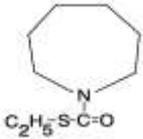


物質名	S-エチル=ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボチオアート		DB-8
別名	モリネート	構造式  <chem>CCSC1CCNCC1=O</chem>	
CAS番号	2212-67-1		
PRTR番号	第1種 50		
化審法番号	—		
分子式	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NOS	分子量	187.31
沸点	136.5°C (1×10 mmHg) <sup>1)</sup>	融点	< 25°C <sup>2)</sup>
蒸気圧	5.6×10 <sup>-3</sup> mmHg (25°C、実測値) <sup>3)</sup>	換算係数	1 ppm = 7.66 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	3.21 (実測値) <sup>4)</sup>	水溶性	9.7×10 <sup>2</sup> mg/L (25°C、実測値) <sup>3)</sup>

### 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	530 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	369 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	2,100 mg/m <sup>3</sup> (1hr) <sup>5)</sup>

### 中・長期毒性

- ラットに0、8、16、32 mg/kg/day を13週間混餌投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓及び副腎重量の増加に有意差を認め、16 mg/kg/day 以上の群の雄で甲状腺重量の増加、32 mg/kg/day 群の雄で副腎重量の増加、32 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の抑制、雄で1/15匹の死亡がみられた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを8 mg/kg/day とする。
- ラットに0、0.0005、0.005、0.01、0.02%の濃度で2年間混餌投与した結果、0.005%以上の群の雌雄で投与後88週以降に後肢の筋肉に疲労がみられ、体重増加の抑制もみられた。0.005%群の雌及び0.02%群の雌雄で用量に依存した骨格筋線維の萎縮、雄で筋鞘の増生がみられた。0.01%以上の群の雌雄でプロトンピン時間のわずかな延長、ヘモグロビン量の低下、雌で網膜の限局性の萎縮がみられた<sup>7)</sup>。この結果から、NOAELを0.0005% (雄で0.21 mg/kg/day、雌で0.25 mg/kg/day) とする。
- ラットに0、0.0007、0.004、0.03%の濃度で2年間混餌投与 (雄で0、0.3、1.8、13 mg/kg/day、雌で0、0.4、2、15 mg/kg/day) した結果、0.0007%以上の群の雌雄で大腿骨格筋の萎縮及び筋肉の予備細胞過形成、坐骨神経の変性や脱髄の発生率の増加、雄で臀筋の萎縮及び筋肉の予備細胞過形成、坐骨神経の変性や脱髄の発生率の増加、脊髄の仙骨部の進行性慢性炎症の発生率の増加に有意差を認め、0.03%群の雄の仙骨域での変性や好酸性小体の増加がみられた。0.004%以上の群の雄及び0.03%群の雌で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、0.03%群の雌で脳コリンエステラーゼ活性の低下、0.03%群の雌雄で体重増加の抑制に有意差を認めた。また、0.03%群の雌雄では神経障害を示す所見 (大腿、仙骨部の萎縮、後肢の運動失調、内転、萎縮) がみられた<sup>8)</sup>。この結果から、LOAELを0.0007% (雄で0.3 mg/kg/day、雌で0.4 mg/kg/day) とする。
- ラットに0、2、11、42 mg/m<sup>3</sup> を13週間 (6時間/日、5日/週) 吸入させた結果、42 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で粘液性鼻漏、過度の流涙や流涎、攻撃的な行動、速くて困難な呼吸がみられ、11 mg/m<sup>3</sup> 群の雄及び42 mg/m<sup>3</sup> 群の雌で赤血球数の増加、11 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌及び42 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で血清中のカリウム濃度の低下、11 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄及び42 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で血清中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) 活性の低下、42 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄でGOTの低下、血清中のカルシウ

ム濃度の低下、血液尿素窒素量の増加に有意差を認めた。また、11 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄及び50 mg/m<sup>3</sup>群の雌で脳コリンエステラーゼ活性の有意な低下、42 mg/m<sup>3</sup>群の雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下を認め、11 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄で副腎重量の増加、雄で甲状腺重量の増加、42 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄で体重増加の抑制、雌で腎臓、副腎、甲状腺の増加に有意差を認めた<sup>9)</sup>。この結果から、NOAELを2 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正：0.36 mg/m<sup>3</sup>) とする。

