

農薬評価書

モリネート

2013年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 稲①.....	15
(2) 稲②.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(3) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験①.....	17
(4) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験②.....	17
(5) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	18
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19

(2) 魚介類における最大推定残留値	19
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	23
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③	25
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	29
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	30
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	31
(5) 2世代慢性毒性試験(マウス)〈参考資料〉	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	33
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	33
(3) 3世代繁殖試験(ラット)〈参考資料〉	35
(4) 発生毒性試験(ラット)	35
(5) 発生毒性試験(マウス)〈参考資料〉	36
(6) 発生毒性試験(ウサギ)	36
(7) 発達神経毒性試験(ラット)	37
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	39
(1) 雄ラットの腎腫瘍の発生機序検討試験	39
(2) ラットの兎動物における膈開口評価試験(ラット)	39
(3) ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響	40
(4) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験①	41
(5) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験②	42
(6) 雌ラットの卵巣に及ぼす影響に関する検討試験	46
(7) マウス、ウサギ、サル及びヒトにおける繁殖能への影響に関する検討試験	47

(8) モリネートの代謝に関する検討試験	50
Ⅲ. 食品健康影響評価	54
▪ 別紙1：代謝物/分解物略称	62
▪ 別紙2：検査値等略称	64
▪ 別紙3：作物残留試験成績	66
▪ 参照	67

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1971年 11月 13日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（モリネートを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ーポジティブリスト制度及び魚介類の残留基準設定関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2007年 10月 1日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
- 2007年 10月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1012002号）、関係書類の接受（参照4～6）
- 2007年 10月 18日 第211回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 26日 第10回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 11月 5日 追加資料受理（参照7、8）
- 2008年 12月 2日 第28回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2009年 10月 14日 第56回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 2日 追加資料受理（参照9、10）
- 2012年 10月 16日 第21回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 12月 12日 第89回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 1月 21日 第460回食品安全委員会（報告）
- 2013年 1月 22日から2月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 3月 4日 第465回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

小林裕子
三枝順三***

根岸友恵
根本信雄

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手文至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで
** : 2011年3月1日から
*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 21 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 89 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真 小澤 正吾

要 約

チオカーバメート系除草剤である「モリネート」(CAS No. 2212-67-1)について、農薬抄録並びに EC、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、モリネート投与による影響は、主に神経系(脱髄、変性等)、骨格筋(萎縮等)、卵巣(卵胞膜/間質細胞空胞化等)及び精巣(精細管萎縮等)に認められた。催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖試験において、ラットで精子運動性低下、交配成功率低下等が認められた。機序検討試験の結果、雄の繁殖能への影響の主要因は代謝物 M3 と考えられ、毒性の発生機序は Chol 代謝障害によるステロイド合成阻害であることが示唆された。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 0.21 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：モリネート

英名：molinate (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*S*-エチル ペルヒドロアゼピン-1-カルボチオアート 又は
S-エチル ペルヒドロアゼピン-1-チオカルボキシレート 又は
S-エチル アゼパン-1-カルボチオアート

英名：*S*ethyl perhydroazepine-1-carbothioate 又は
*S*ethyl perhydroazepine-1-thiocarboxylate 又は
*S*ethyl azepane-1-carbothioate

CAS (No. 2212-67-1)

和名：*S*-エチル ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-1-カルボチオエート

英名：*S*ethyl hexahydro-1*H*-azepine-1-carbothioate

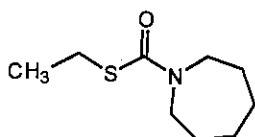
4. 分子式

C₉H₁₇NOS

5. 分子量

187.30

6. 構造式



7. 開発の経緯

モリネートは、米国ストウファー・ケミカル社により開発された水稲用チオカーバメート系除草剤である。作用機構は、雑草の幼芽部、茎葉部及び根部から吸収されて生長点に移行し、脂肪酸生合成を阻害することにより細胞分裂及び伸長を阻止し、枯死させるとされている。我が国では、1971年に初めて登録された。海外では、欧州、米州等で登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されており、今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、EC資料（2003年）、米国資料（2001年）及び豪州資料（2003年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 6、10～13）

各種運命試験 [II.1~4] は、モリネートのアゼピン環の2位炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[aze-¹⁴C]モリネート」という。）、エチル基のメチレン部位を¹⁴Cで標識したもの（以下「[met-¹⁴C]モリネート」という。）及び代謝物M3のアゼピン環の2位炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[aze-¹⁴C]M3」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からモリネートに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。なお、各代謝物の位置異性体については、置換基の位置を「2-M1」（2位）、「2-M1+3-M1」（2位及び3位）のように記した。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各12匹）に[aze-¹⁴C]モリネートを10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿及び全血中放射能濃度推移に顕著な性差はみられなかった。全血中放射能の平均濃度は、血漿中と比べて高値であり、赤血球への放射能分布が高いことが示唆された。また、全血中のT_{1/2}が高用量で長くなることから、高用量では赤血球からの解離又は流出が遅くなることが示唆された。（参照 10）

