厚生労働省発生食1010第1号
令和元年　10月　10日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋田　　充　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品ペルメトリン
農薬イミノクタジン
農薬チフルザミド
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メチルテトラプロール

以上

令和元年 11 月 29 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和元年 10 月 10 日付け厚生労働省発生食 1010 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくメチルテトラプロールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メチルテトラプロール

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼及び魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：メチルテトラプロール[Metyltetraprole（ISO）]

（２）用　途：殺菌剤

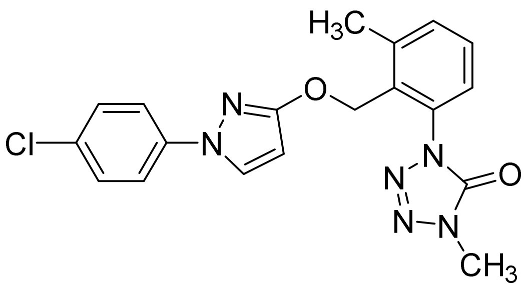
テトラゾリノン構造を有する殺菌剤である。細胞内ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅲの Qo サイトを阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

1-[2-({[1-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxy}methyl)-3-methylphenyl]-4-methyl-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-one（IUPAC）

5*H*-Tetrazol-5-one, 1-[2-[[[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxy]methyl]-3-methylphenyl]-1,4-dihydro-4-methyl-（CAS：No. 1472649-01-6）

（４）構造式及び物性



分 子 式　$C_{19}H_{17}ClN_6O_2$
分 子 量　396.83
水溶解度　1.2 × 10^{-4} g/L（20℃, pH 7.4～7.9）
分配係数　$\log_{10}Pow$ ＝ 4.16（20±0.5℃, pH 7.4～7.5）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）国内での使用方法

① 35.0%メチルテトラプロールフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>ﾒﾁﾙﾃﾄﾗﾌﾟﾛｰﾙ
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td>てんさい</td><td>褐斑病</td><td>2000～
3000倍</td><td>100～300
L/10 a</td><td rowspan="3">収穫前日
まで</td><td rowspan="3">3回以内</td><td rowspan="4">散布</td><td rowspan="3">3回以内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">りんご</td><td>黒星病
黒点病
斑点落葉病</td><td>3000～
4000倍</td><td rowspan="2">200～700
L/10 a</td></tr>
<tr><td>すす点病
炭疽病</td><td>2000～
4000倍</td></tr>
<tr><td>茶</td><td>輪斑病
炭疽病
新梢枯死症</td><td>3000～
4000倍</td><td>200～400
L/10 a</td><td>摘採
14日前
まで</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
</table>

３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象物質

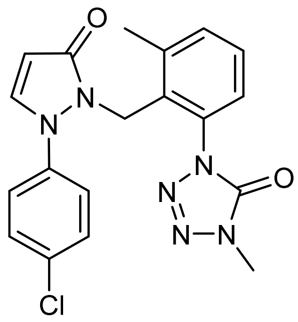
・メチルテトラプロール

・1-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-ピラゾール-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-メチル- 5*H*-テトラゾール-5-オン（以下、代謝物Aという）

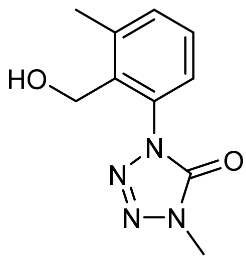
・1-[2-(メトキシメチル)-3-メチルフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5*H*-テラゾール-5-オン（以下、代謝物Eという）及びその抱合体

・1-(4-クロロフェニル)-1*H*-ピラゾール-3-オール（以下、代謝物Fという）及びその抱合体

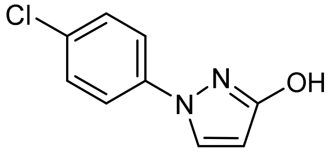
・1-[2-{[1-(4-クロロフェニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]オキシメチル}-3-(ヒドロキシメチル) フェニル] -1,4-ジヒドロ-4-メチル-5*H*- テトラゾール-5-オン（以下、代謝物Hという）及びその抱合体