### 生殖・発生毒性

- ・ラットの雄に0、0.0005、0.001、0.0015%、雌に0、0.002、0.005、0.03%の濃度で混餌投与し、雌雄の対照群、低・中・高用量群の間で交尾させた2世代試験の結果、雄では、0.0005%以上の群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) で脳重量の増加、0.001%以上の群で精子の形態異常の発生率の増加 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>)、0.0015%群で精巣上体重量、精巣上体尾部重量の減少 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>)、運動精子の比率、総精子数の減少 (F<sub>0</sub>)、精子の進行方向性速度の平均値等の低下 (F<sub>1</sub>) に有意差を認め、0.001%以上の群の精細管で限局性的変性 (F<sub>1</sub>) がみられた。雌では、0.002%以上の群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) で脳重量の減少、0.002%群 (F<sub>1</sub>) 及び0.005%以上の群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) の雌で脾臓重量の減少、0.03%群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) で体重増加の抑制、腎臓、肝臓重量の減少、副腎重量の増加に有意差を認め、0.005%以上の群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) の卵巣の間質細胞で空胞化/肥大の発生率の増加、副腎で慢性の脂肪変性増加、0.03%群 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) で脾臓のヘモジデリン沈着の発生率の増加がみられた。また、0.0015%群の雄及び0.03%群の雌のペアで交尾の成功率の低下がみられた。仔では、0.005% (F<sub>1</sub>雄、F<sub>2</sub>雌)、0.03%群 (F<sub>1</sub>雌、F<sub>2</sub>雌雄) で脳重量の減少、0.005% (F<sub>1</sub>雄) 及び0.03% (F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌雄) で脾臓重量の減少、0.005% (F<sub>1</sub>雄) 及び0.03% (F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌雄) で胸腺重量の減少、0.03%群 (F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>雌雄) で出生率の低下、出生仔の生存率の低下、体重増加の抑制を認めた。また、雄では0.005%群 (F<sub>1</sub>) 及び0.03%群 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) で精巣重量の減少、雌では0.03%群で膈開口の遅延 (F<sub>1</sub>)、卵巣重量の減少 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) にも有意差を認めた<sup>10)</sup>。この結果から、カリフォルニア州 EPA は生殖毒性のNOAELを雄で0.0005% (0.4 mg/kg/day)、雌で0.002% (2 mg/kg/day)、仔の発生毒性のNOAELを0.005% (F<sub>1</sub>で5.6 mg/kg/day) としている<sup>11)</sup>。
- ・雄ラットに0、0.2、4 mg/kg/dayまたは0、12、30 mg/kg/dayを5週間経口投与し、その後、未処置の雌と交尾させて生殖への影響をみた試験で、4 mg/kg/day以上の群で精子数、精子の生存率、運動精子数、着床数、生存胎仔数の有意な減少、異常精子率の有意な増加を認めた。また、4 mg/kg/day以上の群で精子細胞または精母細胞の変性の発生率の用量に依存した増加がみられた<sup>12)</sup>。この結果から、NOAELを0.2 mg/kg/dayとする。
- ・ラットに0、2.2、35、140 mg/kg/dayを妊娠6日から15日まで強制経口投与した結果、140 mg/kg/day群で流産の発生率の増加、体重増加の抑制、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下に有意差を認め、1/26匹が脱水症等を生じて屠殺された。また、140 mg/kg/day群では、着床後胚損失率の増加、生存胎仔数の減少、胎仔の平均体重の低下、脳室の中等度の拡張の発生率の増加、胸骨分節の骨化遅延の発生率の増加に有意差を認めた。なお、胎仔で投与に関連した外表系奇形はみられなかった<sup>13)</sup>。この結果から、母ラット及び仔のNOAELを35 mg/kg/dayとする。
- ・ラットに0、2、11、42 mg/m<sup>3</sup>を13週間 (6時間/日、5日/週) 吸入させた結果、2 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄で両側性の精細管の変性の発生率の濃度に依存した増加、異常精子の発生率の増加や精液過少がみられた<sup>9)</sup>。この結果から、LOAELを2 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正：0.36 mg/m<sup>3</sup>) とする。