表1 薬物動態学的パラメータ

試料	血漿				全血			
	10		100		10		100	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1	2	0.5	0.5	6	2	24	24
C _{max} (µg/g)	2.09	2.54	10.4	9.15	3.24	3.19	26.4	30.0
T _{1/2} (hr)	30.9	35.6	31.6	38.7	128	167	178	192
AUC (hr・µg/g)	52.2	53.1	328	338	562	733	7,240	8,970

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] における尿中排泄率、呼気中排泄率、ケージ

洗浄液及び組織中放射能の合計から、投与後 96 時間における体内吸収率は 74.6～77.9%と算出された。(参照 10)

(2) 分布

① 単回経口投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-¹⁴C] モリネートを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後の組織における残留放射能濃度は、低用量群では血液又は肝臓 (1.89～2.15 µg/g 又は 1.38～2.28 µg/g) で最も高く、次いで肺、腎臓で高かった。高用量群では血液 (22.0～23.4 µg/g) で最も高く、次いで肝臓、肺、腎臓、脾臓 (いずれも 8.80 µg/g 以下) であった。血漿中濃度 (低用量群で 0.07～0.08 µg/g、高用量群で 0.70～0.80 µg/g) は、測定したいずれの組織よりも低かった。

放射能濃度は血液で高く、血漿で著しく低かったことから、血液中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、組織における放射能の大部分は、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。(参照 10)

② 反復経口投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モリネートを低用量で 14 日間連続投与後、[aze-¹⁴C] モリネートを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

最終投与 96 時間後の組織内分布は、低用量単回投与時とほぼ同様であり、反復投与前処置による影響は認められなかった。(参照 10)

③ 静脈内投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-¹⁴C] モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の組織における残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓 (0.27～0.33 µg/g) で最も高く、次いで雄では肺、腎臓、胃の順、雌では胃、肺、腎臓の順に高かった。その他の組織ではいずれも血液中濃度 (雌雄とも 0.10 µg/g) 未満であり、血漿で最も低かった (0.01 µg/g 未満)。(参照 10)

(3) 代謝

単回経口投与による排泄試験 [1. (4) ①] の投与後 96 時間の尿及び糞 (糞は高用量群のみ)、反復経口投与による排泄試験 [1. (4) ②] の投与後 96 時間の尿並びに静脈内投与による排泄試験 [1. (4) ③] の投与後 168 時間の尿を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は、いずれの投与群においても M10 であり、経口投与群及び静脈内投与群でそれぞれ 36.9～51.3%TRR 及び 21.2～25.8%TRR を占めた。

次いで 4-M14 が 5.6~9.9%TRR 及び 6.8~15.0%TRR、M6 が 6.9~13.1%TRR 及び 10.6~12.4%TRR 検出されたほか、3-M14、3-M1+4-M1、3-M7、4-M8 及び M11 が検出された。モリネートは 0.5~3.3%TRR であった。

高用量経口投与群の糞では、モリネート及び 3-M1+4-M1 を含む化合物が 48.8~65.8%TRR を占めた。他に M10 (7.6~17.0%TRR)、M6 (3.3~12.6%TRR) 及び 3-M7+4-M7 (計 5.2~5.4%TRR) が検出された。

ラット体内におけるモリネートの主要代謝経路は、硫黄原子の酸化により M3 が生成され、M3 が加水分解されてヘキサメチレンイミン (M6) となる又はグルタチオン抱合を受け最終的に M10 になる経路と、アゼピン環の 3 位又は 4 位での水酸化 (M1 の生成) とそれに続くグルクロン酸抱合により M14 になる経路が考えられた。(参照 10)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-¹⁴C]モリネートを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であり、投与後 96 時間で 69.2~73.5%TRR が尿中に排泄された。糞中排泄は雌より雄で高かった。排泄は速やかであり、投与後 36 時間で尿及び糞中へ大部分 (87~94%) が排泄された。呼気中排泄率には軽度の性差が認められた。(参照 10)

表 2 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		100	
	雄	雌	雄	雌
尿	69.2	73.5	70.7	71.6
糞	8.12	5.33	10.6	4.80
ケージ洗浄液	0.89	1.06	1.87	2.82
呼気	1.18	0.66	1.38	0.81
組織 (カーカス ¹ を含む)	3.31	2.70	2.12	1.95

② 尿及び糞中排泄 (反復経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モリネートを低用量で 14 日間連続投与後、[aze-¹⁴C]モリネートを低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、[aze-¹⁴C]モリネート投与後 96 時間で

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

尿中に 78.9~82.7%TAR、糞中に 4.6~5.8%TAR が排泄された。排泄プロフィールは、低用量単回投与時とほぼ同様の結果が得られ、反復投与前処置による影響は認められなかった。(参照 10)

③ 尿及び糞中排泄（静脈内投与）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[aze-¹⁴C]モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間で尿中に 73.7~76.6%TAR、糞中に 3.7~5.6%TAR が排泄された。排泄プロフィールは低用量単回投与時と同様の結果であった。(参照 10)

