中放射能の全量の 5%以上がみられたのは全スポットのうち 4 スポットにすぎなかった。これらの 4 スポットのうちの 1 つ(No. 10)は β -グルクロニダーゼで加水分解されたが、これに伴い、スポット 19 が増加した。スポット 2、3、4、5、10、15、19 および 21 中の代謝物は同定された。これらの代謝物は、全群で尿中放射能に対する比率として 73.5~85.9%の範囲にあった。

糞中代謝物；二次元 TLC における分析結果を表 9 に示した。

糞中代謝物のプロフィールは雌雄間で質的な差はなく、多数の代謝物は尿中代謝物と同一であった。スポット 9 中の代謝物をこれに対応する尿中代謝物の分析に用いた質量分析法によって分析し、
と 同定した。

糞中代謝物のスポット 2~4 の Rf 値は、尿中代謝物のスポット 2~4 の Rf 値と同一であった。従って、スポット 2~4 の代謝物は尿および糞の両方に存在すると考えられた。スポット 10 中の放射能は、スポット 18~22 の尿中代謝物が検出された部分にみられた。TLC 板上のこの部分は糞中放射能が尿中放射能よりも高い割合でみられ、主要な代謝物は
および

である可能性が高いと考えられた。糞中に含まれる未変化の R-4572 は糞中放射能の 3%以下であることが示された。糞中には

は、少量しか含まれていないことが示された。

結 論 : R-4572(モリネート)をラットに経口投与すると十分に吸収され、動物体内では、経口あるいは静脈内投与のいずれにおいても広範囲に代謝された。代謝のプロセスの大部分に が関与し、その結果として、
 が生成した。この中間体は

となった。

も主要な代謝経路であった。

10 mg/kg および 100 mg/kg を単回経口投与後の R-4572 の代謝には用量相関性あるいは雌雄に関連する有意な差はみられなかった。10 mg/kg の用量を反復経口投与後に尿中の の比率が増加したが、これに対応する他の代謝物の比率が減少した。経口投与したラットと比較すると、静脈内投与したラットでは排泄した尿中放射能のうち の割合が低かった。

表 1 : 100 mg/kg 単回経口投与

スポット 番号	雄ラットの尿		雌ラットの尿	
	未処理 (%)	加水 分解 (%)	未処理 (%)	加水 分解 (%)
1(原点)				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				

表 2 : 10 mg/kg 単回経口投与

スポット 番号	雄ラットの尿		雌ラットの尿	
	未処理 (%)	加水 分解 (%)	未処理 (%)	加水 分解 (%)
1(原点)				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				

表 3 : 10 mg/kg 反復経口投与

スポット 番号	雄ラットの尿		雌ラットの尿	
	未処理 (%)	加水 分解 (%)	未処理 (%)	加水 分解 (%)
1(原点)				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				

表 4 : 1 mg/kg 静脈内投与

スポット 番号	雄ラットの尿		雌ラットの尿	
	未処理 (%)	加水 分解 (%)	未処理 (%)	加水 分解 (%)
1(原点)				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				

表 5 : 100 mg/kg 単回経口投与群の尿中代謝物

スポット ト番号	代謝物	雄 (%)	雌 (%)
2			
3			
4			
5			
10			
10			
10			
15			
19			
21			
同定された尿中放射能の割合			

表 6 : 10 mg/kg 単回経口投与群の尿中代謝物

スポット ト番号	代謝物	雄 (%)	雌 (%)
2			
3			
4			
5			
10			
10			
10			
15			
19			
21			
同定された尿中放射能の割合			

表 7 : 10 mg/kg 反復経口投与群の尿中代謝物

スポット ト番号	代謝物	雄 (%)	雌 (%)
2			
3			
4			
5			
10			
10			
10			
15			
19			
21			
同定された尿中放射能の割合			

表 8 : 1 mg/kg 静脈内投与群の尿中代謝物

スポット ト番号	代謝物	雄 (%)	雌 (%)
2			
3			
4			
5			
10			
10			
10			
15			
19			
21			
同定された尿中放射能の割合			

表 9 : 100 mg/kg 経口投与群の糞抽出物中の代謝物割合 (%)

スポット番号	動物番号#21(雄)	動物番号#4(雌)
1		
2 ^a		
3 ^a		
4 ^a		
5		
6		
7		
8		
9 ^b		
10 ^c		
11		

^a: 尿中代謝物のスポット番号 2~4 に相当。

^b:

^c: 尿中代謝物のスポット番号 18~22 に相当。

図 1 尿中代謝物に関して提唱されたモリネートの代謝経路

(資料 代-21)

(8) モリネートの単回経口投与後のヒトにおける代謝

結 論：本試験の結果、5 mg のモリネートをヒトに経口投与した場合

、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）。

(資料 代-7)

(9) モリネートの代謝における動物種間比較

試験機関：Zeneca Ag Products (米国)

報告書作成：1997年

実施理由：

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：

略称：

比放射能：

放射化学純度：

供試動物：雄ラット；Sprague-Dawley種（8～10週齢、体重記載なし）

雄マウス；CD-1種（4～5週齢、体重記載なし）

雄ウサギ；ニュージーランドホワイト種（16～20週齢、体重記載なし）

雄イヌ；純系ビーグル種（16～24週齢、体重記載なし）

試験方法：

投与方法および試料採取： ^{14}C -標識モリネートをラットには1、40および200 mg/kgを4 MBq/kgでコーン油1 mL/kgを用いて、マウスには40 mg/kgを4 MBq/kgでコーン油5 mL/kgを用いて、ウサギには40 mg/kgを4 MBq/kgでコーン油1 mL/kgを用いて、それぞれ単回強制経口投与し、イヌには40 mg/kgを0.1 MBq/kgでコーン油4 mL/kgを用いてカプセル経口投与した。

投与後、各動物は動物種別にSUS製代謝ケージにて飼育し、尿および糞試料を投与後0 - 24時間、24 - 48時間および48 - 72時間に氷冷した容器に採取し、各試料は分析時まで凍結保存（ -70°C ）した。サンプル採取は、投与後72時間に、ラットとマウスはハロタンの過剰吸入投与後、頸椎脱臼により屠殺し、ウサギはEuthatal過剰投与により屠殺し、イヌはEuthatalによる終末麻酔下に放血屠殺した。

代謝物の分析・同定：試料中の放射能は液体シンチレーション(LSC)計測により放射能を定量し、試料の一部は自動燃焼装置で酸化燃焼した後、LSC計測を行った。未変化の ^{14}C -モリネートとその代謝物は

により分析した。

結 果：尿試料中の HPLC 分析により、投与されたモリネートは全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ことが認められ（図 1A~1D）、未変化のモリネートは分析に供したいずれの尿試料中でも検出されなかった。尿試料は、
にて直接分析し、

これらの代謝物の比率を次表に示す。

表 1 : 40 mg/kg の ^{14}C -環標識モリネートを投与したときの各動物の尿中代謝物

代謝物	保持時間 (分)	尿中代謝物 (投与量%)			
		ラット	マウス	イヌ	ウサギ
I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					
VIII					
IX					
X					
XI					
XII					
XIII					
XIV					
XV					
XVI					
XVII					
XVIII					

n. d. : 未検出。

考 察： のラットにおける代謝について、40 mg/kg の
 を投与した場合、尿中に3個の代謝物が急速に排
 泄され、投与した放射性標識物の72%が24時間以内に排泄された（図4）。回
 収した放射性標識物の86%を占めていた主要代謝物は
 であり、9%の
 も同定された。
 3個目の代謝
 物（5%）は同定しなかったが、そのHPLCでの保持時間（24.6分）に基づいて、
 それが であることが示唆された。

モリネート放射性標識物の組織内分布に関して、以下の表に示すように有意な
 種特異的性差はラットおよびマウスについては認められないが、これらの動物
 種の血中放射性標識物濃度について顕著な差が認められた。これは循環する
 を分離するラットのグロビン中に特異的に存在するチオー
 ル成分によるものと推定される（文献：①および②）。

表2：ラットおよびマウスの組織中の残留放射活性値

組 織	組織分布割合 (nmol モリネート等量/g 組織)			
	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
血液 (全血)	53.8±0.8	56.4±4.8	1.6±1.2	2.8±0.3
(血漿)	2.3±0.5	2.3±0.2	n. s.	n. s.
肝	44.7±7.4	35.2±4.3	24.4±2.8	44.2±2.8
腎	30.2±2.9	29.1±1.3	8.8±1.1	10.7±1.4
肺	19.2±3.2	18.7±0.5	7.5±0.6	10.2±1.4
脾	15.2±3.3	15.9±1.2	3.2±0.4	3.8±0.8
副腎	14.5±1.7	15.8±0.8	12.9±5.1	14.0±6.0
心	12.7±3.7	15.5±2.9	4.0±0.4	5.2±0.8
睾丸/卵巣	10.7±0.7	7.8±0.8	5.3±0.3	4.2±0.9
脳	6.8±0.5	7.3±1.2	2.3±0.1	2.4±0.2
腹部脂肪	5.7±1.4	3.9±0.5	1.2±0.3	3.1±0.6
骨	3.8±1.3	3.0±0.5	1.4±0.5	1.5±0.3
筋肉	3.7±0.3	3.8±0.4	2.1±1.2	2.6±0.4
残部カーカス	6.4±1.1	6.3±0.2	2.3±0.1	3.1±0.2

n. s. : 試料なし

モリネート代謝の動物間種差について、

推定量を次表に示した。

表 3：尿中代謝物の主要代謝経路

動物種	モリネート代謝経路（投与量%）		
ラット			
マウス			
ウサギ			
イヌ			
サル			
ヒト			

この表から、ラット、マウスおよびイヌではウサギと比較してより高比率で
 が代謝・生成することが知られ、モリネートの
 がモリネートの繁殖毒性に対する種別感受性の差の原因であると仮定する
 ならば、イヌも感受性を示す可能性があることが推測されるが、事実はこれ
 に反して、イヌに 52 週間にわたりモリネートを 50 mg/kg の投与用量で投与し
 た慢性毒性試験(資料 毒-28)では、繁殖毒性は認められなかった。
 ウサギではラットに観察されたようにモリネートの投与による繁殖能低下作用
 を受けがたく、投与されたモリネートの主要代謝物は
 であり、この
 はラットにおいて精子病変を誘発し
 ないことを示しているデータによって毒性物質ではない可能性が示唆されてい
 る（ ）。

モリネートの投与後にげっ歯類で特異的にみられる繁殖能の低下のメカニズム
 は、
 による中性コレステロールエステル加水分解酵素
 (nCEH) 活性の阻害の結果として起こるテストステロン合成の混乱と関連付
 けられているが、この混乱の原因となる
 は、ラット、
 マウスおよびイヌにおけるモリネートの主要代謝物として生成するので、代謝
 のみでこれらの動物はモリネートの繁殖能への影響に等しく感受性があること
 を示せるのではないかと考えられるが、動物種間で差があることは明白となっ
 ている。ラットでは、精子の放出はテストステロンの時限的急増によってコン
 トロールされており（ ）、この急増はモリネートおよび
 を投与した雄ラットでは遅延したか不在であり、テストステロンの
 全身性および精巢内濃度は、モリネート/
 の投与後に
 顕著な減少が認められている（ ）。テストステロン合成および精子
 形成における生理学および生化学的研究により、ラットはその精巢でテスト
 ステロンをほぼ全面的に nCEH の触媒作用により高密度リポ蛋白から放出され
 るコレステロールに依存している（ ）に対し、ヒトを含む他の動
 物種のこの経路への依存度ははるかに低く、そのコレステロールを nCEH と無
 関係に低密度リポ蛋白から得る（ ）という差があることが示
 されている。したがって、
 は繁殖毒性の発現の前提条

件ではあるが、各種動物の感受性は生理学および生化学的相違によって異なっていることを示している（ ）。また、ヒトの工場従業員および有志者による試験では、 はヒトにおける主要代謝物であるのに対して、 への代謝は投与量のわずか 1~5%であることが報告されている（ ）。

結 論： の生成は、モリネートによる繁殖能低下にとっては前提条件であるが、各動物種の感受性は生理学および生化学的相違により異なっている。ヒトによる試験では、 への代謝は投与量のわずか 1~5%であり、そのテストステロンの大部分は低密度リポ蛋白から得ていると結論付けられており、したがって、この試験の所見は、病理学的データ（ ）およびモリネートによる精子病変の生化学を述べたメカニスティックなデータ（ ）とともに、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すると考えられる（ ）。

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。

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。

図 1A : ^{14}C -環標識モリネート投与における尿中代謝物 (雄ラット、40 mg/kg、0~72 時間)

図 1B : ^{14}C -環標識モリネート投与における尿中代謝物 (雄マウス、40 mg/kg、0~72 時間)