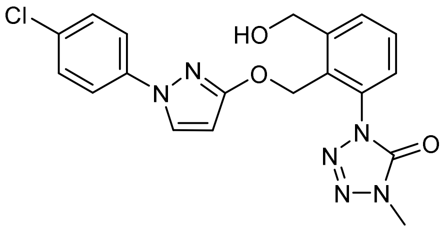
代謝物A



代謝物E



代謝物F



代謝物H

② 分析法の概要

ⅰ）メチルテトラプロール及び代謝物A

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又はアセトニトリル及びアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、HLBカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。茶浸出液については、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：	メチルテトラプロール	0.01 mg/kg
	代謝物A	0.01 mg/kg

ⅱ）代謝物E（抱合体を含む）、代謝物F（抱合体を含む）及び代謝物H（抱合体を含む）

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又はアセトニトリル及びアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、抱合体を酵素加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラム及びHLBカラム若しくは多孔性ケイソウ土カラム、HLBカラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。茶浸出液については、抱合体を酵素加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラム、HLBカラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：	代謝物E（抱合体を含む）	0.01 mg/kg
	代謝物F（抱合体を含む）	0.01 mg/kg
	代謝物H（抱合体を含む）	0.01 mg/kg

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

４．魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水産動植物被害予測濃度注1)及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

（１）水産動植物被害予測濃度

本剤は水田以外で使用されることから、非水田PECtier1注2) を算出したところ、0.019 μg/Lとなった。

（２）生物濃縮係数

^{14}C標識メチルテトラプロール（低濃度区：0.200 μg/L、高濃度区：2.00 μg/L）を用いた28日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。メチルテトラプロールの分析の結果から、BCFss注3) は526 L/kg（低濃度区）、433 L/kg（高濃度区）と算出された。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、メチルテトラプロールの水産動植物被害予測濃度:0.019 μg/L、BCF：526 L/kgとし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝ 0.019 μg/L ×（526 L/kg × 5）＝ 50 μg/kg ＝ 0.050 mg/kg

注1）農薬取締法第4条第1項第8号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録基準設定における規定に準拠

注2）既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出

注3）BCFss: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF

（参考）平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

５．ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメチルテトラプロールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：250 mg/kg 体重/day

（動物種）　　ウサギ

（投与方法）　強制経口
（試験の種類）発生毒性試験
（期間）　　　妊娠6～28日
安全係数：100
ADI：2.5 mg/kg 体重/day

（２）ARfD　　設定の必要なし

メチルテトラプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

６．諸外国における状況
JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

７．基準値案
（１）残留の規制対象
メチルテトラプロールとする。

作物残留試験において、代謝物A、代謝物E（抱合体を含む）、代謝物F（抱合体を含む）及び代謝物H（抱合体を含む）の分析が行われているが、いずれも親化合物に比較して低い値であることから、残留の規制対象には代謝物A、代謝物E（抱合体を含む）、代謝物F（抱合体を含む）及び代謝物H（抱合体を含む）を含めず、メチルテトラプロールのみとする。

（２）基準値案
別紙2のとおりである。

（３）暴露評価対象
メチルテトラプロールとする。

植物体内運命試験で一定量認められた代謝物はいずれも親化合物に比べて残留濃度が低いこと、親化合物と同等以上の毒性を有する可能性が低いと考えられることから、暴露評価対象物質はメチルテトラプロール（親化合物のみ）とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール（親化合物のみ）としている。

（４）暴露評価

①　長期暴露評価

１日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３参照。

	TMDI／ADI(%)注)
国民全体（1 歳以上）	0.4
幼小児（1～6 歳）	0.7
妊婦	0.2
高齢者（65 歳以上）	0.5

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI/ADI(%)注)
国民全体（1歳以上）	0.0
幼小児（1～6歳）	0.2
妊婦	0.0
高齢者（65歳以上）	0.1