2. 植物体内運命試験

(1) 稲①

稲（品種：M-202）に[aze-¹⁴C]モリネートを 5,490 g ai/ha の用量で植付け前に土壌混和（第 1 回散布）し、さらに 5,830 g ai/ha の用量で成熟期の約 30 日前に散布（第 2 回散布）した後、成熟期に収穫して植物体内運命試験が実施された。

成熟期の稲試料における放射能分布は表 3 に示されている。

玄米、稲わら及びもみ殻に、それぞれ稲体全体の残留放射能の 3.3、92.4 及び 4.0%が分布した。主要代謝物は、玄米中では 4-M7、M6 及び M15、稲わら中では 4-M7、4-M1、M6 及び M15 であった。モリネートは、玄米及び稲わらでそれぞれ 0.01 mg/kg 未満及び 0.06 mg/kg 検出された。玄米において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 10)

表 3 成熟期の稲試料における放射能分布

分析部位	総残留放射能濃度	モリネート	主要代謝物				未同定残留物	
			4-M1	M6	4-M7	M15		
玄米	%TRR	100	0.2	0.7	5.2	7.5	3.6	30.9
	mg/kg	3.6	<0.01	0.02	0.19	0.23	0.13	1.38
稲わら	%TRR	100	0.2	15.3	13.7	25.1	7.1	25.4
	mg/kg	23.8	0.06	3.64	3.26	5.97	1.69	6.1
もみ殻	mg/kg	10.4						

(2) 稲②

稲（品種：Calora）の幼苗（砂耕栽培した播種 3 週間後の幼苗、草丈 9 cm）に[met-¹⁴C]モリネートを 6,720 g ai/ha の用量で根部に処理して、処理 3 及び 7 日後に稲を採取して、又は砂耕栽培した草丈 4 cm の幼苗に[aze-¹⁴C]モリネートを 6,720 g ai/ha の用量で根部に処理して、処理 3、7 及び 14 日後に稲を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[met-¹⁴C]モリネート処理区では、処理後 6 日で 4%TAR が、[aze-¹⁴C]モリネート処理区では処理後 13 日で 11.4%TAR が ¹⁴CO₂ として捕捉された。根部と葉鞘部の分析では、[met-¹⁴C]モリネート処理区でアスパラギン、グリシン、スレオニン等の 7 種類のアミノ酸と未同定のアミノ酸と思われる物質が検出された。また、乳酸、グルコール酸及び未同定の有機酸を含む数種の植物性有機酸が検出された。[aze-¹⁴C]モリネート処理区においても、アミノ酸及び有機酸が検出された。処理 3 日後の試料では、セルロースを含む不溶性画分に放射活性が認められ、細胞質中のタンパク質にも ¹⁴C が検出された。(参照 10)

稲におけるモリネートの推定代謝反応は、①アゼピン環の水酸化に続くグルコース抱合、②硫黄原子の酸化による M3 及び M5 の生成、③S-エチル基の酸化による M15 の生成、④S-エチル基のグルコースによる置換又はイミン結合を経由したグルコースへの直接抱合、⑤アゼピン環の開裂に続く CO₂ への無機化及びその後起こる植物構成成分への取り込みと考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴土(米国)の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水した後、[aze-¹⁴C]モリネートを 4.2 mg/kg 乾土になるように添加し、30 日間、30°C、暗所下でインキュベートして好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

揮発により、処理 30 日後には 7.2%TAR が消失した。水相、土壌相への配分は、処理当日には 51.4 : 43.8 であったが、その後、土壌相への配分が徐々に増加し、処理 30 日後には 23.6 : 61.7 になった。水相におけるモリネートの推定半減期は 28 日であり、主要分解物として M3 及び M6 がそれぞれ最大で 6.6%TAR (処理 14 日後) 及び 9.2%TAR (処理 7 日後) 認められ、ほかには 4-M2 及び M15 が認められた。土壌相においては、試験期間中にモリネートが 32.1 ~ 56.3%TAR を占めた。M3、M6 等も検出されたが、4.1%TAR を超えるものは認められなかった。(参照 10)

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

埴土(米国)の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水し、窒素ガス気流下で嫌気状態とした後、[aze-¹⁴C]モリネートを 5.1 mg/kg 乾土になるように添加し、365 日間、30°C、暗所下でインキュベートして嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

揮発によりモリネートは、365 日後には 23.7%TAR が消失した。水相、土壌相への配分は、処理当日には 41.4 : 51.1 であったが、その後、土壌相への配分が徐々に増加し、処理 23 日後には 21.1 : 53.5 になった。主要分解物として 4-M1 及び 4-M2 がそれぞれ最大 2.6%TAR (処理 95 日後) 及び 1.2%TAR (処理 23

日後)認められ、ほかには M15、M16 及び M20 が認められた。試験終了時(処理 365 日後)には $^{14}\text{CO}_2$ が 43.2% TAR 認められ、試験の後半に増加していることから、土壌中での分解により無機化が進むと考えられた。