図 1C : ^{14}C -環標識モリネート投与における尿中代謝物 (雄イヌ、40 mg/kg、0~72 時間)

図 1D : ^{14}C -環標識モリネート投与における尿中代謝物 (雄ウサギ、40 mg/kg、0~72 時間)



□ : 推定代謝物

図 2 : モリネートの推定代謝経路

□：推定代謝物

図3： モリネートの

への推定代謝経路

図 4 : ^{14}C -環標識 投与における尿中代謝物
(雄ラット、40 mg/kg、0~72 時間)

(資料 代-22)

(10) ラットにおける硫黄酸化による代謝

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory(英国)

報告書作成年：2000年

実施理由：

供試標識化合物：

略称：14C-環標識モリネート

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：SD系雄ラット、入荷時週齢 6～8週、投与開始時体重 180～220g、
1群1～4匹

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、投用量1、16、40および200 mg/kgで、単回強制経口投与した。

検査項目および結果：

尿中排泄：投与後0～24、24～48および48～72時間に尿を採取し、総放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターにより計測した。

結果を下表に示す。

投与量(mg/kg)	尿中排泄率(投与量%)			
	0-24時間	24-48時間	48-72時間	合計
1(n=3)	46.68	8.71	6.30	61.70
16(n=1)	50.27	8.79	2.41	61.47
40(n=1)	46.97	9.53	1.88	58.38
200(n=4)	38.38	17.44	5.37	61.20

放射能の大部分は、最初の24時間で排泄された。

代謝物プロファイル：0～24時間の尿中代謝物プロファイルを分析した。

結果を次表に示す。

代謝物	投与量 (mg/kg)			
	1 (n=3)	16 (n=1)	40 (n=1)	200 (n=4)

尿中に排泄された2種の代謝物（*metabolites*）およびモリネートの合計量は、投与量の低下とともにわずかに減少した。投与量 200 mg/kg では、尿中放射能の約 29%が代謝物（*metabolites*）およびモリネートであった。一方、40、16 および 1 mg/kg では、代謝物（*metabolites*）およびモリネートの合計はそれぞれ尿中放射能の約 26、23、18%であった。

結論：2種の代謝物（*metabolites*）はモリネートの代謝物の指標となり得る。ラットにおいては投与量の減少に伴い代謝物の代謝量が減少することが示された。200 mg/kgの投与量では尿中代謝物の少なくとも29%が代謝物（*metabolites*）によるものであったのに対し、1 mg/kgの投与量では約18%に減少した。作業員およびヒトボランティアを対象にした試験において、1 mg/kgの投与量では代謝物（*metabolites*）が約1%であることが明らかにされている（*data*）。これは、モリネートの代謝物（*metabolites*）にはラットとヒトで約20倍の差があることを示している。

(資料 代-23)^註

(11) ¹⁴C-環標識モリネートを用いたサルにおける排泄および血中動態試験

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：カニクイザル、1 群雄 3 匹（試験開始時体重 4.0~6.5 kg）

試験方法：

投 与：¹⁴C-環標識モリネートを 10% リポシンに混和し、6 および 60 mg/kg の用量で単回経口投与または 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。

試料の採取：血液の採取は、投与後 5、15 および 30 分、さらに 1、2、4、6、8 および 12 時間後までは静脈カテーテルを用いて、投与後 24、36 および 48 時間、以降 1 日間隔で投与後 8 日までは大腿静脈から行った。

尿の採取は、投与後 6、12、24、36 および 48 時間、以降 1 日間隔で投与後 8 日まで、ドライアイス上に採取することにより排泄後直ちに凍結し、-20°C で保存した。

糞の採取は、投与後 6、12、24、36 および 48 時間、以降 1 日間隔で投与後 8 日まで行い、-20°C で保存した。

ケージ洗液は、投与 12 時間および糞尿採取後に採取し、一部を-20°C で保存した。

放射能の測定：血液は、遠心分離により赤血球および血漿に分離した。

これらの各試料につき 2 連つつ放射能測定を行った。

代謝物の分析：

結 果：

放射能の排泄；結果を次表に示す。

放射能排泄率（％）

採取 時間 (h)	経口投与								静脈内投与			
	60 mg/kg				6 mg/kg				6 mg/kg			
	尿		糞		尿		糞		尿		糞	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
6	65.8	2.0	<0.1	<0.1	37.0	4.5	<0.1	<0.1	67.3	2.7	<0.1	<0.1
12	10.3	2.9	<0.1	<0.1	9.4	4.9	<0.1	<0.1	13.5	2.5	<0.1	<0.1
24	2.9	0.2	0.2	0.2	1.8	0.1	<0.1	<0.1	6.6	1.2	<0.1	<0.1
36	0.9	0.2	0.1	0.2	0.6	<0.1	0.1	0.1	2.9	1.1	<0.1	0.1
48	0.4	0.1	0.8	0.2	0.4	<0.1	0.2	0.1	1.5	0.8	0.1	0.1
72	0.5	0.1	0.6	0.4	0.5	0.1	0.1	0.1	1.8	0.8	0.3	0.2
96	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	0.1	<0.1	<0.1	0.9	0.4	0.5	0.3
120	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.6	0.2	0.1	0.1
144	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.1
168	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1
192	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.2	<0.1	<0.1
累計	81.2	1.2	1.8	0.2	50.5	0.9	0.5	0.1	95.8	6.3	1.2	0.2
ケージ 洗液	平均 <0.1 SD <0.1				平均 0.1 SD 0.1				平均 0.6 SD 0.5			
総計	83.1				51.1				97.5			

投与経路にかかわらず、いずれの投与群も同様の排泄プロフィールを示した。投与後 8 日目までの尿および糞中放射能の総回収率は、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。尿中放射能は初期に急速に排泄され、投与後 24 時間以内の排泄率は、60mg/kg 経口投与群で約 80%、6 mg/kg 経口投与群で >48%、6 mg/kg 静脈内投与群で >87% であつた。残りの放射能はその後 7 日間に渡って徐々に排泄された。糞中放射能の排泄はいずれの投与群も尿中より遅く、経口投与群では投与後 36~48 時間、静脈内投与群では 72~96 時間に排泄率が最大であつた。

6 mg/kg 経口投与群の総回収率が他の投与群に比較して低かつた理由として、投与液の調整または分析時のミス of いずれかが考えられた。しかし、群内の結果のバラツキが非常に小さいこと、また排泄割合および排泄速度が他の投与群と同等であつたことから、この投与群における投与液の濃度が設定濃度に達していなかつたとしても、同群の結果はモリネートの排泄プロフィールを正しく反映していると考えられる。

また、本試験で得られた排泄プロフィールは、ラットを用いた経口投与および静脈内投与試験（資料 代-2 および代-3）の結果と一致している。

血中動態：結果を次表に示す。

血中放射能濃度 (µg モリネート当量/g 組織)

採取 時間 (h)	経口投与								静脈内投与			
	60 mg/kg				6 mg/kg				6 mg/kg			
	血漿		赤血球		血漿		赤血球		血漿		赤血球	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0.08	1.65	1.01	0.33	0.28	0.13	0.05	0.01	0.01	9.44	3.38	4.49	1.29
0.25	5.14	2.78	0.76	0.23	0.72	0.11	0.11	0.03	5.41	1.08	3.26	1.75
0.5	9.07	0.87	2.41	0.52	1.00	0.32	0.18	0.05	3.50	0.63	1.55	0.19
1.0	13.33	3.18	5.01	1.63	1.57	0.83	0.42	0.20	2.13	0.30	1.07	0.11
2.0	15.57	5.55	6.98	2.65	0.92	0.52	0.42	0.22	1.08	0.08	0.66	0.04
4.0	9.23	1.94	5.78	0.91	0.68	0.29	0.39	0.12	0.55	0.03	0.39	0.03
6.0	4.72	0.22	3.63	0.59	0.40	0.05	0.29	0.02	0.38	0.01	0.29	0.01
8.0	3.07	0.45	2.66	0.56	0.25	0.32	0.21	0.03	0.28	<0.01	0.23	0.02
12.0	1.63	0.29	1.48	0.37	0.13	0.03	0.12	0.02	0.18	0.02	0.14	0.01
24.0	0.83	0.18	0.60	0.15	0.06	0.01	0.05	<0.01	0.10	0.02	0.07	0.01
36.0	0.65	0.12	0.49	0.16	0.04	<0.01	0.04	0.01	0.06	0.01	0.05	0.01
48.0	0.48	0.06	0.37	0.11	0.04	0.01	0.03	<0.01	0.05	0.01	0.04	0.01
72.0	0.44	0.04	0.35	0.11	0.03	0.01	0.03	<0.01	0.04	<0.01	0.03	0.01
96.0	0.51	0.22	0.34	0.06	0.03	0.01	0.02	<0.01	0.03	<0.01	0.02	0.01
120.0	0.32	0.02	0.28	0.07	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.03	<0.01	0.03	0.01
144.0	0.32	0.03	0.29	0.09	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01
168.0	0.27	0.03	0.26	0.08	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01
192.0	0.25	0.02	0.26	0.06	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01

経口投与群 (6 および 60 mg/kg 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: $t_{1/2}=100\sim120$ 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)。経口投与群と静脈内投与群において投与直後の $t_{1/2}$ に相違が認められたが、これは経口投与後に吸収までの時間を要するためであり、有意性はないと考えられた。

赤血球および血漿成分中の放射能測定の結果、いずれの投与経路においても、血球成分への結合は示唆されなかった。これは、全血中濃度が血漿中濃度の数倍高い値を示したラットを用いた経口投与および静脈内投与試験 (資料 代-2 および代-3) における結果とは異なっている。

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。

代謝物の同定：抽出後の尿中放射能の分布は、塩基性抽出 1.6%、酸性抽出 14.1%および水相中 81.5%であった。合計 8 種類の代謝物が同定され、尿中総放射能の約 68%を占めた。同定された代謝物を以下に示す。

尿中代謝物	尿中総放射能 に対する割合 (%)
-------	----------------------

結論：雄力ニクイザルに ^{14}C -環標識モリネートを 6 および 60mg/kg の用量で単回経口投与または 6mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ、排泄は速やかであり、主要排泄経路は尿中であった。モリネートの
および
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
で
ある
および
は尿中総放射能の
約 22%であった

申請者註 1：本資料は、資料 毒-52 において、雄サルにおける代謝を調べた試験（参考文献 No. 24）として引用されている

2. 植物体内運命

(資料 代-8)

(1) モリネートのイネにおける代謝試験-1

試験機関：Stauffer Chemical(米国)

報告書作成年：1968年

供試化合物：

略称： ^{14}C -側鎖標識モリネート

比放射能；

放射化学純度；

略称： ^{14}C -環標識モリネート

比放射能；

放射化学純度；

供試植物：イネ(Calora種)

試験方法：

試験-1：イネ種子をペーパーポットに播種し、1週間後の発芽時に3ポンド/エーカー(3.36 kg/ha)相当の ^{14}C -側鎖標識モリネート(比放射能：50 μCi)を100 mLのHoagland's栽培液に溶解して施用した。ポット当たり55本のイネ幼苗を栽培し、発生する $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して経時的に7日間放射能を測定した。処理3、7日後にポット当たり50本のイネを採取し、根部と葉鞘部に分けて凍結保存した。解凍後、根および葉鞘部を圧搾して搾汁を取り、ペーパークロマトグラフで展開し代謝物を同定した。さらに圧搾残渣をワーリングブレンダーで破碎し、水で抽出して水溶性画分と不溶性画分の放射能を測定した。

試験-2：試験-1と同様の装置で砂耕栽培した播種3週間後のイネ幼苗(草丈9 cm)を用いた。ポット当たり70本のイネを用いて根部に ^{14}C -側鎖標識モリネート100 μCi (6ポンド/エーカー)を施用した。 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して放射能を測定し、また処理3、7日後にイネを採取し、根部と葉鞘部に分けて凍結保存した。解凍後、根および葉鞘部を圧搾し搾汁を取り、ペーパークロマトグラフで展開し代謝物を同定した。さらに圧搾残渣をワーリングブレンダーで破碎し、水で抽出して水溶性画分と不溶性画分の放射能を測定した。また植物全体のオートラジオグラフィを行った。

試験-3： CO_2 中の放射能分布および栽培用砂中における微生物により代謝砂耕栽培した草丈4 cmのイネ幼苗の根部に1 μCi (6ポンド/エーカー)の ^{14}C -環標識モリネートを施用した。 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、放射能を測定した。また処理3、7、14日後にイネを採取し、試験-2と同様に処理した。さらに微生物による分解の影響を調べるために試験に用いたのと同様の砂のみを入れたポットに ^{14}C -環標識