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙1）

メチルテトラプロールの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg） 注1） 【ﾒﾁﾙﾃﾄﾗﾌﾟﾛｰﾙ/代謝物A/代謝物H/代謝物F/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数 注2)	
てんさい （根部）	3	35.0%フロアブル	2000倍散布 180～200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.09/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:*0.05/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 7日） 圃場C:*0.04/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 21日）
りんご （果実）	6	35.0%フロアブル	2000倍散布 429～500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*1.93/0.01/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 21日） 圃場B:1.96/0.03/<0.01/<0.01/<0.01 圃場C:*3.30/**0.04/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 3日、**3回, 21日） 圃場D:*1.06/0.01/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 3日） 圃場E:2.34/0.02/<0.01/<0.01/<0.01 圃場F:*2.35/*0.02/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 3日）
りんご （可食部）	2	35.0%フロアブル	2000倍散布 429～500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*1.74/0.01/<0.01/<0.01/<0.01（*3回, 14日） 圃場B:1.71/0.03/<0.01/<0.01/<0.01
茶 （荒茶）	6	35.0%フロアブル	3000倍散布 310～378 L/10 a	2	*1, 3, 7*, 14, 21	圃場A:18.9/0.26/0.05/0.04/0.06 圃場B:1.19/0.05/<0.01/<0.01/<0.01 圃場C:5.14/0.10/0.01/0.01/0.03 圃場D:21.1/0.22/0.02/0.04/0.03 圃場E:8.57/0.10/0.02/0.02/0.03 圃場F:2.42/0.07/0.02/<0.01/0.01
茶 （浸出液）	6	35.0%フロアブル	3000倍散布 310～378 L/10 a	2	*1, 3, 7*, 14, 21	圃場A:2.03/0.18/0.02/0.04/0.05 圃場B:0.14/0.04/<0.01/<0.01/0.01 圃場C:0.78/0.06/<0.01/<0.01/0.02 圃場D:1.93/0.17/0.01/0.04/0.04 圃場E:0.90/0.06/<0.01/<0.01/0.02 圃場F:0.29/0.05/<0.01/<0.01/0.01

注1）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

注2）適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農薬名　メチルテトラプロール

（別紙２）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
てんさい	0.2		申				0.04,0.05,0.09
りんご	7		申				1.06～3.30(n=6)
茶	50		申				1.19～21.1(n=6)(荒茶)
魚介類	0.05		申				推：0.05

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

（別紙３）

メチルテトラプロールの推定摂取量　（単位：µg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
てんさい	0.2	0.06	6.5	2.0	5.5	1.7	8.2	2.5	6.6	2.0
りんご	7	2.157	169.4	52.2	216.3	66.7	131.6	40.6	226.8	69.9
茶	50	1.012	330.0	6.7	50.0	1.0	185.0	3.7	470.0	9.5
魚介類	0.05	0.016	4.7	1.4	2.0	0.6	2.7	0.8	5.7	1.8
計			510.6	62.3	273.8	69.9	327.5	47.6	709.2	83.2
ADI比（%）			0.4	0.0	0.7	0.2	0.2	0.0	0.5	0.1

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
茶については、浸出液における作物残留試験結果を用いてEDI試算をした。
「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面（湖や河川）魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留濃度を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留濃度を0として算出した係数（0.31）を推定残留濃度に乗じた値を用いてEDI試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成３０年１１月　５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい、りんご等）並びに魚介類への基準値設定依頼
平成３１年　１月２３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　元年　７月３０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　元年１０月１０日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　元年１０月１１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上　浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山　和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸　謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木　一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本　秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山　敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	元　一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成　浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

メチルテトラプロール

食品名	残留基準値 ppm
てんさい	0.2
りんご	7
茶	50
魚介類	0.05

府　食　第　２２３　号
令 和 元 年 7 月 30 日

厚生労働大臣
　根本　匠　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成31年1月23日付け厚生労働省発生食0123第9号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメチルテトラプロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メチルテトラプロールの一日摂取許容量を2.5 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別　添