モリネートの推定半減期は、水相では 27 日、土壌相では 159 日、系全体では 129 日であった。(参照 10)

(3) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験①

3 種類の国内土壌 [砂質埴壤土 (愛知)、埴壤土 (長野) 及びシルト質壤土 (栃木)] に、[aze- ^{14}C]モリネート又は[met- ^{14}C]モリネート (砂質埴壤土のみ) を 10 mg/kg 乾土になるように添加し、80 日間インキュベートして好氣的湛水土壌 (水深 1 cm) 及び好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌した各土壌についても、非標識モリネートを用いて同様に実施された。

推定半減期は、好氣的湛水土壌では 40~160 日、好氣的土壌では 8~25 日であった。好氣的土壌では、処理直後には約 91~95% TAR 認められたモリネートは急速に減少し、処理 80 日後には約 5~14% TAR になった。これに伴い、処理 80 日後には約 57~77% TAR の $^{14}\text{CO}_2$ が発生した。一方、好氣的湛水土壌では、モリネートは処理直後で約 97% TAR、処理 80 日後で約 34~75% TAR 認められ、処理 80 日後の $^{14}\text{CO}_2$ の発生は約 5~13% TAR と僅かであった。また、滅菌土壌におけるモリネートの分解は非常に緩慢であったことから、モリネートは土壌微生物により分解されると考えられた。

好氣的湛水土壌及び好氣的土壌ともに、3 種類の土壌における分解物の生成に大差はなく、分解物として M3、M5、4-M1、2-M2+4-M2、M6、M16 及び M15 が検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。

モリネートの好氣的土壌における推定分解経路は、①硫黄原子の酸化によりスルホキシド及びスルホンが生じ、加水分解により M6 を生成する経路、②アゼピン環の 2 位及び 4 位の水酸化により M1 が生じ、さらに M2 を生成する経路、③ S-エチル基が酸化されて M16 及び M15 を生成する 3 つの経路が考えられた。(参照 10)

(4) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験②

砂壤土 (米国) に[aze- ^{14}C]モリネートを 4.2 mg/kg 乾土になるように添加し、32 週間、21~26°C、暗所下でインキュベートして好氣的湛水土壌 (水深 6 cm) 及び好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌では、水相中の放射能は試験期間中 3~4% TAR であった。土壌中の抽出性放射能は、処理 32 週間後には 33.3% TAR に減衰し、22.7% TAR が土壌残渣であった。残渣中の放射能の多くはヒューミン、フルボ酸及びフミン酸画分に分布していた。処理 8 週間後の有機溶媒抽出液の TLC 分析では、モリネートが 94.3% TAR 検出され、分解物として 4-M1 (0.29% TAR) 及び 4-M2 (0.67% TAR)

が同定された。

好氣的土壤では、土壤中の抽出性放射能は処理 32 週後には 5.9%TAR に減衰し、残渣は 29.3%TAR であった。残渣中放射能の多くは湛水条件と同様にヒューミン、フルボ酸及びフミン酸画分に分布していた。処理 8 週後の有機溶媒抽出液の TLC 分析では、モリネートが 67.9%TAR 検出され、分解物として 4-M1 (0.4%TAR)、4-M2 (3.1%TAR)、M20 (9.3%TAR) 及び M21 (8.8%TAR) が同定された。

モリネートの推定半減期は、好氣的湛水土壤では 10 週、好氣的土壤では 3 週であった。(参照 10)

(5) 土壤吸着試験

4 種類の水田土壤〔軽埴土（宮城、新潟及び茨城）及び砂壤土（宮崎）〕を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.62~5.34 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 101~362 であった。(参照 10)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、モリネートを 100 mg/L になるように添加し、25 及び 40°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

試験期間中にモリネートの分解は認められず、安定であった。(参照 10)

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 7（リン酸緩衝液）の滅菌緩衝液にモリネートを 89.8 mg/L になるように添加し、25±1°C で 14 日間、キセノンアークランプ照射（光強度：508 W/m²、波長：300~800 nm）して水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 10)

(3) 水中光分解試験（自然水）

pH 8.1 の自然水（河川水、英国）にモリネートを 5.0 mg/L になるように添加し、25±2°C で 6 日間、キセノンアークランプ照射（光強度：45.1 W/m²、波長：300~400 nm）して水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 10)

5. 土壤残留試験

沖積土・壤土（千葉）、火山灰土・埴壤土（栃木）及び沖積土・埴壤土（茨城）を用いて、モリネートを分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。

推定半減期は表 4 に示されている。(参照 10)

表 4 モリネートの土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)
圃場試験	水田状態	2,400 g ai/ha	沖積土・壤土	24.9
			沖積土・埴壤土	26.5
容器内試験	湛水状態	3.2 mg/kg	沖積土・壤土	約 51
			火山灰土・埴壤土	約 185

^a 容器内試験では純品、圃場試験では 6.0%粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、モリネートを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

玄米では全ての試験で定量限界未満であり、稲わらにおける最大残留値は最終散布 87 日後における 0.060 mg/kg であった。(参照 10)