モリネート(モリネート等量として)6 ポンド/エーカー(6.78 kg/ha)を施用し、¹⁴C₂を捕集して放射能を測定した。

結果：¹⁴C-標識モリネート(非標識モリネート当量として 6 ポンド/エーカー)をイネ根部に処理した場合、¹⁴C-側鎖標識モリネートの場合は処理後 6 日までに施用量の 4%が、¹⁴C-環標識モリネートの場合は処理 13 日後までに 11.4%が ¹⁴C₂として捕捉された。

¹⁴C-標識モリネートを処理したイネの根と葉鞘部の搾汁をペーパークロマトグラフィーで展開し、各スポットの放射能の強度を測定するとともに、オートラジオグラフィーを行い、代謝物の同定を行った。¹⁴C-側鎖標識モリネートの代謝物として、

が検出された。また、¹⁴C-側鎖標識モリネートの代謝物としては、
 が検出された。¹⁴C-環標識モリネートを処理したイネからも放射活性を有する
 が検出された。また処理 3 日後 ¹⁴C-標識モリネートを処理したイネの

にも ¹⁴C が検出された。

以上のようにイネ体内に吸収されたモリネートは速やかに代謝され、
 分解され、

と考えられた。

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

イネから排出・回収された ¹⁴C₂ 量

試験	試験 2	試験 3
¹⁴ C-標識部位	¹⁴ C-側鎖標識モリネート	¹⁴ C-環標識モリネート
処理量	100 μCi (6 ポンド/エーカー)	1 μCi (6 ポンド/エーカー)
処理後日数	6 日	13 日
¹⁴ C ₂ 回収率	4%	11.4%

イネの水溶性画分と不溶性画分の放射能

(a) ¹⁴C-側鎖標識モリネート検体 (dpm)

試料 採取日	水溶性画分			不溶性画分		
	根	葉鞘部	回収率(%)	根	葉鞘部	回収率(%)
3	1,460,000	2,450,000	1.78	737,000	1,010,000	0.79
7	2,820,000	3,520,000	2.88	1,690,000	2,190,000	1.76

(b) ¹⁴C-環標識モリネート検体 (dpm)

試料 採取日	水溶性画分			不溶性画分		
	根	葉鞘部	回収率(%)	根	葉鞘部	回収率(%)
3	21,300	55,400	3.5	6,070	12,500	0.86
7	28,100	107,000	6.2	14,400	28,200	1.29
14	40,100	176,000	9.9	21,400	56,600	2.60

水溶性画分中の代謝物 (¹⁴C-側鎖標識モリネート、施用7日後試料)

(a) 根部

スポット 番号	代謝物	放射能 (dpm)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		

(b) 葉鞘部

スポット 番号	代謝物	放射能 (dpm)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

想定代謝経路図：記載なし

(資料 代-9)

(2) モリネートのイネにおける代謝試験-2

試験機関：ICI Americas Inc. (米国)

[GLP 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； (第1回目散布)、

(第2回目散布)

放射化学純度； (第2回目散布)

供試植物：イネ (*Oriza Sativa*、品種：M-202、穀粒用)

試験方法：

栽培条件：イネは直径 59 cm の 2 つのブリキ製の桶に砂壤土を入れて 1989 年 6 月 1 日から 11 月 20 日まで生育させた。1989 年 7 月 7 日に湛水状態とし、試験期間中はこの状態を維持した。

施用液の調製：¹⁴C-環標識モリネートは非標識モリネートのメタノール溶液で希釈し、界面活性剤として 0.02% の Tween 20 を添加した。比放射能は 1 回目が 5.29 mCi/mmol、2 回目が 5.37 mCi/mmol であった。1 桶を処理用、他の 1 桶を溶媒対照用とした。

薬剤施用：第 1 回目の散布は、イネの植え付け前に 4.9 ポンド/エーカー (549 g/10 a) 相当を土壌混和することによって行った。第 2 回目の散布は、成熟期の約 30 日前に田面水中に 5.2 ポンド/エーカー (583 g/10 a) 相当を施用した。

試料の採取：第 2 回目の散布後 30 日目に、イネを土壌際で切り取って収穫し、茎部、葉身、玄米および籾殻に分けて重量を測定した。その後、直ちに細切し、液体窒素で凍結し、フードプロセッサで粉砕して均質化した。

試料の保存：試料の均質化後、各試料から一部を採取して抽出し、TLC で分析して抽出物のプロフィールを得た。残りの試料はプラスチック製の袋に入れて -20°C で凍結保存した。各試料の抽出物は 4°C で冷蔵または -20°C で凍結保存した。分析のために、研究所間を輸送した試料および抽出物はドライアイスを用いて凍結状態に保った。各試料はロータリエバポレーターを用いて 50°C 以下で濃縮した。濃縮の前後液体シンチレーションカウンター (LSC) で分析して放射能の回収率を調べた。特に断りのない限り、回収率は 90% 以上であった。

分析方法：抽出および分配の
フローチャートを図1～5に示す。

放射能の測定；液体試料中の放射能は、LSC で、固体試料中の放射能は燃焼後に発生したCO₂をLSCで測定した。

代謝物の同定；

結 果：

試験設計；試験手順は、ラベルに表示されたモリネートの散布条件で最大の散布量となるように設定した。第1および2回目の散布合計量は10.1ポンド/エーカーであった。LSCによる散布液中の放射能は正確な測定が可能であったが、土壌試料ではうまく測定できなかった。最初の試験ではイネに穂が実らず、分析用の玄米が得られなかったので試験をやり直した。

放射性残留量；玄米、稲わらおよび籾殻中の総放射性残留量を表1に示す。

表1：玄米、稲わらおよび籾殻中の総放射性残留量^a

部 位	合 計 (ppm) ^b	イネ全体に占める割合 (%)	総抽出可能量	総結合量
玄 米	3.6	3.3	94.1	5.8
稲わら ^c	23.8	92.4	94.7	5.2 ^d
籾 殻	10.4	4.0	-	-

a：回収率は回収量に基づく数値。b：値(ppm)は燃焼/LSCにより測定した。

c：稲わら部分は、葉および茎組織を意味する。d：稲わら中の放射能はセルロースおよびリグニン画分中の放射能の合計。

最高の残留は稲わらにみられたが、この値は植物全体の残留量の90%以上を占めていた。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。

各試料中の放射能分析；稲わら、玄米および籾殻中の結果を表2～4に示す。また、モリネートのイネにおける代謝経路を図6に示す。

結論：モリネートを散布量の最大許容量で散布すると、稲わらに高濃度の残留がみられた。稲わらおよび玄米の両方において、主要な有機溶媒可溶放射性残留物は、
および
であった。これらの代謝物は、
検出された。および
は、抱合代謝物中で高い比率を占めていた。加水分解を行う前は、
は水面分から少量しか抽出されなかった。
遊離の
は測定しなかった。稲わらでは少量の
および
が検出されたが、放射能の多く(約 50%)は
に取り込まれていた。
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 70%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。

モリネートのイネにおける代謝は、以下のようにまとめられた。

表 2：稲わら中残留物の同定およびキャラクターゼーションの要約

残 留 物	保持時間 (分)						
		%	ppm	%	ppm	%	ppm

表3：玄米中残留物の同定およびキャラクタリゼーションの要約

残 留 物	保持時間 (分)						
		%	ppm	%	ppm	%	ppm

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。

図 1 : 稲わらの抽出／分配のフローチャート (1)

図 2：稲わらの抽出／分配のフローチャート(2)

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。

図3：稲わらの抽出／分配のフローチャート(3)

図4：玄米の抽出／分配のフローチャート(1)

図5：玄米の抽出／分配のフローチャート(2)

図6：モリネートのイネ体での想定主要代謝経路

(資料 代-10)

(3) モリネートのイネにおける代謝試験の補遺

代謝試験の要約：モリネートのイネにおける代謝試験(資料 代-9)は、1988 年に開始された。試験の圃場実験段階は土壌ポットを用いて実施し、モリネートの散布は 2 回行われた。第 1 回目は 4.9 ポンド/エーカー(549 g/10 a)相当を植え付け前に土壌混和し、第 2 回目は収穫 30 日前に田面水に 5.2 ポンド/エーカー(583 g/10 a)相当を施用した。これらの施用量はラベルに表示された圃場施用量の最高量であった。収穫されたイネの各分析部位にみられた総残留放射能の要約を表 1 に示す。

表 1 : 総放射能量

分 析 部 位	モニネート残留量 (ppm)
玄 米	3.6
稲わら	23.8
粃 殻	10.4

最高の残留は稲わらにみられたが、この値は植物全体の残留量の 90%以上を占めていた。玄米中の残留量は稲わらよりも低く、3.6 ppm であった。粃殻中の残留量は植物全体の 3.3%であった。粃殻中の放射能は 10.4 ppm で全体の 4.0%を占めていた。

表 2 : イネで同定された代謝物の要約

化 合 物	玄米		稲わら	
	%	ppm	%	ppm

イネで同定された主要な代謝物から、モリネートの代謝経路では
 が生成すると推測された。

はモリネートの主要な代謝経路とは考えられなかった。

残留試験の要約：1993年6月16日に終了した残留試験結果を表3に示した。

表3：残留試験結果の要約

州	散布量 (lb a. i. /A)	PHI (日)	残留量 (ppm)					
			玄米			稲わら		
			モリネート					
AR	0.0	45	<0.05					
	3.0+3.0+3.0 ¹⁾		<0.05					
LA	0.0	45	<0.05					
	3.0+3.0+3.0 ¹⁾		<0.05					
MS	0.0	45	<0.05					
	3.0+3.0+3.0 ¹⁾		<0.05					
TX	0.0	59	<0.05					
	3.0+3.0+3.0 ¹⁾		<0.05					
AR	0.0	45	<0.05					
	4.0+5.0 ²⁾	45	<0.05					
CA	0.0	45	<0.05					
	4.0+5.0 ²⁾	45	<0.05					
MS	0.0	45	<0.05					
	4.0+5.0 ²⁾	45	<0.05					
LA	0.0	45	<0.05					
	4.0+5.0 ²⁾	60	<0.05					
TX	0.0	63	<0.05					
	4.0+5.0 ²⁾	74	<0.05					

AR：アーカンソー州，TX：テキサス州，LA：ルイジアナ州，MS：ミシシッピ州，CA：カリフォルニア州，

¹⁾：336+336+336 g a. i. /10 a，²⁾：448+560 g a. i. /10 a

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。

モリネートの残留は稲わらおよび玄米のいずれにおいても検出限界未満(<0.05 ppm)であった。

予想残留量：代謝試験および残留試験の結果から得られた成績を基に代謝物間の

理論上の予想最大残留量を表4に示した。

表4：代謝および残留試験における玄米および稲わら中残留物の要約

分析部位	残 留 量 (ppm)			
	モリネート			
代謝データ 玄米 稲わら	<0.01 (0.2) 0.06 (0.2)			
残留データ 玄米 稲わら	<0.05 <0.05			

上記のデータから、
らに検出されるとしても、総放射性残留量に占める比率は低いことが示された。
および
を総放射性残留量の一部として残留量を示すとすれば、これらを合わせても総放射性残留量の10%以下である。

毒性学的考察：一連のカーバメート系除草剤では、活性化プロセスによって毒性が有意に強まることがないこと、また
および
は代謝中間体であるために急速に代謝されることがいくつかの文献で証明されている。モリネートと類似のチオカーバメート系剤である EPTC やブチレート
の
のマウスにおける急性腹腔内 LD₅₀ 値は、親化合物よりも僅かに毒性が強いのみであった。これらを表5に示す。
および
の生成およびその結果生ずる
は、モリネートと比較して多く起こることはないと言われている。
モリネートの代謝試験(資料 代-9)でも低レベルの (稲わら中に

総残留量の 1.4%、玄米中に 0.4%) および (稲わら中に痕跡、玄米中に未検出)、さらにこれらに対応する が確認されている。また、 がマウスの腹腔内投与 20 分後に肝臓で検出され、これが急速に代謝され、蓄積しないことから に不安定であることが示されている。

表 5 : EPTC、ブチレートおよびその代謝物のマウスの腹腔内毒性

結 論 : および が、残留試験の分析対象として、追加の残留データを要求されることはないとは考える。これらは、玄米や稲わら中の残留物の総量の小部分を占めている(最終同定残留物総量の<1.4%)にすぎない。また、これらの代謝物は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があるが、代謝中間体であり、蓄積しない証拠が得られている。

3. 土壌中動態

(資料 代-11)

(1) 好氣的湛水土壌代謝試験

試験機関：ICI Americas Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 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：

供試土壌：供試土壌は試験前に 2 mm の篩を通して用いた。土性を以下に示す。

名 称	ストックトンアドーブ重埴土
採取場所	カリフォルニア州、ビッグズ市、 ビッグズ水稲試験場(米国)
粒径分布	
砂質 (%)	20.2 ^{*)}
シルト質 (%)	27.8
粘土 (%)	52.0
分 類 (USDA)	埴土
容水量 (%)	27.0
有機物質 (%)	1.60
pH	6.00
陽イオン交換能 (meq/100 g)	30.2