農薬評価書

メチルテトラプロール

２０１９年7月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

2018 年 11 月 5 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい、りんご等）並びに魚介類への基準値設定依頼
2019 年 1 月 23 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（厚生労働省発生食 0123 第 9 号）、関係書類の接受（参照 1～51）
2019 年 1 月 29 日	第 728 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年 3 月 18 日	追加資料受理（参照 53～56）
2019 年 3 月 20 日	第 80 回農薬専門調査会評価第二部会
2019 年 4 月 25 日	第 170 回農薬専門調査会幹事会
2019 年 5 月 21 日	第 742 回食品安全委員会（報告）
2019 年 5 月 22 日	から 6 月 20 日まで　国民からの意見・情報の募集
2019 年 7 月 12 日	第 173 回農薬専門調査会幹事会
2019 年 7 月 24 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
2019 年 7 月 30 日	第 751 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＞

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2018 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	桒形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜第 170 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

三枝順三　　　　林　　真

＜第 173 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

三枝順三　　　　林　　真

要　約

テトラゾリノン骨格を有する「メチルテトラプロール」（CAS No.1472649-01-6）について、各種資料を用いて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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（小麦、だいず等）、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、メチルテトラプロール投与による影響は、摂餌量減少（ウサギ）のみに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 250 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 2.5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メチルテトラプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：メチルテトラプロール

英名：metyltetraprole

３．化学名

IUPAC

和名：1-(2-{[1-(4-クロロフェニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]オキシメチル}-3-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5*H*-テトラゾール-5-オン

英名：1-(2-{[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxymethy}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one

CAS（No. 1472649-01-6）

和名：1-[2-[[[1-(4-クロロフェニル) -1*H*-ピラゾール-3-イル]オキシ]メチル]-3-メチルフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-メチル-5*H*-テトラゾール-5-オン

英名：1-[2-[[[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxy]methyl]-3-methylphenyl]-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one

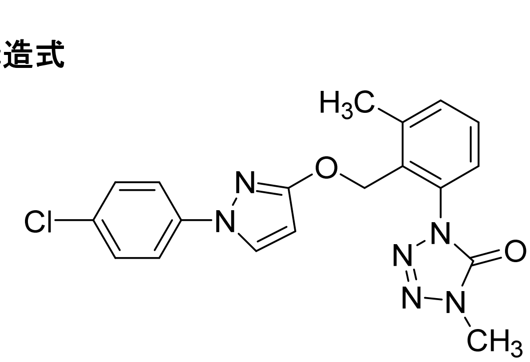
４．分子式

$C_{19}H_{17}ClN_6O_2$

５．分子量

396.83

６．構造式



７．開発の経緯

メチルテトラプロールは、住友化学株式会社により開発されたテトラゾリノン骨格を有する殺菌剤であり、細胞内ミトコンドリア電子伝達系に作用して殺菌効果を

示すと考えられている。
　今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：りんご、てんさい等）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外では登録されていない。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、メチルテトラプロールのピラゾリル基 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール」という。）、ベンジル基の環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[bz-^{14}C] メチルテトラプロール」という。）、又はテトラゾリル基 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tz-^{14}C] メチルテトラプロール」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）からメチルテトラプロールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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。

１．動物体内運命試験

（１）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを 1 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「低用量」という。）で単回若しくは 14 日間反復経口投与、1,000 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「高用量」という。）で単回経口投与、又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回経口投与群では、血漿中放射能は投与 4～6 時間後に C_{max} に達し、血漿中放射能濃度の推移に標識体及び性別による顕著な差は認められなかった。高用量投与群における C_{max} 及び AUC_t は、いずれも低用量投与群に対して用量比以下の増加であった。

反復経口投与群では、血漿中放射能は雌雄とも反復投与 5 日までに定常状態となった。単回経口投与群と比べて、T_{max} 及び $T_{1/2}$ は同程度であったが、C_{max} 及び AUC_t は雄で 3.9 及び 4.7 倍、雌で 2.1 及び 1.8 倍であった。（参照 2、3）

表１　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール						[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	
試料	投与方法	単回経口投与				反復経口投与		単回経口投与	
	投与量	1 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max}(hr)	6	8	4	6	4	2	4	4
	C_{max}(μg/g)	0.693	0.799	20.4	22.9	2.69	1.76	0.537	0.673
	$T_{1/2}$(hr)	30.2	37.3	80.8	115	47.1	32.8	38.4	24.6
	AUC_t(hr・μg/g)	32.7	32.9	1,900	1,610	149	57.8	29.4	20.6
血漿	T_{max}(hr)	6	6	6	4	4	2	6	4
	C_{max}(μg/g)	1.26	1.43	39.6	42.4	4.89	3.04	1.01	1.23
	$T_{1/2}$(hr)	30.6	29.4	43.5	32.5	41.2	34.2	37.4	23.8
	AUC_t(hr・μg/g)	56.8	55.9	2,470	2,550	266	98.1	52.0	36.9

