

技術情報

モリネートの毒性試験の概要

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社農薬事業部研究開発部登録課

(平成元年11月20日受理)

薬剤の概要

モリネートは、米国ストウファー・ケミカル・カンパニー（現英国インベリアル・ケミカル・インダストリーズ：ICI）が開発したチオカーバメート系除草剤である。

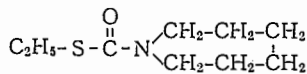
モリネートは稲とノビエの属間選択性がきわめて高く、稲の播種期・発芽期・生育初期のいずれの時期においても稲に薬害を生ずることなくノビエ等の雑草を枯殺する特性を有することから、稲作の直播栽培あるいは移植栽培における主要な除草剤の一つとして世界的に使用されている。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名： モリネート molinate (ISO, BSI および WSSA)

化学名： S-ethyl hexahydro-1H-azepine-1-carbothioate

構造式：



分子式： $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS}$

分子量： 187.30

性状： 無色液体

比重： 1.063 (20°C)

臭気： 有臭

pH： 7.12 (20°C)

沸点： 117°C (10 mmHg)

蒸気圧： 5.7×10^{-3} mmHg (25°C)

溶解度： アセトン，メタノール，エタノール，ベンゼン，キシレン，ヘキサン，クロシン，メチルイソブチルケトンに易溶，水に 800 ppm (20°C)

オクタノール水分分配係数： 7.6×10^2 (Log P=2.88)

急性毒性試験

急性毒性試験成績を表1に示す。

刺激性・感作性試験

原体および製剤の刺激性および感作性試験成績を表2に示す。眼および皮膚一次刺激性試験では、原体および製剤は、いずれも軽度から中程度の刺激性反応を示した。感作性試験では、原体および8%製剤（粒剤）はともに感作性陰性であった。

亜急性毒性試験

1. ラット3か月亜急性毒性試験

モリネートを 35, 70 および 140 mg/kg/day の投与量となるように飼料に混和し、1群雌雄各15匹のラットを13週間飼育した。

70, 140 mg/kg/day 投与群で用量に相関した体重増加抑制が、また 140 mg/kg/day 投与群の雌雄および 70 mg/kg/day 投与群の雄に摂餌量の減少がみられた。140 mg/kg/day 投与群の雌雄に心、肝、胃、脾、肺、下垂体等の重量の低下がみられ、70 mg/kg/day 投与群の雌雄に脾重量の低下がみられた。病理組織学的検査では、140 mg/kg/day 投与群の肝に、細胞質内グリコーゲンの喪失および細胞大小不整がみられた。また、同群の雄の全例および雌の少数例および 70 mg/kg/day 投与群の雌の副腎皮質細胞に空胞化がみられた。全群の雄の腎に、用量に相関した尿細管上皮細胞の変性、また 140 mg/kg/day 投与群の卵巣に高度の萎縮がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄ともに 35 mg/kg/day と判断された。

(ウッダード研究所, 1964年)

2. ビーグル犬3か月亜急性毒性試験

モリネートを 450, 900 および 1800 ppm 含有する飼料で、1群雌雄各2匹のビーグル犬を13週間飼育した。

摂餌量、血圧および心電図、血液学的検査の各成績で変化が散見されたものの、検体投与の影響を示すと考えられる一定の傾向はみられなかった。しかし、1800 ppm 投与群で尿素窒素の増加が、また甲状腺の絶対重量の増

表 1

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
原体	ラット	経口	雄	584	ストウファーケミカル	1965
			雌	660		1964
		静脈内	雄雌	233	ストウファーケミカル	1971
			吸入	雄	2.91 (mg/l)	ICI
		皮下	雌	1.39 (mg/l)		
			雄	422	ストウファーケミカル	1971
	マウス	腹腔内	雌	794		
			雄雌	316	ストウファーケミカル	1971
		経口	雄	550	東京歯科大	1968
			雌	1220	東京歯科大	1968
		皮下	雄	730	東京歯科大	1971
			腹腔内	雄	501	ストウファーケミカル
ウサギ	経皮	雄	>2000	ウッダード研究所	1963	
8%粒剤 (単剤)	ラット	経口	雄雌	>5000	生活科学研究所	1988
			雄雌	>2000	生活科学研究所	1988
	マウス	経口	雄雌	>5000	生活科学研究所	1988
68%乳剤 (単剤)	ラット	経口	雄	584	ストウファーケミカル	1964
			雌	794	ストウファーケミカル	1965
		雌	681			
	マウス	経口	雄	1260	ストウファーケミカル	1964

表 2

検体	試験の種類	結果	試験機関	報告書作成年
原 体	眼一次刺激性 (48~72時間後には回復)	中程度刺激性	ウッダード研究所	1963
	皮膚一次刺激性	軽度刺激性	ストウファーケミカル	1981
	感作性 (OET 法)	感作性なし	ストウファーケミカル	1985
68%乳剤	眼一次刺激性	軽~中程度刺激性	ヒルトップ研究所	1964
8%粒剤	眼一次刺激性	軽~中程度刺激性	生活科学研究所	1988
	皮膚一次刺激性	軽度刺激性	生活科学研究所	1988
	感作性 (Maximisation 法)	感作性なし	生活科学研究所	1988

加がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、900 ppm (30 mg/kg/day) と判断された。

(ウッダード研究所, 1964年)

慢性毒性および発癌性試験

モニートを5, 50, 100 および 200 ppm 含有する飼料でラットを24か月間飼育した。

50, 100 および 200 ppm 投与群の雌雄の後肢の筋肉に投与88週目以降疲労がみられたが、筋肉の病理組織学

的検査では、加齢による神経根線維の変性から生じた骨格筋線維の変性と区別がつかなかった。これらの群では成長期に体重増加抑制がみられた。200 ppm 投与群では投与期間を通じて摂餌量の低下がみられた。100 および 200 ppm 投与群ではプロトロンビン時間のわずかな延長とヘモグロビン量の低下がみられた。その他の検査項目に散見された変化は、毒性的に意義があるものではなかった。尿検査では、投与期間を通じて異常はみられなかった。終了時の検査で精巣の絶対重量および相対重量が50 および 100 ppm 投与群で有意に減少し、検体投与

による影響と考えられた。投与開始1年経過後から終了時までの屠殺もしくは死亡動物の病理組織学的検査では、50, 100 および 200 ppm 投与群の雄に精細管の萎縮がみられた。100 および 200 ppm 投与群の雌に網膜の限局性萎縮、50 ppm 投与群の雌および 200 ppm 投与群の雌雄に用量に相関した骨格筋線維の萎縮、また雄に筋鞘の増生がみられた。また、終了時の検査で、200 ppm 投与群に精巣の間細胞腺腫がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、5 ppm (雄: 0.21 mg/kg/day, 雌: 0.25 mg/kg/day) であると判断された。

(ライフ・サイエンス・リサーチ社, 1980年)

三世代繁殖性・催奇形性試験

モリネートを0.063, 0.2 および 0.632 mg/kg/day の割合で摂取するように調製した飼料でラットを3世代にわたって飼育し、各世代ごとに交配し検体の繁殖性及び胎児の影響および胎児の器官形成期における影響について検査した。

0.632 mg/kg/day 投与群では、各世代で、交配動物当りの同腹群数の減少がみられたが、産仔数の減少はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、雌雄とも 0.2 mg/kg/day と判断された。

(ウッダード研究所, 1977年)

ウサギにおける催奇形性試験

モリネートを0, 2, 20 および 200 mg/kg/day の用量で、ウサギの妊娠7から19日までの胎子の器官形成期に、毎日1回強制経口投与した。妊娠29日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎仔数を調べ、生存胎子の体重、外形、骨格、内臓異常を検査した。200 mg/kg/day 投与群で妊娠末期に4例の流産がみられ、検体投与の影響と考えられた。200 mg/kg/day 投与群の胎子に骨格変異のわずかな増加がみられたが、これは母動物に対する毒性の二次的な影響と考えられた。検体投与によると考えられる奇形はみられず、生存胎子重量にも影響はみられなかった。以上の結果から、母動物および胎子動物に対する最大無作用量はいずれも 20 mg/kg/day であった。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー, 1985年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

Salmonella typhimurium のヒスチジン要求株 (TA

1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) および *Escherichia coli* のトリプトファン要求株 (WP2 *uvr* A-) を用いて、ラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法に準じて変異原性を検定した。モリネートの試験濃度は 10~3000 μg/プレートとした。

モリネートは、代謝活性の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照物質 (AF-2, β-プロピオラクトン, 2-ニトロフルオレン, 9-アミノアクリジン, 2-アミノアントラセン) では、復帰変異コロニー数が著明に増加した。

以上の結果、モリネートの復帰変異誘発性は陰性と判断された。
(残留農薬研究所, 1977年)

2. Rec-assay

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いた Rec-assay 法で DNA 損傷性を検定した。試験濃度は 200~20,000 μg/ディスクとし、対照物質にはカナマイシンおよびマイトマイシン C を用いた。

モリネートは、両菌株にほとんど生育阻止を示さなかった。一方、陽性対照のマイトマイシン C では、両菌株の間に著明な生育阻止の差が生じ、また陰性対照のカナマイシンでは両菌株に同程度の生育阻止がみられた。

以上の結果、モリネートの DNA 損傷性はないと判断された。
(残留農薬研究所, 1985年)

要 約

モリネートの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。

急性毒性試験の結果から、本剤は普通物に該当することが示された。眼および皮膚一次刺激性試験では、原体、製剤いずれも軽度から中程度の刺激性反応を示した。感作性はみられなかった。亜急性および慢性毒性試験では、高用量群において肝、腎、精巣、坐骨神経、筋線維に病理組織学的な変化がみられたが、発癌性はみられなかった。また、繁殖性及び胎児の影響および催奇形性はみられず、変異原性は陰性であった。モリネートは、定められた使用基準を遵守することにより、安全性を確保できる農薬であり、有用な農薬資材の一つとして上市以来好評を得ている。

問合せ

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社農薬事業部研究開発部登録課

〒100 東京都千代田区丸の内1-1-1 パレスビル8階