*)：申請者計算

試験方法：

試験設定；1 L のバイオメーターフラスコ 18 個のそれぞれに乾燥土 250 g を入れた。各フラスコの一方の腕には 1N NaOH 50ml を入れ、側腕とフラスコ本体との間にはポリウレタン製の発泡栓を入れた。乾燥土は、300 mL の水道水で湛水し、その直後、12 個のフラスコは ^{14}C 標識したモリネートを添加して、乾燥土当り 4.2 ppm (4.5 kg/ha の圃場適用量に相当) とした。2 個は無処理、他の 2 個は滅菌したものとした。残りの 2 個は、発泡栓および水酸化ナトリウム溶液のみを入れた対照フラスコとした。インキュベートは 30°C、暗所で行った。水中を通した湿空気を陽圧で送り好気条件を保った。

試料採取；0、1、3、7、14 および 30 日後に 2 連で土壌試料を採取した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ は水酸化ナトリウム溶液にトラップした。揮発物(モリネート)は栓に吸着された。

土壌抽出等：水相は酸化後塩化メチレンで分配し、濃縮後分析に供した。土相はアセトン/メタノール(22/3)抽出後、さらにメタノール/塩酸(60/1)で抽出し、濃縮後分析に供した。

分析：放射活性はLSCで測定し、代謝物はTLC(オートラジオグラフィー)で同定・定量し、GC-MSで確認した。土壌残渣は燃焼法でLSC分析した。

結果：物質収支および代謝物の変化を表1および2に示した。モリネートは揮発により30日後には7.2%が消失した。水相、土相へ配分は0日後には51.4:43.8であったが、その後、土相への配分が徐々に増加した。モリネートの水相からの消失半減期は28日であった。水相での主要代謝物は
 および
 で、それぞれの最大値は6.6%および9.2%であった。好气的条件下の水相での推定主要代謝経路を図1に示す。
 なお、30日間の試験期間では土壌中での半減期および代謝物の変化は解明できなかった。

表1：物質収支

代謝物	施用量に対する割合(%)					
	0日	1日	3日	7日	14日	30日
水相にみられた平均	51.4	47.0	48.7	37.4	25.7	23.6
土壌中にみられた平均 ^{*)}	43.8	36.9	40.2	53.8	59.2	61.7
¹⁴ CO ₂	—	0.0	0.2	0.5	0.7	1.0
揮発成分	0.0	0.6	1.6	2.8	4.5	7.2
物質収支	95.2	84.5	90.7	94.5	90.1	93.5

^{*)}：申請者計算。—：なし。

表 2 : 代謝物の変化

代 謝 物		施用量に対する割合(%) (上段)					
		濃度(ppm eq.) (下段)					
		0日	1日	3日	7日	14日	30日
モリネート	水相	49.3	43.9	43.6	17.8	11.5	17.1
		2.07	1.84	1.84	0.75	0.48	0.72
	土相	37.6	32.1	34.3	48.4	54.1	56.3
		1.58	1.35	1.44	2.03	2.27	2.36
	水相						
	土相						
	水相						
	土相						
	水相						
	土相						
	水相						
	土相						
	水相						
	土相						
	土相						

- : 記載なし。 *): 申請者計算

図1：好氣的湛水土壤代謝における推定代謝経路

(資料 代-12)

(2) 嫌氣的湛水土壤代謝試験

試験機関：ICI Americas Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

供試化合物：

略 称：¹⁴C-環標識モリネート

比放射能：

放射化学的純度：

供試土壤：供試土壤は試験前に 2 mm の篩を通して用いた。土性を以下に示す。

名 称	ストックトンアドーブ重埴土
採取場所	カリフォルニア州、ビッグズ市、 ビッグズ水稻試験場(米国)
粒径分布	
砂質 (%)	20.2 ^{*)}
シルト質 (%)	27.8
粘土 (%)	52.0
分 類 (USDA)	埴土
容水量 (%)	27.0
有機物質 (%)	1.60
pH	6.00
陽イオン交換能 (meq/100 g)	30.2

^{*)}：申請者計算

試験方法：

試験設定：各フラスコに乾燥土 250 g を入れ、300 mL の水道水で湛水した。31 日間の窒素ガス気流下でのプレインキュベーションで嫌気状態が得られた後、¹⁴C 標識したモリネートを添加して、乾燥土当り 5.1 ppm (5.5 kg/ha の圃場適用量に相当) とした。インキュベートは 30°C、暗所 (湿度 20%) で行った。水中を通した湿窒素を陽圧で送り嫌気条件を保った。

試料採取：0、3、9、17、23、56、95、196、273 および 365 日後に 2 連で土壤試料を採取した。また、¹⁴CO₂ は水酸化カリウム溶液にトラップした。揮発物 (モリネート) は栓に吸着された。

土壤抽出等：水相は酸化後ジクロロメタンで分配し、濃縮後分析に供した。土相は基本的にはアセトン/メタノール (22/3) 抽出し、水相と同様に分析した。

分 析：放射活性は LSC で測定し、代謝物は TLC (オートラジオグラフィー) で同定・定量し、GC-MS で確認した。土壤残渣は燃焼法で LSC 分析した。

結果：物質収支および代謝物の変化を表1および2、半減期を表3に示した。モリネートは揮発により365日後には23.7%が消失した。水相、土相へ配分は0日後には41.4:51.1であったが、その後、土相への配分が徐々に増加し、23日後には21.1:53.5であった。モリネートの水相からの消失半減期は27日であった。水相・土相での主要代謝物は（最大値2.6%）および（最大値1.2%）であった。試験終了時に $^{14}\text{CO}_2$ は43.2%で、特に試験の後半に増加していることから、土壌中での代謝により無機化が進むと考えられる。系全体の半減期は129日であった。嫌氣的条件下での推定主要代謝経路を図1に示す。また、好氣的（資料代-11）および嫌氣的湛水土壌代謝における主要代謝経路を図2に示した。

表1：物質収支

代謝物	施用量に対する割合(%)									
	0日	3日	9日	17日	23日	56日	95日	196日	273日	365日
水相にみられた平均	41.4	32.4	34.8	32.9	21.1	18.9	18.4	8.4	6.2	3.6
土壌中にみられた平均	51.1	54.2	52.8	50.8	53.5	46.9	47.5	33.0	24.1	19.9
CO_2	0.0	0.4	1.0	1.9	3.8	11.4	13.9	30.8	36.4	43.2
揮発成分	4.7	8.2	5.3	7.0	9.5	12.1	17.0	19.7	20.9	23.7
物質収支	97.2	95.2	93.9	92.6	87.9	89.3	96.8	91.9	87.6	90.4

表 2 : 代謝物の変化

代 謝 物		施用量に対する割合 (%) (上段)									
		濃度 (ppm eq.) (下段)									
		0日	3日	9日	17日	23日	56日	95日	196日	273日	365日
モリネート	水相	39.1	30.0	31.1	27.8	15.3	9.0	10.8	4.2	3.2	1.1
		1.68	1.29	1.34	1.19	0.656	0.387	0.464	0.178	0.136	0.047
	土相	45.1	46.2	43.7	44.2	41.5	32.5	32.6	20.2	14.0	9.5
		2.32	2.38	2.25	2.27	2.10	1.67	1.67	1.03	0.703	0.488
	水相										
	土相										
	水相										
	土相										
	水相										
	土相										
	水相										
	土相										
	水相										
	土相										
	水相										
	土相										
	土相										

- : 記載なし。

表3：モリネートの半減期

画 分	半減期(日)
水 画分	27*
土 画分	159
系 全体	129

*：56日後には水相からの消失半減期は見かけ上102日となったが、土壌相からのモリネートの拡散による相殺によるものと推定される。

図 1 : 嫌氣的湛水土壤代謝における推定代謝経路

(資料 代-13)

(3) 好氣的湛水および好氣的土壤代謝試験-1

試験機関：Stauffer Chemical Co. (米国)

報告書作成年：1978 年

供試化合物：

略 称：¹⁴C-環標識モリネート

比放射能； および

放射化学純度；

供試土壤：用いた米国土壤とその土性を以下に示す。

名 称	Scotts Valley
粒径分布 (%)	
砂質	72
シルト質	18
粘土	10
分類 (USDA)	砂壤土
CEC (meq/100 g)	11.0
pH	6.5
有機物質 (%)	4.0

試験方法：

好氣的湛水および好氣的土壤代謝：アルミ箔で覆った容器に風乾して 2 mm のふるいを通した Scotts Valley 砂壤土 300 g を入れ、施用量が 4.2 ppm (4.5 kg/ha の圃場適用量に相当) となるように ¹⁴C-環標識モリネートのアセトン溶液を添加した。試験容器の半数は水を 45 mL 添加して湿度 15% に調整し、残りの容器には土壤表層から 6 cm の深さになるように水を加えて湛水状態にした。温度は 21~26°C の範囲を維持した。土壤試料は 0、1、2、4、8、12、20 および 32 週に 2 連で採取した。

土壤抽出：水相は塩化メチレンで抽出して分析した。土壤試料はソックスレー抽出装置においてメタノールおよびアセトン/メタノール (22:3) でそれぞれ 24 時間抽出し、濃縮した後、水と等量の塩化メチレンを加えて抽出してそれぞれを分析した。未抽出の ¹⁴C は後述の燃焼および LSC で分析した。20 および 32 週の抽出後土壤試料は水酸化ナトリウムおよび塩酸で処理し、フルボ酸およびフミン酸とヒューミン画分に分けそれぞれを分析した。

液体シンチレーション計測：

てLSCにより分析した。

クロマトグラフィー分析：

結 果：

好氣的湛水および好氣的土壤代謝；好氣的湛水および好氣的土壤条件下での各抽出相での放射能の施用量に対する割合の経時変化を表 1 および 2 に示した。また、土壤残渣中の放射能の特徴付けを表 3 に示した。

表 1：好氣的湛水条件での放射能の物質収支

画 分	施用放射能 %							
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週	32 週
水 相	-	3.6	4.2	3.2	3.7	4.1	3.0	2.7
MeOH 抽出液	97.5	83.7	75.4	67.7	57.4	44.4	40.9	29.3
アセトン/MeOH 抽出液	0.2	1.0	5.3	3.2	3.8	7.0	1.8	4.0
抽出残渣	0.2	0.8	5.1	4.7	5.1	5.5	7.4	22.7
合 計	97.9	89.1	90.0	78.8	70.0	61.0	53.1	58.7

表 2：好氣的土壤条件での放射能の物質収支

画 分	施用放射能 %							
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週	32 週
MeOH 抽出液	97.5	80.5	67.5	46.1	21.8	9.5	6.2	5.7
アセトン/MeOH 抽出液	0.2	0.3	0.3	0.6	0.6	0.4	0.4	0.2
抽出残渣	0.2	5.6	8.9	14.1	17.3	25.7	25.7	29.3
合 計	97.9	86.4	76.7	60.8	39.7	32.3	32.3	35.2

表 3：土壤残渣中の放射能の特徴付け

32 週後の 土壤試料	施用放射能 %			NaOH 抽出画分 %	
	抽出 残渣	NaOH 抽出 画分	ヒューミン 画分	フルボ酸 画分	フミン酸 画分
好氣的湛水	22.7	3.3	9.4	56	44
好氣的土壤	29.0	4.8	9.6	42	58

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、申請者計算)から 33.3%(32 週後、申請者計算)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。

好氣的土壤条件では土壤中の放射能の 97.7%(0 日、申請者計算)~5.9%(32 週後、申請者計算)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。

好氣的湛水および好氣的土壤条件における土壤有機溶媒抽出液中の放射能の TLC 分析の結果を表 4 および表 5 に示す。また、モリネートの半減期を表 6 に示した。

表 4：好氣的湛水条件下での土壤抽出液中の放射能の TLC 分析

Rf 値 (TLC)	抽出液中 %						
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週
0.81-0.96	0.10	0.18	0.20	0.58	0.20	0.55	1.00
0.71-0.80	98.80	98.70	97.40	97.70	97.60	97.40	96.60
0.61-0.70	0.66	0.56	1.53	0.80	0.79	0.43	0.50
0.51-0.60	0.13	0.15	0.21	0.17	0.18	0.30	0.20
0.44-0.50	0.10	0.04	0.06	0.06	0.07	0.30	0.18
0.31-0.43	0.07	0.15	0.20	0.27	0.30	0.67	0.30
0.14-0.30	0.04	0.13	0.20	0.25	0.65	0.14	0.80
0.00-0.13	0.10	0.09	0.20	0.17	0.21	0.21	0.42