(2) 魚介類における最大推定残留値

モリネートの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度(水産 PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

モリネートの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 65 (試験魚種:ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.488 mg/kg であった。

7. 一般薬理試験

ラット、ウサギ、ネコ、モルモット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 10)

表 5 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	Wistar ラット	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重以上で瞬き、群居行動の欠如、闘争行動、過敏反応 150 mg/kg 体重で流涙、腹這、常同行動(咬みつき及び舐め)、尾先端部脱落

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	脳波・ 睡眠覚醒 周期	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重のみで安静 時の減少
呼吸・ 循環器系	呼吸・血圧 心拍数・ 心電図	雑種 ネコ	雌 3	0、15、 50、150 (経口)	—	15	15及び150 mg/kg 体重で呼 吸数減少、全投与群で血圧 降下及び心拍数低下がみら れたが、作用の程度及び発 現数に用量依存性なし 心電図に対する影響なし
自律 神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	摘出回腸	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁸ g/mL	10 ⁻⁷ g/mL	収縮高増加
	摘出回腸に おける 各作動薬 [§] に対する 影響	Hartley モルモット	雄 5	0、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁸ g/mL	BaCl ₂ でのみ全投与群で収 縮高の軽度増加 他の作動薬で影響なし
消化器系	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で炭末輸送能の抑 制
	炭末輸送能 (確認試験)	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	胃腸粘膜 刺激作用	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重以上で腺胃 部びらん 150 mg/kg 体重で点状出血
骨格筋	坐骨神経 腓腹筋	Wistar ラット	雄 5~6	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	溶血	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	97.5%の溶血
腎機能	尿量・ 尿中電解質	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で用量依存性の Na ⁺ /K ⁺ 比低下 15 及び 150 mg/kg 体重で Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量増加 50 mg/kg 体重以上で尿量 及び K ⁺ 排泄量増加

注) 溶媒は、経口投与では 0.5%CMC-Na、*in vitro*では DMSO が用いられた。

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

§ : 作動薬は、ACh、His 及び BaCl₂ が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

モリネートの急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 10)

表 6 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雄 5 匹	584	/	鎮静及び頻尿 雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌 7 匹	/	660	運動量低下、鎮静、流涎、流涙、呼吸困難、頻尿、 体温低下 雌：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雄 5 匹	722	/	鎮静、運動機能低下、流涎、過度の咀嚼運動及び 流涙、死亡例で運動失調、間欠性の振戦、眼周囲 の血液滲出、頻尿及び体温低下 雄：1,060 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 8 匹	614	560	後肢痙攣、眼脂分泌 死亡時に間代性痙攣又は振戦 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	522	588	雄：552 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：383 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	dd マウス 雄 10 匹	550		鎮静、うずくまり、間代性痙攣の後衰弱死 雌：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雄 7 匹	795		雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色レグホン ニワトリ 雌 5 羽		1,930	全投与群に下痢、運動失調及び体重減少、3.5 mg/kg 体重以上で用量相関性の血漿 ChE 活性低下 硫酸アトロピン 10 mg/kg 体重を前処置（皮下投与）した群の LD ₅₀ は 2,300 mg/kg 体重であり、アトロピン前投与により軽減されず 雌：630 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	dd マウス 雄 10 匹	1,220		鎮静 雌：887 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色ウサギ (系統・性別不明) 2 匹	>2,000		死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 5 匹	316	316	鎮静、あえぎ呼吸、振戦及び運動失調 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	Donryu ラット 雄 10 匹	385		脱力状態、間代性痙攣、悲鳴、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、後肢麻痺、腹部のガス貯留 雄：318 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雄 5 匹	501		鎮静、あえぎ呼吸及び振戦 雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雌 5 匹		501	鎮静 雌：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雄 10 匹	440		歩行困難、腹臥、脱力、閉眼、呼吸困難、間代性痙攣、眼球突出、鼻出血、眼出血 雄：423 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 5 匹	422	794	鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Donryu ラット 雄 10 匹	540		脱力、腹臥、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、眼球混濁、後肢麻痺 雄：482 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雄 10 匹	730		歩行困難、腹臥、うずくまり、軽度の後肢麻痺、鼻出血、眼出血、眼球突出、死亡例では死亡直前に痙攣 雄：579 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Swiss マウス 雄 5 匹	1,080		鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雌 5 匹		1,260	鎮静 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
静脈内	SD ラット 雌雄各 5 匹	233	233	鎮静 雌雄：215 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、流涙、鼻漏、音に対する反応性の低下、呼吸深度増加、呼吸数減少、反射反応低下、鎮静、運動量低下、呼吸速度低下及び呼吸深度増加、振戦、歩幅拡大、うずくまり、運動機能低下、異常呼吸音（上気道に対する軽微な刺激） 雄の剖検時に精巢の退色及び形状の縮小、腎肥大及び淡色化、雌では剖検所見に異常なし 病理組織学的検査では精巢に両側性の梗塞、精巢上体の精子数減少 雄：2.59 mg/L 以上で死亡例 雌：1.09 mg/L 以上で死亡例
		2.91	1.39	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、25、100 及び 350 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