## ヒトへの影響

- 水田に本物質 60 kg を散布した後、近所の井戸水で異臭がし、その井戸水を利用している 8 人（子供 5 人を含む）が下痢、腹痛、吐き気等を訴えたが、別の井戸水に換えると体調は回復した。異臭発生から 15 日目に、井戸水を分析した結果、本物質の濃度は 0.006 ppm であった。井戸水の異臭は次第に減少したが、1 ヶ月後でも臭いがあった<sup>14)</sup>。
- 本物質の 2 製剤工場及び 1 製造工場の男性労働者を対象とした本物質へのばく露、精子パラメータ、血清ホルモン値や既婚者の家族歴の調査結果（1980～1982 年に 4 回モニタリング）<sup>15)</sup> について、新たなばく露情報を追加し、近年の統計解析手法で再分析した結果、3 工場の呼吸域の平均濃度（本物質の蒸気）は 13～211  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均ばく露時間は 14.4～119.1 時間と推定され、精子パラメータ、血清ホルモン値と調査開始前及び調査期間中のばく露（ばく露濃度×ばく露時間）との間に関連性はみられず、労働者の世帯の出生率とばく露との関連もみられなかった。なお、採取後の精液サンプルの保管温度、分析までの時間が管理されており、精子パラメータの測定も調査期間内で異なったことが、精子パラメータに影響したことも考えられた<sup>16)</sup>。
- 本物質の 1% 溶液を、接触性皮膚炎または非アレルギー皮膚炎の患者 294 人に皮膚塗布した試験で、刺激性及びアレルギー反応はみられなかった<sup>17)</sup>。

## 発がん性

IARC の発がん性評価：評価されていない。

## 許容濃度

ACGIH	—
日本産業衛生学会	—

## 暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 0.3 mg/kg/day（大腿骨格筋、臀筋の萎縮及び予備細胞過形成、坐骨神経の変性、脱髄など）を採用し、LOAEL であることから 10 で除した 0.03 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 2 mg/m<sup>3</sup>（副腎重量の増加、脳コリンエステラーゼ活性の低下など）を採用し、ばく露状況で補正して 0.36 mg/m<sup>3</sup> とし、試験期間が短いことから 10 で除した 0.036 mg/m<sup>3</sup> を暫定無毒性量等に設定する。

## 引用文献

- 1) Tomlin, C.D.S. (ed.) (1997): The Pesticide Manual - World Compendium, 11th ed. British Crop Protection Council, Surrey, England.
- 2) SRC, Syracuse Research Corporation (2009): SRC PhysProp Database, (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm>)
- 3) Wauchope, R.D., Buttler, T.M., Hornsby, A.G., Augustijn-Beckers, P.W., Burt, J.P. (1991). The SCS/ARS/CES pesticide properties database for environmental decision-making. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 123:1-35.
- 4) Hansch, C., Leo, A. and D. Hoekman. (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society. Washington, DC.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Johnston, C.D. (1967): Ordram - safety evaluation by a second 13-week feeding study in the rat. Cited in:

WHO (1996): Guidelines for drinking-water quality. Second ed. Vol.2.

- 7) アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社 (1990): モリネートの毒性試験の概要. 日本農薬学会誌. 15: 113-115.
- 8) Pettersen, J.C. and A.G. Richter (1990): Two-year chronic toxicity/oncogenicity study with R-4572 in rats. CIBA-GEIGY Corporation Study No. T-13023. ICI Americas Inc. Wilmington, DE. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 9) Biodynamics (1979): A 13-week inhalation toxicity study and reproduction-fertility study of R-4572 in the rat. Project Nos. 78-7153 & 78-2346. Biodynamics, Inc., East Millstone, NJ. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 10) Moxon, M.E. (1997): Molinate. two generation reproduction study in the rat. Central Toxicology Laboratory Report No. CTL/P/5409. Zeneca Ag Products, Wilmington, DE. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 11) カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 12) Minor, J.L. (1981): Ordram fertility study in male rats: mechanism/site of action. Report No. T-10421. Stauffer Chemical Company, Environmental Health Center, Farmington, CT. May 1, 1981.
- 13) Minor, J.L. (1990): A teratology study in CD rats with R-4572 technical. Environmental Health Center Report No. 13266. Ciba-Geigy Corporation, Farmington, CT. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 14) 皆川興栄, 石井信也, 今野宏 (1978): 水田除草剤モリネートの水中残留分析法と生体作用. 日本公衛誌. 25: 645-651.
- 15) Taves, D.R., A.T.K. Cockett, C. Cox and J. McCusker (1984): Epidemiologic assessment of fertility in male workers exposed to Ordram at the Stauffer Chemical Company. Cited in: カリフォルニア州 EPA (2008): Public Health Goal for Molinate in Drinking Water.
- 16) Tomenson, J.A., D.R. Taves, A.T.K. Cockett, J. McCusker, L. Barraj, M. Francis, T.P. Pastoor, G.A. Wickramaratne and H. Northrup (1999): An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. J. Occup. Environ. Med. 41: 771-787.
- 17) Lisi, P., S. Caraffini and D. Assalve (1987): Irritation and sensitization potential of pesticides. Contact Dermatitis 17: 212-218.