表 5：好氣的土壤条件下での土壤抽出液中の放射能の TLC 分析

Rf 値 (TLC)	抽出液中%						
	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週
0.81-0.96	0.69	0.30	0.50	0.60	1.50	1.20	5.30
0.77-0.80	97.90	91.00	87.80	85.00	67.40	54.70	50.60
0.73-0.76	0.86	6.20	7.10	7.00	18.60	16.90	20.00
0.67-0.72	0.15	0.50	0.40	0.90	1.20	3.00	11.60
0.60-0.66	0.06	0.20	0.20	0.30	0.30	2.20	1.50
0.49-0.59	0.09	0.20	0.30	1.30	0.40	2.60	1.70
0.35-0.48	0.07	1.00	2.20	3.40	7.00	16.10	6.40
0.14-0.34	0.06	0.20	0.60	0.70	2.10	1.30	1.00
0.00-0.13	0.12	0.40	0.90	0.80	1.50	1.96	1.90

表 6：好氣的土壤条件下でのモリネートの半減期

培養条件	半減期
好氣的湛水	10 週
好氣的土壤	3 週

モリネートの主要消失経路は蒸散によるものと考えられ、半減期は好氣的湛水条件では 10 週、好氣的土壤条件では 3 週であった。20 週後の有機溶媒抽出液中（抽出の 91±7%）には好氣的湛水条件では約 96%が、好氣的土壤条件では約 50%がモリネートであった。両条件で同定された代謝分解物を表 7 および表 8 に示す。

表 7：好氣的湛水条件における 8 週後の有機溶媒抽出液中の 2 次元 TLC 分析

代謝分解物	スポット No.	抽出液中%
モリネート	10	94.3

表 8：好氣的土壤条件における 8 週後の有機溶媒抽出液中の 2 次元 TLC 分析

代謝分解物	スポット No.	抽出液中%
モリネート	10	67.9

好氣的湛水条件では、モリネートの他 および の存在も
 が同定され、 の存在も
 推定された。

好氣的土壤条件では、上記の他に
 および が同定された。8 週後の最大の代謝分解物は
 で 9.3%であった。好氣的湛水および好氣的土壤条件での土
 壤中モリネートの推定代謝分解経路を図 1 に示した。モリネートは
 と

が主たる分解経路と考えられた。更に
 による の生成とこれらの も想定された。2 次的
 な経路として が生成し、続いて
 が生成すると考えられた。

[] : 推定構造

図1：好氣的湛水および好氣的土壤中のモリネートの想定分解経路

(資料 代-14)

(4) 好氣的湛水および好氣的土壤代謝試験-2

試験機関：名古屋大学農学部 土壤科学研究室
報告書作成年：1982年

供試化合物：多くの代謝・分解物を追跡するために以下の2種類の標識化合物を用いた。

略称： ^{14}C -環標識モリネート

比放射能：

放射化学純度：

略称： ^{14}C -側鎖標識モリネート

比放射能：

放射化学純度：

供試土壤：供試土壤は冬期の水田圃場の耕作層から採取し、未乾燥状態で試験前に2 mm の篩を通して用いた。土性を次表に示す。

土壤名	安城	長野	栃木(火山灰土)
分類(国際土壤学会法)	砂質埴壤土	埴壤土	シルト質壤土
粘土含量(%)	23.1	20.5	5.4
pH(H ₂ O)	5.4	5.9	4.9
総炭素(%)	1.96	1.52	10.3
総窒素(%)	0.142	0.170	0.628
陽イオン交換能 (meq/100g)	10.0	25.7	46.7
圃場含水量(%)	56.3	63.0	95.7

試験方法：

ブレインキュベーション；好氣的土壤条件では、200 mL 容三角フラスコに乾燥土 50g(安城、長野)、25 g(栃木)をそれぞれ入れ、最大圃場含水量の60%にした後、アルミホイルで栓をして暗所30°Cで2週間ブレインキュベートした。湛水条件下では上述と同様の土壤量を300 mL 容三角フラスコに入れ、水深が1 cmになるように水を加えた。フラスコはゴム栓をして暗所30°Cで2週間ブレインキュベートした。

土壤処理；各試験土壤に ^{14}C -環標識モリネートのアセトン溶液を添加して乾燥土当り10 ppmとした。又、安城土壤では別途 ^{14}C -側鎖標識モリネートのアセトン溶液を添加(乾燥土当り10 ppm)した試験区を設けた。さらに、ブレインキュベーション後、3種類の各土壤を120°Cで30分間、3回オートクレーブにかけて滅菌後、非標識のモリネートを添加(乾土当り10 ppm)した試験区も設けた。

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。

試料採取；0、10、20、40 および 80 日後に土壌試料を採取した。又、 $^{14}\text{CO}_2$ 捕集トラップ溶液 (NaOH 溶液) は週 2 回交換した。

土壌抽出；採取試料に水 50 mL および 10 N の硫酸 1 mL (畑地条件) あるいは 10 N の硫酸 1 mL のみ (湛水条件) を加え、300 mL の遠心管に移した。ここにメタノールを加えて 30 分間攪拌した後、2000 G で 15 分間遠心した。上澄み液はフラスコに移し、土壌残渣は 75%メタノールで 1 回、1 N の水酸化ナトリウム：メタノール (1:3) で 2 回抽出した。

上澄み液はまとめた後、濃塩酸で pH3 に調整し、n-ヘキサンで 3 回抽出した (ヘキサン画分)。残留溶液は減圧下で濃縮しエーテルで 3 回抽出した (塩基画分)。さらに、残留溶液を pH1 に調整してエーテルで 3 回抽出した (酸性エーテル画分)。

分 析；各画分の一部をジオキサンシンチレーターで放射能を分析した。土壌残渣は燃焼法により放射能を分析した。

結 果；各土壌試料 (好氣的湛水および好氣的土壌条件) での物質収支を図 1 に示した。

図 1 : 各土壌中での物質収支(施用量に対する割合、%)

好氣的土壌条件では土壌中からモリネートが急速に減少すると共に大量の $^{14}\text{CO}_2$ が発生したが、好氣的湛水条件では僅かであった。土壌結合残留はそれほど多くはなかった。安城土壌におけるメタノール抽出液中の放射能は、 ^{14}C -側鎖標識モリネート施用区および環標識モリネート施用区で大きな違いはなく、土壌結合放射能および $^{14}\text{CO}_2$ 発生には大きな違いは見られず、
が同じような速度で分解したと考えられた。

各土壌中でのモリネートの半減期を表1に示した。

表 1：各土壌中での半減期

条 件	土 壌	半減期 (日)
好氣的湛水	安 城	70
	長 野	40
	栃 木	160
好氣的土壌	安 城	8
	長 野	25
	栃 木	20

好氣的土壌での半減期は湛水土壌よりも急激で、好氣的土壌条件では8~25日、湛水条件下では40~160日であった。

有機抽出液画分の2次元TLC分析の代表例を図2に示す。

図 2：各抽出画分における2次元TLC分析

合成標品との比較により、代謝分解物として

が同定さ

れたが、いずれも10%未満であった。

主要な代謝分解物の各土壌中での変化を図3および表2に示す。

図3：各土壌中での代謝分解物の変化(施用量に対する割合、%)

表 2：各土壌中での特定代謝物の変化(施用量に対する割合(%))

土 壌	代 謝 物	好氣的土壌条件					好氣的湛水条件				
		培養日数(日)					培養日数(日)				
		0	10	20	40	80	0	10	20	40	80
安 城											
長 野											
栃 木											

*：安城土壌のみ ¹⁴C-側鎖標識モリネート施用

好氣的湛水および好氣的土壌条件下での 3 種類の土壌における代謝分解物は大きく異なることはなかった。

好氣的土壌条件では C_{10} が 10 日目に最大となり、 C_{20} が 20 日目に最大となった。湛水条件では C_{10} および C_{20} が 40~80 日で最大となり、好氣的土壌条件よりも代謝分解物の産生速度は緩慢であった。

滅菌および非滅菌条件でのモリネートの分解を図 4 に示した。

図 4：滅菌土壌と非滅菌土壌中でのモリネートの減衰

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。

滅菌土壌においてはモリネートの分解は非常に緩慢で土壌間の低下率およびその程度に大きな差はなかった。モリネートは土壌微生物により急速に分解するものと推察された。

モリネートは、好氣的条件下では 3 つの主要な代謝分解経路が考えられた。

モリネー
トの土壌中における想定される主要な代謝分解経路を図 5 に示した。

[] : 推定構造

図 5 : モリネートの推定主要代謝経路

4. 水中運命

4.1 加水分解運命試験

試験未実施

省 略 理 由

モリネート純品の「有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験」において加水分解性を試験した（OECD111、ICI Americas Inc.（米国）、1988年、資料 代-15）。

その結果、pH5、pH7、pH9における25℃および40℃の30日間では、いずれの条件でも分解が認められず安定であった。

この試験の概要を以下に示すが、モリネートは、一般環境条件下で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。

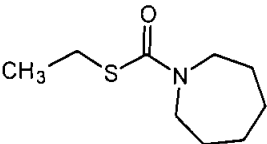
(資料 代-15)

(1) 非標識モリネートを用いた加水分解試験

試験機関：ICI Americas Inc. (米国)

報告書作成年：1988年

供試化合物：次表の化合物を使用した。

化学名	S-ethyl hexahydro-1H-azepine-1-carbothioate
名称	モリネート
化学構造式	
ロット番号	
純度	

供試水溶液：

供試水は0.2ミクロンミリポアフィルターを通した脱イオン・除菌水を用いた。緩衝液は0.025 Mの濃度の次の緩衝液を使用した。各緩衝液はオートクレーブで滅菌した。

pH	緩衝液組成
5.0	フタル酸水素カリウム+水酸化ナトリウム
7.0	リン酸一カリウム+水酸化ナトリウム
9.0	ホウ酸+塩化カリウム+水酸化ナトリウム

試験方法および分析方法

1) 試験方法

(1) 試験濃度：約100 mg/L (25°Cにおける水溶解度の約1/10)

(2) 試験温度および採取時点：

pH	温度 (°C)	試料採取時点 (日)
5, 7, 9	25, 40	0, 3.0, 9.8, 13.7, 20.0, 26.7, 30.0

(3) 試料環境：

滅菌処理したテフロン樹脂製密封ネジ蓋付きパイレックス製試験管 (容量10 mL) に試験溶液を6 mLずつ入れて密栓をして恒温浴中に入れ、被覆して遮光した。

2) 分析方法

各採取時点で2連の試料を分析した。

(1) 抽出

各採取時点での各試験溶液に80 mg/LのGC分析用内部標準ペプレートを含有するトルエン溶液を1:1の比率で添加して抽出した。

(2) 分析

結果：

1) 回収試験

結果を表 1に示す。

表 1 モリネートの回収率

試料	仕込み値 (ppm)	測定値 (ppm)	回収率 (%)
pH 5	No. 1	99.99	101.6
	No. 2	99.99	102.0
pH 7	No. 1	99.99	102.2
	No. 2	99.99	101.7
pH 9	No. 1	100.00	100.7
	No. 2	100.00	100.1

6つ試料の平均は101.4±0.7%で、十分な量が回収された。

2) 加水分解試験結果

25°Cおよび40°Cにおける加水分解試験の結果を表 2および3に示す。

表 2 pH 5、7および9の25°Cにおけるモリネートの加水分解経時変化濃度 (mg/L)

時間 (日)	pH 5		pH 7		pH 9	
	0	101.6	102.0	102.2	101.7	100.7
3.0	101.7	101.9	101.1	101.0	98.6	99.8
9.8	101.9	101.5	100.6	100.4	99.6	99.6
13.7	101.1	100.4	101.2	100.4	98.3	99.3
20.0	100.3	100.8	100.8	100.8	100.6	100.3
26.7	99.8	99.4	99.8	100.4	100.6	99.6
30.0	100.8	100.2	100.5	99.99	100.5	99.8

表 3 pH 5、7および9の40°Cにおけるモリネートの加水分解経時変化濃度 (mg/L)

時間 (日)	pH 5		pH 7		pH 9	
	0	101.6	102.0	102.2	101.7	100.7
3.0	102.1	103.2	102.9	103.0	100.1	100.4
9.8	101.6	101.3	101.4	98.9	99.4	98.6
13.7	100.6	99.7	98.7	98.5	98.5	97.8
20.0	99.9	99.8	100.9	100.7	98.2	99.6
26.7	97.0	100.0	99.4	99.5	98.1	99.7
30.0	99.5	98.6	99.9	98.4	97.7	97.6

表 2および3に示すように、30日間の試験期間内に25°Cまたは40°Cのいずれの温度におけるどのpH値についても、モリネートの消失はなかった。従って、用いた試験条件下で有意な加水分解は起こらなかった。