投与群において、体重、摂餌量、活動性及び自発運動量の低下、尿失禁兆候、尾刺激回避反応時間延長が認められたが、いずれも 14 日間の観察期間中に回復した。

本試験において、350 mg/kg 体重投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、一般毒性及び急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 10)

表 7 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
350 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・体重及び摂餌量低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・精巢萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳梨状皮質及び歯状回神経細胞の壊死 (1 例)
100 mg/kg 体重 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (産卵盛期の雌: 一群 10~30 羽) にモリネートを 0、20、63、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重 (溶媒: コーン油、ただし 2,000 mg/kg 体重は希釈せず) で 2 回強制経口 (0 日及び 21 日) 投与し、急性遅発性神経毒性試験が実施された。また、陽性対照として、TOCP を 500 mg/kg 体重で検体同様 2 回投与した。

2,000 mg/kg 体重投与群では 37/55 例が死亡又は切迫と殺され、平均死亡率は 67%であった。630 mg/kg 体重投与群では 2/15 例が死亡した。200 mg/kg 体重以下投与群では死亡はみられなかった。

検体投与群では、遅発性の脚弱又は運動失調はみられなかったが、630 mg/kg 体重以上投与群で、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化 (髄質及び頸髄の著明な軸索及びミエリン鞘変性、シュワン細胞過形成等) が認められた。しかし、検体投与による病変は、脳及び脊髄上位で高度に発生したにもかかわらず、一般状態の変化はみられなかった。また、運動を司る神経にも影響はみられなかった。これに対して、陽性対照群では遅発性神経毒性の症状 (麻痺、歩行不全等) 及び脊髄の全部位に重篤な神経病変 (軸索損傷、反応性神経膠症等) が認められた。検体が誘発した病変は 120 日間の回復期間に可逆的であったが、陽性対照群の脳及び脊髄病変は回復期間終了時にも明白に認められた。

本試験において、630 mg/kg 体重以上投与群で脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は 200 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 10)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼に対し中等度~強度の刺激性、皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、感作性は陰性であった。(参照 10)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

白色ラット (系統不明、一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、35、70 及び 140 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

140 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が呼吸器系感染症によると思われる症状で死亡した。各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 10)

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
140 mg/kg 体重/日	・精子無形成を伴う精細管の退行性変化	・卵巣萎縮 ・副腎皮質細胞空胞化
70 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・尿細管細胞変性 ・副腎皮質細胞空胞化	・体重増加抑制
35 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

アルビノラット（系統不明、一群雌雄各 14～16 匹）を用いた混餌（原体：0、8、16 及び 32 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で卵巣間質細胞泡沫空胞形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

表 9 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・副腎絶対及び比重量 ² 増加 ・副腎皮質細胞空胞化
16 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・卵巣間質細胞泡沫空胞形成
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.9	68.7	163
	雌	39.9	81.2	195

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、900 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、精巣萎縮等が、雌

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄：32.9 mg/kg 体重/日、雌：39.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 精巣萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
450 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ddY マウス (一群雌雄各 15~16 匹) を用いた混餌 (原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	72.8	156	241
	雌	65.6	122	252

対照群の雄 1 例が事故死した以外、死亡例は認められなかった。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、脾絶対及び比重量増加並びに精巣萎縮が、雌で A/G 比低下並びに脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄：156 mg/kg 体重/日、雌：122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	15	30	60

本試験において、1,800 ppm 投与群の雌雄で BUN 増加及び甲状腺絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雌雄：30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar系（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、50、150及び450 ppm：平均検体摂取量は表14参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表14 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	11.7	35.5
	雌	4.5	13.9	41.0

各投与群で認められた毒性所見は表15に示されている。

50 ppm 投与群の雄1匹で鼻損傷による呼吸困難及び体重減少が認められたため、切迫と殺された。

450 ppm 投与群の雌雄で握力低下が、雌で自発運動量のわずかな低下が認められたが、神経学的機能低下を示すような一貫した所見は認められなかった。

全投与群の雌雄において、神経障害標的エステラーゼ（NTE）活性が用量相関的に低下した。

本試験において、450 ppm 投与群の雄及び150 ppm 以上投与群の雌で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で150 ppm（11.7 mg/kg 体重/日）、雌で50 ppm（4.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照10）

表15 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・脳絶対重量減少 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・自発運動量低下 ・脳絶対重量減少
150 ppm 以上	150 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
50 ppm		毒性所見なし

(7) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar系（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（原体：0、10、25及び50 mg/kg 体重/日）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

一般状態及び ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軽度から中等度の皮膚刺激症状（病理組織学的には炎症性細胞浸潤を伴わない表皮肥厚症）が認められたので、皮膚刺激性に対する無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。ただし、100 mg/kg 体重/日投与群では重篤な毒性作用がみられたため、投与開始 106 日目に投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与し、回復群とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群では、神経学的検査における異常所見が多数認められた。これらは用量相関的に重篤化し、雌より雄で重篤であった。また、50 mg/kg 体重/日投与群では経時的に重篤化したが、100 mg/kg 体重/日投与回復群では重篤化しなかった。