AUC_t：定量可能な最終採取時点までの AUC

b.　吸収率

胆汁中排泄試験［1. (1)④b.］における尿、胆汁、肝臓、ケージ洗浄液及びカーカス[1]中放射能の合計から、投与後 72 時間の吸収率は、少なくとも雄で 90.2%、雌で 86.5%と算出された。

②　分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回若しくは 14 日間反復経口投与、高用量で単回経口投与、又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回経口投与群では、いずれの投与群においても残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール投与群では、残留放射能濃度は大部分の組織において T_{max} 付近で最も高く、消化管、血漿、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。[bz-^{14}C]メチルテトラプロール投与群では、血漿、肝臓及び坐骨神経で比較的高く認められた。投与 168 時間後の臓器及び組織における残留放射能の合計は、いずれの投与群においても 0.9%TAR 以下であった。

反復経口投与群における残留放射能濃度は、雌に比べて雄で高く、血漿及び坐骨神経で比較的高く認められた。（参照 2、3）

[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。）。

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (投与方法)	性別	T_{max}付近[a]	168 時間後[b]
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	盲腸(5.33)、小腸(3.52)、大腸(2.60)、肝臓(1.59)、血漿(1.48)、胃(1.18)、全血(0.840)、腎臓(0.737)、下垂体(0.546)、肺(0.362)、甲状腺(0.303)、心臓 (0.273)、前立腺(0.256)、副腎(0.252)、 顎下腺(0.205)、精巣上体(0.183)、精巣(0.182)、坐骨神経(0.176)、皮膚(0.176)、膵臓(0.175)、骨髄(0.128)、脾臓(0.110)、腹部脂肪(0.105)、胸腺(0.100)、骨格筋(0.082)、眼球(0.077)、脊髄(0.056)、骨(0.049)、血球(0.048)	血漿(0.058)、坐骨神経(0.040)、全血(0.034)、腎臓(0.017)、肺(0.014)、盲腸(0.014)、肝臓(0.011)、顎下腺(0.011)、大腸(0.011)、甲状腺(0.010)、皮膚(0.010)、心臓(0.009)、膵臓(0.008)、副腎(0.008)、精巣上体(0.008)、精巣(0.008)、前立腺(0.007)、小腸(0.007)、胃(0.006)、胸腺(0.005)、腹部脂肪(0.005)、眼球(0.004)、脾臓(0.004)、骨格筋(0.004)、脊髄(0.003)、骨(0.003)、血球(ND)
		雌	盲腸(4.49)、小腸(3.16)、大腸(3.03)、肝臓(1.41)、血漿(1.41)、腎臓(1.08)、胃(1.05)、全血(0.799)、下垂体(0.562)、肺(0.442)、卵巣(0.372)、甲状腺(0.348)、子宮(0.317)、副腎(0.310)、 心臓(0.305)、顎下腺(0.258)、膵臓(0.235)、坐骨神経(0.187)、腹部脂肪(0.180)、皮膚(0.173)、胸腺(0.158)、骨髄(0.152)、脾臓(0.130)、眼球(0.093)、骨格筋(0.077)、脊髄(0.054)、骨(0.046)、脳(0.046)、血球(ND)	坐骨神経(0.009)、血漿(0.008)、肝臓(0.006)、全血(0.005)、皮膚(0.005)、盲腸(0.004)、子宮(0.003)、大腸(0.003)、腎臓(0.002)、肺(0.002)、腹部脂肪(0.002)、小腸(0.002)、血球(0.002)
	1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	盲腸(772)、大腸(707)、小腸(444)、胃(177)、血漿(62.4)、肝臓(56.8)、全血(39.5)、前立腺(35.6)、腎臓(30.4)、顎下腺(17.5)、肺(15.9)、心臓 (13.8)、甲状腺(12.7)、副腎(12.3)、膵臓(11.3)、坐骨神経(10.6)、血球(10.3)	脊髄(6.65)、血球(2.46)、全血(2.09)、血漿(1.80)