4.2 水中光分解運命試験

試験未実施

省 略 理 由

モリネート純品の「有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験」において、pH7緩衝液（EPA No.161-2、ICI Americas Inc.（米国）、1989年、資料 代-16）および自然水（9農産第5089号、Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2000年、資料 代-17）で水中光分解性を試験した。その結果を次頁以降に示す。

その結果、25℃においてpH7緩衝液および自然水のいずれでも水中光分解性が認められず安定であった。

この試験の概要を以下に示すが、モリネートは、一般環境条件下では水中光分解的に安定であると判断されたため、水中光分解運命試験は実施しなかった。

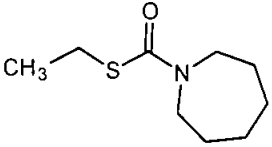
(資料 代-16)

(1) 非標識モリネートを用いた緩衝液中光分解試験

試験機関：ICI Americas (米国)

報告書作成年：1989年

供試化合物：次表の化合物を使用した。

化学名	S-ethyl hexahydro-1H-azepine-1-carbothioate
名称	モリネート
化学構造式	
ロット番号	
純度	

供試水溶液：

供試水は、Corning Mega-Pure System MP-12A型浄水器を通した脱イオン・蒸留水を用いた。PH 7.0、0.025 Mの緩衝液は、0.1Mの水酸化ナトリウム (592.6 mL) および0.1 Mのリン酸一カリウム (1000 mL) より成る0.05 Mの保存溶液を供試水で2000 mLに希釈して調整した。

試験装置：

1) 光反応器

光反応器はその上面が石英ガラスの窓で塞がれたステンレス製の箱型容器(30×15×5 cm)で、Brinkman-Lauda RM6型再循環式水浴を用いて試験溶液を25±1°Cに維持した。

2) 光源

Heraeus Suntestキセノンアークランプ (300-800 nm, w/m²)

14日間の連続照射は、米国カリフォルニア州リッチモンド (北緯37度56分) の夏季の晴天の下での30日間以上に相当した。

3) 光分解反応容器

10 mL容の石英セル (1×1×10 cm)

4) 滅菌

ガラス製実験器具および緩衝液は104°C、15 psi、1時間のオートクレーブにより滅菌した。

試験方法および分析方法

1) 試験方法

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。

- (1) 試験濃度：89.8 mg/L (25°Cにおける水溶解度の約1/10)
- (2) 試験温度：25±1°C
- (3) 採取：3, 6, 9, 12および14日後に採取。アルミホイルで覆った対照群は3, 6および14日後に採取。

2) 分析方法

各採取時点で2連の試料を分析した。

(1) 抽出

各試験溶液に10 mg/mLのプレベート内部標準 (WRC 5898-20-4, 純度) を含有するトルエン溶液を1:1 (v/v) の比率で添加して抽出した。

(2) 分析

窒素/リン検出器付属のHewlett Packard HP-5710Aガスクロマトグラフでトルエン抽出物を分析した。この分析法の相対的精密さは±4.0%で、検出限界は1 mg/Lであった。

結果：

1) 回収試験

結果を表 1に示す。

表 1 モリネートの緩衝液からの回収率

WRC試料 No. 12145-	添加値 (mg/L)	検出量 (mg/L)	回収率 (%)
35-8	103.4	101.5	98.2
35-9	103.4	101.6	97.3
35-10	103.4	101.4	97.1
35-11	103.4	101.1	96.8

検出量はGC分析に基づく

4つ試料の平均は97.3±0.8%で、十分な量が回収された。

2) 水中光分解試験結果

25°C、pH7の緩衝液中における水中光分解試験の結果を表 2および3に示す。

表 2 25℃、pH7の緩衝液中におけるモリネートの水中光分解（照射区）

WRC試料No. 12145-	時間 (日)	太陽光等価量 (日)	モリネート 検出量 (mg/L)	モリネート (%)
17-15	0	0	88.0	98.0
17-16	0	0	91.6	102
13-8	3	7.3	89.9	100
13-9	3	7.3	89.0	99.1
19-21	6	14.5	88.2	98.2
19-22	6	14.5	88.2	98.2
21-29	9	21.8	87.6	97.6
21-30	9	21.8	91.8	102
23-34	12	29.1	87.6	97.6
23-36	12	29.1	89.8	100
24-37	14	33.9	87.4	97.3
25-39	14	33.9	89.8	100

GC分析に基づくモリネートの初期濃度は89.8 mg/mL。

表 3 25℃、pH7の緩衝液中におけるモリネートの水中光分解（遮光対照区）

試料No.	時間 (日)	太陽光等価量 (日)	モリネート 検出量 (mg/L)	モリネート (%)
14-10	3	-	85.8	95.5
14-11	3	-	87.0	96.9
20-23	6	-	85.5	95.2
20-24	6	-	87.5	97.4
26-40	14	-	88.6	98.7

GC分析に基づくモリネートの初期濃度は89.8 mg/mL。

表 2および3に示すように、試験期間内に検出可能なモリネートの消失はなかった。従って、北緯37度56分、33.9日間に渡る夏季太陽光下に相当する暴露での条件下では有意量の光分解は起こらなかった。

モリネートは光分解を起こさないだろうと予想される。

(資料 代-17)

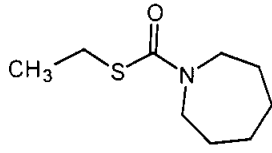
(2) 非標識モリネートを用いた自然水中光分解試験

試験機関：Huntingdon Life Sciences (英国)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

供試化合物：次表の化合物を使用した。

化学名	S-ethyl hexahydro-1H-azepine-1-carbothioate
名称	モリネート
化学構造式	
ロット番号	
純度	

供試水：

英国ケンブリッジ州ハンティンドンのウーズ川より採取した河川水を212 μmのフィルターでろ過し、使用まで4°Cで保存した。河川水の性質を以下に示す。

pH ^a	8.1
酸素飽和 (%) ^a	71.6
伝導率 (μS. cm) ^b	279
固形浮遊物 (g/L) ^b	0.006
蒸発後総残留量 (g/L) ^b	0.53

a：採取時、ろ過前に測定。b：室内、ろ過水で測定

試験装置：

1) 光反応器

試験容器はホウケイ酸ガラス製、内径2.5cm、高さ8.0cmの円筒形で、テフロン製中敷き付きネジ蓋ピンを用いた。

2) 光源

Suntestキセノンアークランプ(Heraeus Equipment Ltd., 290 nm以下の波長をカット、45.1 w/m², 300-400 nm)

6日間の連続照射は、自然太陽光下(東京春季：4~6月)の34.8日に相当した。

3) 滅菌

ガラス製実験器具は121°C、15分間のオートクレーブにより滅菌した。供試水(河川水)は滅菌しなかった。

試験方法および分析方法

1) 試験方法

- (1) 試験濃度：5.01 mg/L (25°Cにおける水溶解度の約1/200)
- (2) 試験温度：25±2°C
- (3) 採取：1, 2, 3, 4, 5および6日後に採取。アルミホイルで覆った遮光対照群も同様に採取した。

2) 分析方法

各採取時点で2連の試料を分析した。

結果：

1) 回収試験

結果を表 1に示す。

表 1 処理水中モリネートの回収率 (検定の正確さおよび精度の確認)

添加水中の設定濃度値 (mg/L)	回収率 (%)	平均回収率± 変動係数
0 (対照)	nd nd nd nd nd	—
1.25	94 94 96 94 96	95±1%
7.5	92 93 96 96 91	94±2%

nd：未検出

表に示すように、1.25 mg/L試験区の分析の平均回収率は95±1%、7.5 mg/L試験区が94±2%であり、モリネートの定量に有効であることが示された。

2) 水中光分解試験結果

照射区および遮光区のモリネートの回収率を表 2および3に示す。

表 2 自然水中におけるモリネートの水中光分解（照射区）

連続照射期間 (日)	試料 容器番号	太陽光等価期間 (日)	溶液中の濃度 (mg/L)	回収率* (%)
0	7	0	5.45	109
	8	0	5.31	106
1	9	5.8	5.01	100
	10	5.8	5.07	101
2	11	11.6	4.92	98
	12	11.6	4.92	98
3	13	17.4	4.84	97
	14	17.4	4.73	94
4	15	23.2	4.82	96
	16	23.2	4.92	98
5	17	29.0	4.77	95
	20	29.0	4.42	88
6	18	34.8	4.45	89
	19	34.8	4.82	96

*：設定初期溶液中濃度（5 μg/mL）に対する%。

表 3 自然水中におけるモリネートの水中光分解（遮光対照区）

連続照射期間 (日)	試料 容器番号	溶液中の濃度 (mg/L)	回収率* (%)
1	1	5.11	102
2	2	4.97	99
3	3	3.90	78
4	4	4.21	84
5	5	4.50	90
6	6	4.79	96

*：設定初期溶液中濃度（5 μg/mL）に対する%。

表 2および3に示すように、照射区でのモリネートの回収率は88～109%で、0時点の平均107.5%から6日後の平均92.5%へ僅かな減少が見られた。

モリネートは太陽光存在下の自然水中で緩やかに分解するものの本質的には安定であると考えられた。

5. 土壌吸着性

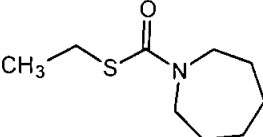
(資料 代-18)

モリネートを用いた土壌吸着性試験

試験機関：化学分析コンサルタント

報告書作成年：1991年

供試化合物：次表の化合物を使用した。

化学名および名称	S-エチル ヘキサヒドロ-1H-アゼピジン-1-カルボチオエート
化学構造式	
純度	

供試土壌：日本の各試験地より採取した水田土壌 4 種類を用いた。

日植調古川：日植調古川試験地内水田土壌(古川市塚目屋敷)

日植調新潟：日植調新潟第一試験地内水田土壌(長岡市緑町)

日植調研牛久：植調研牛久圃場内水田土壌(牛久市柏田町)

日植防研宮崎：植防研宮崎試験農場内水田土壌(宮崎郡佐土原町)

供試土壌の特性：使用した土壌名とその特性を表 1に示す。

表 1：供試土壌の特性

土壌 No.	2	3	6	9
土壌群名	細粒 強グライ土	沖積固結 強グライ土	沖積埴壤土	灰色低地土
採取場所	日植調古川	日植調新潟	日植調研 牛久	日植防研 宮崎
土性 (USDA)	LiC	LiC	LiC	SL
砂 (%)	14.0	24.4	28.0	73.2
シルト (%)	44.1	44.5	35.4	13.5
粘土 (%)	41.9	31.1	36.6	13.3
有機炭素含量 (%) ¹⁾	3.37	1.23	2.60	1.49
pH				
水	5.7	6.6	6.7	6.0
KCl 溶液	4.9	5.4	6.0	5.5
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	27.7	21.5	21.5	8.3
りん酸吸収係数	830	790	820	490
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 モンモリロナイト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	カオリン鉱物 パーミキュライト
水分 (%) ²⁾	4.9	3.3	9.5	2.2

¹⁾アリソン式重量法で測定.

²⁾105~110°Cで12時間以上乾燥し算出.