50 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では溶血性貧血を示す所見が認められた。50 mg/kg 体重/日投与群ではより重篤化するとともに、代償性の造血亢進が起こったことを裏付ける血液学的及び病理組織学的所見が認められた。100 mg/kg 体重/日投与回復群にはこれらの所見は認められず、明白な回復がみられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 10）

表 16 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日 (回復群) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳、呼吸困難 体重低下及び体重増加抑制 神経学的検査における異常所見 (姿勢反応異常及び運動異常) 	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 神経学的検査における異常所見 (姿勢反応異常及び運動異常)
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 体重低下及び体重増加抑制 精液及び運動能力のある精子減少 神経学的検査における異常所見 (姿勢反応異常及び運動異常) Hb 及び RBC 減少 PLT 及び赤血球浸透圧脆弱性増加 T.Chol 及び ALP 増加 脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 運動失調、運動性低下、後肢開帳 神経学的検査における異常所見 (姿勢反応異常) Ht、Hb 及び RBC 減少 PLT、網状赤血球数及び赤血球浸透圧脆弱性増加 脳の髄質及び橋における好酸性小体又は空胞化 大脳軟化症

投与群	雄	雌
	<ul style="list-style-type: none"> ・脳の髄質及び橋における好酸性小体又は空胞化 ・脊髄及び末梢神経の脱髄 ・脾髄外造血 ・肝へモジデリン沈着クッパー細胞の出現 	<ul style="list-style-type: none"> ・脊髄及び末梢神経の脱髄 ・肝へモジデリン沈着クッパー細胞の出現 ・腎皮質の慢性炎症
10 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少 ・脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・脳絶対重量減少 ・脾へモジデリン沈着
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ 投与開始 106 日目に検体投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50、100 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	1.97	3.90	7.90
	雌	0.25	2.55	5.13	10.5

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 18 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変については、200 ppm 投与群の雄において、試験 84~106 週の最終と殺及び途中死亡動物でのみ精巣間細胞腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮等が、雌で骨格筋の筋線維変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄 : 0.21 mg/kg 体重/日、雌 : 0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
200 ppm	・骨格筋の衛星細胞過形成	・卵巣絶対重量増加
100 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜の限局性萎縮
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼検査における網膜異常 ・精巣絶対及び比重量減少 ・精細管萎縮 ・骨格筋の筋線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼検査における網膜異常 ・骨格筋の筋線維変性
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 19 精巣間細胞腫の発生頻度

投与群 (ppm)		0	5	50	100	200
55~83 週 中間計画と殺及び 途中死亡動物	検査動物数	12	17	9	15	13
	精巣間細胞腫	0	0	1	0	0
84~106 週 最終計画と殺及び 途中死亡動物	検査動物数	40	37	47	36	36
	精巣間細胞腫	0	0	0	1	11**

** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (対照群 : 雌雄各 70 匹、投与群 : 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7、40 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、衛星群として、投与期間 1 年の 600 ppm 投与群 (雌雄各 20 匹) を設け、全頭を他の中間と殺群と同様の評価に用いた。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		7 ppm	40 ppm	300 ppm	600 ppm ¹⁾
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.8	13	29
	雌	0.4	2.0	15	35

¹⁾ 投与期間 1 年の衛星群

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 21 に、腎腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変については、300 ppm 投与群の雄で腎細胞腺腫が 2 例、腎細胞癌が 3 例認められ、腺腫と癌を合計した発生頻度は対照群と比較して統計学的に有意であった。この変化は検体投与に関連するものと考えられた。

本試験において、7 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で骨格筋の萎縮、衛星細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 7 ppm (0.3 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 7 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(腎腫瘍の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。)

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm （衛星群） ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・坐骨神経の変性及び脱髄 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・卵巢比重量増加 ・坐骨神経の変性及び脱髄 ・脳の好酸性小体 ・卵巢の卵胞膜/間質細胞空胞化/肥大
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢内転、後肢の運動失調 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・精巣上体の精子減少 ・脊髄の好酸性小体及び変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢内転及び後肢の運動失調 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・卵巢比重量増加 ・脊髄の好酸性小体 ・卵巢の卵胞膜/間質細胞空胞化/肥大
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・坐骨神経の変性及び脱髄 	<ul style="list-style-type: none"> ・坐骨神経の変性及び脱髄 ・骨格筋の萎縮及び衛星細胞過形成
7 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格筋の萎縮及び衛星細胞過形成 	7 ppm 毒性所見なし

¹⁾ 投与期間 1 年の衛星群

表 22 腎腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	7	40	300	600 ¹⁾	0	7	40	300	600 ¹⁾
投与群 (ppm)	0	7	40	300	600 ¹⁾	0	7	40	300	600 ¹⁾
検査動物数 ²⁾	70	60	60	60	20	69	60	60	60	20
腎細胞腺腫	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
腺腫+癌	0	0	0	5*	0	1	0	0	0	0