試験設計: 試験は平衡化試験(吸着平衡時間の設定)および高次試験(モリネートの土壌吸着試験)として実施した。各段階試験の試験条件を表 2 に示す。

表 2：各段階の試験条件

条 件	平衡化試験	高次試験
土壌 No.	No. 2, 3, 6, 9	
試験温度	25±1°C	
平衡化溶液	0.01 mol/L 塩化カルシウム溶液	
予備平衡化操作	土壌 5 g/純水 5 mL で一夜放置	
土壌(乾土)/溶液 比	5 g/25 mL (1:5)	
初期添加量 (µg/土壌 5 g)	16.92	3.640, 18.16, 42.00, 83.80
光条件	暗所	
平衡化時間	4, 6, 8, 16, 24 時間	16 時間
コントロール試料の調製	土壌/溶液= 0 g/25 mL	
分析試料	4, 6, 8, 16, 24 時間後の 吸着溶液	16 時間後の各濃度の吸 着溶液、土壌残渣

(1) 平衡化試験

施用液の調製：モリネート純品を0.01 M塩化カルシウム溶液に溶解して0.846 µg/mL 溶液を調製した。

試験操作：遠沈管内に試験土壌(風乾細土)5 gを量り取り、純水5 mLを加え、一夜放置した。上記試験溶液20 mLを遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内(25±1°C、遮光下)で4、6、8、16および24時間振とうした。振とう終了後、恒温槽より試料を取り出し、3000 rpmで15分間遠心分離を行ない上澄液より15 mLを分取し、ジクロロメタンに転溶後、ガスクロマトグラフィー(FPD Sフィルター)で定量し、水相濃度を求めた。

連続する2点の濃度差が10%以内となった時点を平衡化時間とした。

土壌を添加していないコントロール試料についても時間毎に分析した。

(2) 高次試験

試験溶液の調製：モリネート純品を0.01 M塩化カルシウム溶液に溶解して0.908、4.19 µg/mL溶液を調製した。この2種類の溶液およびさらに0.01 M塩化カルシウム溶液で希釈し調製した希釈液(0.182 µg/mL、2.10 µg/mL)の計4種類の試験溶液を準備した。

試験操作：あらかじめ遠沈管内に試験土壌(風乾細土)5gを量り取り、純水5 mLを加え一夜放置した。各試験溶液20 mLをそれぞれ遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内(25±1°C、遮光下)で16時間(平衡化試験結果参照)振とうする。振とう終了後、恒温槽より試料を取り出し、3000 rpmで15分間遠心分離を行なう。上澄液より15 mLを分取し、ジクロロメタン抽出後、ガスクロマトグラフィー(FPD Sフィルター)で定量し、水相濃度を求めた。

土壌を添加していないコントロール試料についても濃度毎に分析した。

(3) 回収率試験

各試験土壌5 gにモリネート各10 µg添加して回収率試験を実施した。

(4) 物質収支

モリネート0.908 µg/mLの試験溶液を添加した遠沈管および空試験の遠沈管内の残土を水蒸気蒸留後、ジクロロメタンに転溶し、ガスクロマトグラフィー(FPD Sフィルター)で土壌中のモリネート量を求め、高次試験より求めた水相中の濃度から物質収支を求めた。

結 果：

(1) 平衡化時間設定試験

1) 平衡化時点間の吸着溶液の濃度変化率を表3に、吸着溶液の分析結果を図1に示す。

表 3：平衡化時点間の吸着溶液の濃度変化

土壌 No.	平衡化時点間の濃度変化率 (%)			
	平衡化時間			
	4～6 時間	6～8 時間	8～16 時間	16～24 時間
2	4	-17	-7	2
3	0	4	-6	6
6	2	5	-1	-5
9	-3	-6	1	-2

数値は 2 連分析の平均値

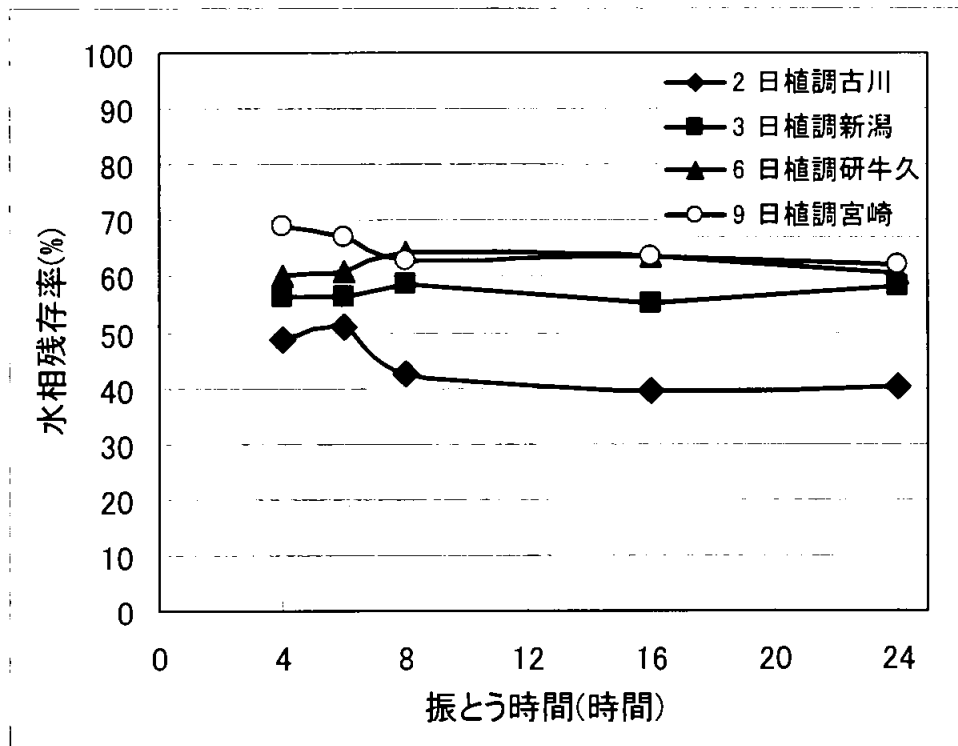


図 1：平衡化時間設定試験の吸着溶液分析結果

以上より、16 時間振とう時に吸着溶液中の変化率が 10%以内となったため、吸着平衡化時間を 16 時間に決定した。

2) コントロール試験

各時間毎に土壌を添加せず振盪した溶液の分析を行った結果、回収率は 96.0～98.2%であった。

表4：平衡化時間設定試験のコントロール分析結果

振とう 時間 (hr)	コントロール試験の回収率(%)		
	実測値		平均値
4	96.7	95.4	96.0
6	94.7	101	97.8
8	96.9	99.4	98.2
16	98.1	97.0	97.6
24	103	92.5	97.8

(2) 高次試験

1) 高次試験結果を表5～6、図2に示す。

表5：モリネート吸着試験の結果

土壌 No.	初期 添加量 (μg)	吸着溶液 濃度 (C_e) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	土壌濃度 (x/m) ($\mu\text{g}/\text{g}$)	吸着係数 K_F^{ads}	吸着指数 $1/n$	相関係数 r
2	3.640	0.07770	0.3504	5.0439	0.98421	0.9946
		0.06703	0.4064			
	18.16	0.3759	1.810			
		0.3492	1.952			
	42.00	0.9320	3.858			
		0.8017	4.541			
83.80	1.723	8.414				
	1.622	8.943				
3	3.640	0.07192	0.3808	4.4490	0.98354	0.9918
		0.08417	0.3164			
	18.16	0.3987	1.619			
		0.3638	1.875			
	42.00	0.8421	4.329			
		0.9231	3.904			
83.80	1.683	8.622				
	1.995	6.985				
6	3.640	0.08256	0.3411	2.6165	0.78983	0.9937
		0.07909	0.3608			
	18.16	0.4671	1.388			
		0.4478	1.500			
	42.00	1.200	2.533			
		1.044	3.417			
83.80	2.418	4.922				
	2.367	5.211				
9	3.640	0.1030	0.2153	5.3384	1.4560	0.9970
		0.1073	0.1932			
	18.16	0.4577	1.363			
		0.4006	1.655			
	42.00	0.8675	4.128			
		0.8511	4.212			
83.80	1.440	9.726				
	1.472	9.563				

数値は2連分析の平均値

表 6 : Freundlich 吸着等温式パラメーターの要約

土壌 No.	吸着指数 1/n	吸着係数 K_F^{ads}	相関係数 r	有機炭素 含有率 (%)	有機炭素 吸着係数 $K_F^{ads_{oc}}$
2	0.984	5.04	0.995	3.37	150
3	0.984	4.45	0.992	1.23	362
6	0.790	2.62	0.994	2.60	101
9	1.46	5.34	0.997	1.49	358

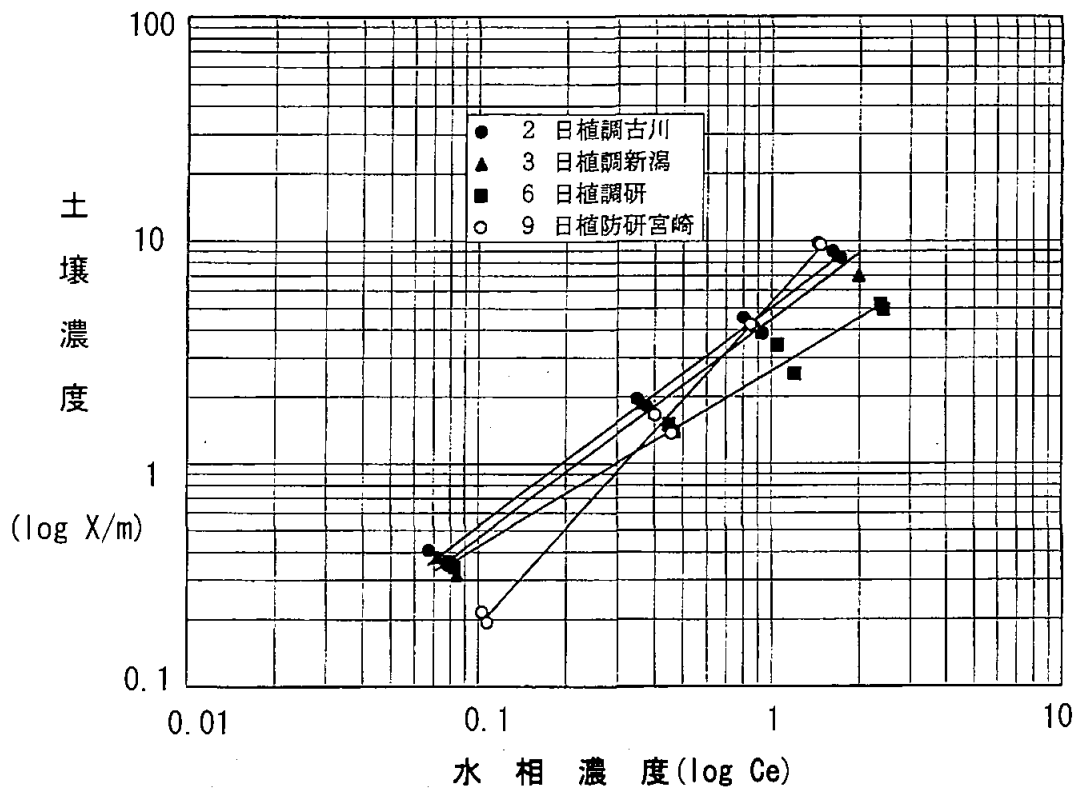


図 2 : モリネート吸着等温線

2) コントロール試験

各濃度毎に土壌を添加せず振盪した溶液の分析を行った結果、回収率は89.0～98.3%であった。

表 7：コントロール試験結果

初期 添加量 (μg)	振とう 時間 (hr)	回収率 (%)		
		実測値		平均値
3.640	16	89.1	92.1	90.6
18.16	16	89.7	88.4	89.0
42.00	16	93.0	101.3	97.2
83.80	16	98.7	97.9	98.3

(3) 回収率試験

各試験土壌5 gにモリネート各10 μg 添加して回収率試験を実施した結果、回収率は84.0~88.8%であった。

表 8：回収率試験

土壌 No.	採取場所	回収率 (%)		
		実測値		平均値
2	日植調古川	92.0	87.0	88.6
3	日植調新潟	83.9	93.8	88.8
6	日植調研牛久	94.5	82.9	88.7
9	日植防研宮崎	81.7	86.4	84.0

(4) 物質収支

平衡溶液中のモリネートおよび土壌吸着したモリネートを合わせた回収率は90.0~97.6%であった。

表 9：物質収支

土壌 No.	初期 添加量 (μg)	土壌 吸着量 (μg)	平衡溶液 中の量 (μg)	不足分 (μg)	回収率 (%)	
					実測値	平均値
2	18.16	7.93	9.47	0.76	95.8	97.6
	18.16	9.27	8.79	0.10	99.4	
3	18.16	7.04	10.04	1.08	94.0	96.0
	18.16	8.63	9.16	0.87	98.0	
6	18.16	5.40	11.91	0.85	95.8	97.2
	18.16	6.57	11.41	0.18	99.0	
9	18.16	4.87	11.48	1.81	90.0	90.0
	18.16	6.32	10.05	1.79	90.1	

(5) 吸着係数と土壌の物理化学的特性との相関

有機物含量率(%)と吸着係数 K_F^{ads} の相関係数は0.1877であった。

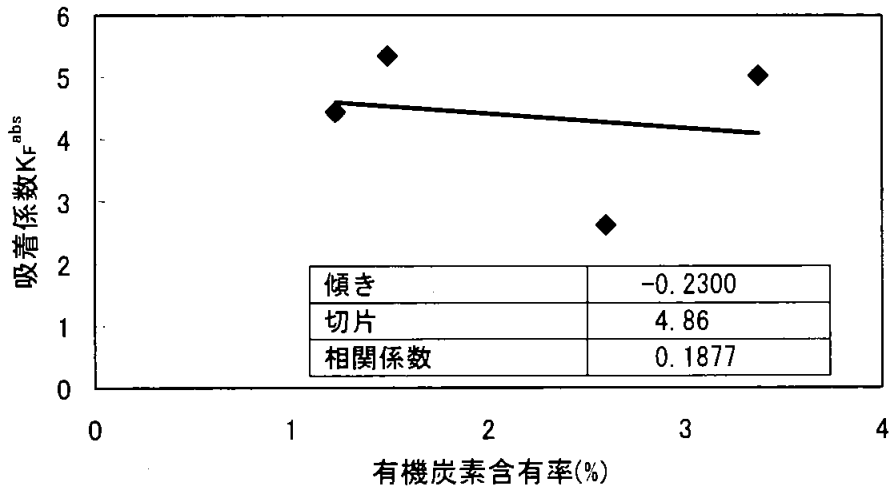


図 3 : 有機物含量率(%)と吸着係数の相関

まとめ

有機炭素含量、粘土含量、土性および pH の異なる日本の水田土壌 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 $K_F^{ads_{oc}}$ 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。

6. 生物濃縮性

(資料 代-19)

モリネートのブルーギルを用いた生物濃縮性試験

試験機関: Analytical Bio-Chemistry Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 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:

供試生物: ブルーギル *Lepomis macrochirus*, 120 匹/区

体長: 6 ± 3.2 cm、体重 8.3 ± 1.2 g

方 法:

結 果：

1) 魚体中検体濃度、試験水中の検体濃度、濃縮係数 BCF_{ss} 値を次表に示した。

(単位 ppm)

経過時間 (日)		可食部*	非可食部**	全魚体 (Cf)	試験水濃度 (Cw)	BCF _{ss} (Cf/Cw)
取込期間	0				0.10	
	0.17	4.2	1.2	2.6	0.08	29
	1	9.4	2.0	6.4	0.099	69
	3	14	2.4	7.2	0.12	72
	7	10	2.6	5.8	0.11	57
	14	9.4	2.4	6.6	0.11	64
	21	9.9	3.0	6.8	0.11	65
	25	8.9	2.8	6.6	0.11	63
平均値						65 ^a
排泄期間	1	3.9	1.2	2.7	0.0049	
	3	1.1	0.76	1.2	ND	
	7	1.3	1.0	1.0	ND	
	10	1.2	1.0	1.0	ND	
	14	0.88	0.69	0.74	ND	

* 体幹部、筋肉、皮膚および骨 ** ひれ、頭部および内臓

ND：定量限界以下

a：1～25日の平均値(申請者計算)

魚体中の検体濃度は、取込1日目で定常状態に達し、排泄試験の14日間で徐々に減少し約90%が排出された。

試験水中の検体濃度は、取込期間の平均で0.10±0.012mg/Lであった。

1～25日間の平均生物濃縮係数(BCF_{ss})は、65であった。

2) BCF_k を次表に示した。

取込速度定数 (k1)	排泄速度定数 (k2)	半減期 (日)	定常状態 90% 到達時間 (日)	濃縮係数 (BCF _k)
160±110	2.6±1.7	0.27±0.18	0.89±0.58	62±57

3) 観察：試験期間中、取込段階25日に4匹の魚が死亡したが、その時点までに定常状態に到達していたと考えられ、本試験の結果には影響ないものと考えられた。

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。

<代謝分解のまとめ>

モリネートの動物、植物、土壌における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路を 135 頁に、結果の概要を 136～137 頁に示した。

代謝分解試験には ¹⁴C-環標識モリ
ネートおよび ¹⁴C-側鎖標識モリネートの 2 種類の
標識体を用いた。

動物：(資料 No. 代-1、代-2、代-3、代-4、代-20、代-6、代-21、代-7、代-22、代-23)

ラットを用いた ¹⁴C-環標識モリネートの 10 mg/kg、72 mg/kg および 100 mg/kg での単回経口投与、10 mg/kg での反復経口投与および 1 mg/kg での静脈内投与による吸収、排泄、体内分布および代謝物を調査した。また、1～200 mg/kg 単回経口投与後のラットにおける についての検討を行った。さらに代謝における動物種間を比較するためラット、マウス、ウサギおよびイヌの尿中代謝物を調査するとともに、ヒトにおける代謝の検討として、5 mg 単回経口投与後 (0.06～0.08 mg/kg に相当) のヒトにおける尿中代謝物の分析を行った。

[予備試験：資料 代-1] (未収載)

雌雄ラットに 72 mg/kg の用量で経口投与した ¹⁴C-環標識モリネートは投与後 48 時間までに投与放射能の 97%が排泄され、尿 (約 48%) および糞 (約 10%) が主要な排泄経路であった。呼吸からは 1%以下の放射能が回収された。排泄速度および経路に性差はみられなかった。投与後 7 日後の臓器・組織では血液中に比較的高い濃度が認められたが、他の臓器・組織では減少した。投与後 48 時間の尿中から主要代謝物として

が検出された。

[吸収、排泄および体内分布：資料 代-2、代-3、代-4、代-20] (未収載)

¹⁴C-環標識モリネートを雌雄ラットに 10 および 100 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、血漿中 ¹⁴C-濃度は、低用量では 1～2 時間、高用量では 0.5 時間で最高濃度 (C_{max}) に達した。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、低用量で 52.2～53.1 $\mu\text{g eq. h/g}$ 、高用量で 323～338 $\mu\text{g eq. h/g}$ であった。また、血漿からの消失半減期 ($t_{1/2}$) は、低用量で 30.9～31.6 時間、高用量で 31.6～38.7 時間であった。投与後 96 時間に低用量群では投与放射能の 83.48% (雄) および 83.89% (雌) が排泄され、高用量群では 87.34% (雄) および 82.76% (雌) が排泄された。このうち尿中へは低用量群で 69.12% (雄) および 73.52% (雌)、高用量群では 70.69% (雄) および 71.60% (雌) が排泄され、糞中へは低用量群で 8.12% (雄) および 5.33% (雌)、高用量群では 10.57% (雄) および 4.80% (雌) が排泄され、¹⁴CO₂ として 0.63%～1.37%が排泄された。尿および糞への排泄が主要な経路で、性差

は認められなかった。

投与 96 時間後に約 3%の放射能が体内に残留した。低用量群では残留放射能の約 18%が、高用量群では約 28%が血液中に残留し、血球に結合していた。96 時間後の臓器・組織中では最高濃度は血液にみられ（低用量群：1.89~2.15 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量群：22.00~23.40 $\mu\text{g eq./g}$ ）、次いで肝臓（低用量群：1.38~2.28 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量群：7.50~8.80 $\mu\text{g eq./g}$ ）、肺（低用量群：0.99~1.09 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量群：7.90 $\mu\text{g eq./g}$ ）、腎臓（低用量群：0.94~1.29 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量群：5.50~6.70 $\mu\text{g eq./g}$ ）および脾臓（低用量群：0.51~0.61 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量群：5.00~5.20 $\mu\text{g eq./g}$ ）で比較的高濃度が認められた。反復投与は放射能の吸収、分布および排泄に影響を及ぼさなかった。

^{14}C -環標識モリネートを 1 mg/kg の用量で雌雄ラットの尾静脈に単回投与した場合でも主たる排泄経路は尿中および糞中であり、排泄のプロフィールに雌雄差は認められず、経口投与と同様の結果であった。

[代謝物分析：代-6、代-21、代-7、代-22、代-23]（未収載）

ラットに投与された ^{14}C -環標識モリネートは十分に吸収された後、徹底的に代謝され、TLC 分析で のスポットが検出された。このうち のスポットが同定・特徴付けされたが、これらの代謝物だけで尿中放射能の 73.5~85.9%を占めた。代謝プロセスの大部分に が関与し、結果として が生成した。この後、 となり、

となった。

も主要な代謝経路であった。代謝において雌雄に関連する有意な差は認められなかった。1~200 mg/kg の投与量でラットにおける について検討を行った結果、投与量の減少に伴って の割合が減少することが示された。

モリネートはラット、マウス、ウサギ、イヌおよびサルにおいて、より に広範囲に代謝され、主として

で代謝されると考えられた。雄の尿中主要代謝物は、ラット、マウス、イヌおよびサルでは ウサギでは

で、動物種差が認められた。5 mg のモリネートをヒトに経口投与した場合（0.06~0.08 mg/kg）、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）。

げっ歯類における精子形態異常の主要原因である は、ラットにおける主要代謝経路である として生成することが示唆されている。

の割合は、ラット、マウス、イヌおよびサル（19~33%）において、ヒトおよびウサギ（1~7%）に比較して高いものであった。特にヒトにおいては、工場男性従業員およびボランティアによる試験において、モリネートの主要代謝経路は

であり、
は投与量の1~5%にすぎないことが示された。

植物：(資料 代-8、代-9、代-10) (未収載)

イネ発芽時または幼苗に 3.39 kg/ha または 6.78 kg/ha 相当の ^{14}C -側鎖標識モリネートおよび ^{14}C -環標識モリネートを施用し、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生と代謝物の調査を行った。また、 ^{14}C -環標識モリネートをイネの植え付け前に 549 g/10 a 相当を土壌混和し、さらに成熟期に 589 g/10 a 相当を田面水に施用して、稲わら、玄米および籾殻を採取して分析した。

^{14}C -側鎖標識モリネートを 1 回施用した試験では、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生とイネの根と葉鞘部の試料から

と
の生成が確認された。 ^{14}C -環標識モリネートを施用した試験では、
が生成した。

^{14}C -環標識モリネートを 2 回施用した試験では、玄米に総放射性残留量 (TRR) の 3.3% (3.6 ppm)、稲わらに 92.4% (23.8 ppm) および籾殻に 4.0% (10.4 ppm) の放射能が認められ、施用した放射能のほとんどが稲わらに残留していた。稲わらおよび玄米から

が検出された。同定された代謝物は、稲わらおよび玄米の TRR の約 70% で、未同定の残留物は植物構成成分に取り込まれていた。

モリネートのイネにおける代謝は、

である。

土壌：(資料 代-11、代-12、代-13、代-14) (86~107 頁)

米国の土壌に ^{14}C -環標識モリネートを 4.5 kg/ha または 5.5 kg/ha 相当量を施用して 30°C、暗所で好氣的湛水および嫌氣的湛水土壌代謝試験を実施した。また、米国の土壌に ^{14}C -環標識モリネートを 4.5 kg/ha 相当を施用して 21~26°C、暗所で好氣的土壌および好氣的湛水土壌試験を実施した。さらに日本の水田土壌に ^{14}C -環標識モリネートおよび ^{14}C -側鎖標識モリネートを 10 ppm の濃度で施用して 30°C、暗所で好氣的土壌および好氣的湛水土壌代謝試験を実施した。

米国の土壌を用いた好氣的湛水土壌試験では、 ^{14}C -環標識モリネートの水相からの消失

半減期は 28 日で、(6.6%) および (9.2%) が主要な代謝分解物として検出された。嫌気的な条件では、水相からの消失半減期は好気的な条件とほぼ同じ 27 日で、365 日後に 43.2%の ^{14}C が検出された。

(2.6%) および (1.2%) が主要な代謝分解物であった。

さらに米国の土壌を用いた好氣的湛水および好氣的土壌代謝試験では、 ^{14}C -環標識モリネートの半減期は畑条件では 3 週間、水田条件では 10 週間であった。有機溶媒抽出液から

が検出された。いずれの条件でも時間の経過と共に土壌抽出残渣 (32 週後で 22.7%および 29.3%) が増加し、放射能の多くはフルボ酸、フミン酸およびヒューミン画分に分布していた。

また、日本の水田土壌を用いた好氣的湛水および好氣的土壌代謝試験の半減期は畑条件では 8~25 日、水田条件では 40~160 日であった。畑条件では土壌中からモリネートが急速に減少し、これに伴って ^{14}C が生成した。代謝分解物として

が検出された。

モリネートは好氣的条件下では主に、

が想定された。滅菌土壌ではほとんど分解がなかったことから、モリネートは土壌微生物によって急速に分解されると推察された。

水中運命 : (資料 代-15、代-16、代-17) (108~119 頁)

[加水分解] (資料 代-15)

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。

[水中光分解] (資料 代-16、代-17)

pH7 緩衝液および自然水における 25°C での水中光分解性を試験した結果、pH7 緩衝液中 14 日間 (北緯 37° 56' で 33.9 日間)、自然水中 6 日間 (東京の春、北緯 35°、4~6 月換算で 34.8 日間) のいずれも分解が認められず安定であった。モリネートは、一般環境条件下では水中光分解的に安定であると判断されたため、水中光分解運命試験は実施しなかった。

土壌吸着 : (資料 代-18) (120~127 頁)

有機炭素含量、粘土含量および土性 pH の異なる日本の水田土壌 4 種類を用いて、モリネートの土壌吸着試験を実施した吸着係数 K_F^{ads} 値は、日植調古川: 150、日植調新潟: 362、

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。

日植調研牛久：101、日植防研宮崎：358であった。

生物濃縮性：(資料 代-19) (128～129頁)

ブルーギルを用いた生物濃縮性試験における BCF_{ss} 値は 65 であり、BCF_k 値は 62、魚体
中半減期は 0.27 日であった。

<動植物等における代謝分解経路図>