¹⁾ 投与期間 1 年の衛星群

²⁾ 対照群及び 7 ppm 投与群で 3 例、300 ppm 投与群で 1 例については自己融解により標本の観察ができなかった。

* : p=0.02 (Fisher の直接確率検定)、p<0.001 (傾向検定)

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	10.4	105	200
	雌	1.3	13.9	133	249

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣の変性が、1,000 ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髄等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 10)

表 24 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢筋衰弱、後肢内転及び運動失調 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・精巣絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肺のクララ細胞過形成 ・脊髄の好酸性小体 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢筋衰弱及び萎縮、後肢内転、運動失調、後肢開帳 ・摂餌量減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・後肢筋萎縮、脱毛症 ・肺のクララ細胞過形成 ・乳腺及び子宮の萎縮
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCHC 増加 ・副腎のセロイド又はリポフスチン沈着、石灰化 ・脳的好酸性小体増加 ・坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCHC 増加 ・WBC 減少 ・副腎のセロイド又はリポフスチン沈着、石灰化 ・脳及び脊髄の好酸性小体増加 ・卵巣の卵胞膜/間質細胞過形成 ・坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣の精細管変性 	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

(5) 2 世代慢性毒性試験 (マウス) <参考資料³⁾>

CAF₁ マウス (親動物: 一群雌雄各 19~20 匹、児動物: 一群雌雄各 27~46 匹) の 2 世代にわたって (P 世代: 99~101 週間、F₁ 世代: 78~80 週間) 混餌 (原体: 0、3.6、7.2 及び 14.4 mg/kg 体重/日、検体純度不明) 投与し、2 世代慢性毒性試験が実施された。

14.4 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 児動物で生存率が僅かに低下した。ほかには検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。(参照 10)

³⁾ 本試験は標準的な慢性毒性試験ではないため参考資料とした。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）を用いた混餌（原体：0、6、50 及び 450 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、交配は検体投与していない雄と 1 対 1 で行われた。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		6 ppm	50 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代 雌	0.44	3.7	32
	F ₁ 世代 雌	0.44	3.7	35

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50 ppm 投与群 P 世代及び 6 ppm 投与群 F₁ 世代で各 1 例が死亡した。これらは、剖検時の子宮に胎児又は自己融解した胎児を含む着床痕が認められ、出産の失敗が原因であると考えられた。

本試験において、親動物では 50 ppm 以上投与群で卵胞膜/間質細胞空胞化肥大等、児動物では 450 ppm 投与群で哺育 0 及び 4 日の生存児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物で 6 ppm（P 雌及び F₁ 雌：0.44 mg/kg 体重/日）、児動物及び繁殖能に対しては 50 ppm（P 雌及び F₁ 雌：3.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10）

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・着床数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・着床数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大[§] 	
	50 ppm 以上				<ul style="list-style-type: none"> ・卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大[§]
	6 ppm				毒性所見なし
児動物	450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数（哺育 0 及び 4 日）減少 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数（哺育 0 及び 4 日）減少 ・体重増加抑制 		
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

[§] 50 ppm 投与群では統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(2) 2世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌〔原体（雄/雌）：0/0、5/20、10/50 及び 15/300 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照〕投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、交配期間（最長 14 日間）中は、雌雄 1 対 1 で夜間のみ同居

させ、この間は毎晩雄用の飼料が与えられた。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (雄/雌)		5 / 20ppm	10 / 50 ppm	15 / 300 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.4	0.8	1.3
		雌	1.9	4.7	28.8
	F ₁ 世代	雄	0.5	1.1	1.6
		雌	2.2	5.6	34.5

対照群を含めたほぼ全群で途中死亡が発生し、P 世代では計 5 匹、F₁ 世代では計 12 匹が死亡 (切迫と殺を含む) したが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

雄の親動物において、10 ppm 投与群で異常精子数の増加が認められた。また、5 及び 10 ppm 投与群では精子数又は精子運動性に影響はみられなかった。

本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雄で異常精子数増加等が、50 ppm 以上投与群の雌で副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性等が、児動物では 10 ppm 以上投与群の雄で脾及び精巣絶対及び比重量減少が、300 ppm 投与群の雌で生存児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 5 ppm (P 雄: 0.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌: 1.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.2 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 5 ppm (P 雄: 0.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌: 4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、15 ppm 投与群の雄で精子運動能低下等が、300 ppm 投与群の雌で交配成功率低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雄で 10 ppm (P 雄: 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.1 mg/kg 体重/日) 及び雌で 50 ppm (P 雌: 4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(膣開口遅延の発生機序に関しては [14. (2)]、繁殖毒性の標的臓器の検討に関しては [14. (3)]、雄の繁殖能に及ぼす影響作用に関しては [14. (4)、(5)]、雌の卵巣に及ぼす影響作用に関しては [14. (6)] を参照。)