		雌	盲腸(1,060)、大腸(485)、小腸(422)、胃(359)、肝臓(48.9)、血漿(33.1)、腎臓(26.0)、全血(21.9)、顎下腺(13.6)、副腎(13.4)、肺(11.9)、膵臓(10.4)、心臓(9.72)、甲状腺(9.44)、卵巣(9.32)、坐骨神経(8.70)、腹部脂肪(8.17)、子宮(7.16)、血球(6.71)	血球(2.03)、全血(1.07)、血漿(ND)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	T_{max}付近 [a]	168 時間後 [b]
	1 mg/kg 体重 /日 (反復経口)	雄	－	血漿(0.344)、坐骨神経(0.268)、全血(0.209)、皮膚(0.150)、大腸(0.136)、盲腸(0.115)、肺(0.096)、小腸(0.090)、腎臓(0.088)、下垂体(0.075)、肝臓(0.072)、甲状腺(0.059)、顎下腺(0.059)、心臓(0.057)、胃(0.053)、精巣(0.047)、副腎(0.044)、精巣上体(0.041)、膵臓(0.039)、胸腺(0.038)、血球(0.037)
		雌	－	坐骨神経(0.064)、血漿(0.043)、肝臓(0.028)、全血(0.025)、盲腸(0.025)、大腸(0.024)、小腸(0.020)、子宮(0.019)、皮膚(0.019)、肺(0.016)、腎臓(0.014)、胃(0.011)、腹部脂肪(0.010)、胸腺(0.006)、血球(0.004)
[bz-^{14}C] メチルテトラプロール	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	－	血漿(0.019)、坐骨神経(0.013)、全血(0.011)、腎臓(0.007)、肝臓(0.006)、盲腸(0.006)、肺(0.005)、精巣(0.004)、骨(0.004)、大腸(0.004)、心臓(0.003)、膵臓(0.003)、胸腺(0.003)、精巣上体(0.003)、骨格筋(0.003)、皮膚(0.003)、小腸(0.003)、脾臓(0.002)、前立腺(0.002)、血球(ND)
		雌	－	血漿(0.026)、全血(0.016)、肝臓(0.013)、坐骨神経(0.012)、肺(0.008)、子宮(0.008)、腎臓(0.007)、卵巣(0.007)、盲腸(0.007)、皮膚(0.006)、大腸(0.006)、心臓(0.005)、顎下腺(0.005)、小腸(0.005)、膵臓(0.004)、胸腺(0.004)、腹部脂肪(0.004)、胃(0.004)、脾臓(0.003)、副腎(0.003)、骨格筋(0.003)、眼球(0.002)、血球(0.002)

－：該当なし、ND：検出されず
[a]：低用量投与群の雌雄で投与 6 時間後、高用量投与群の雄で投与 6 時間後、雌で投与 4 時間後
[b]：[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール反復経口投与群は最終投与 168 時間後

③　代謝

分布試験［1. (1)②］で得られた血漿、肝臓及び腎臓、並びに排泄試験［1. (1)④a. 及び b.］で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 3、尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

血漿、肝臓及び腎臓中における主要成分として、未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物 G、H、K 及び L が認められた。

尿及び胆汁中において、未変化のメチルテトラプロールは検出されず、主要代謝物として尿中では G、L 等、胆汁中では H グルクロン酸抱合体、G、V 等がそれぞれ認められた。糞中の主要成分として、未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物 G、H、L、T 等が認められた。

ラットにおけるメチルテトラプロールの主要代謝経路は、①ベンジル基 3 位のメチル基の酸化による代謝物 H の生成及びそれに続くカルボン酸への酸化による代謝物 G の生成、②代謝物 H のグルクロン酸抱合、③メチルテトラプロール又は代謝物 H のテトラゾリノンの *N*-脱メチル化による代謝物 K 又は L の生成であると考えられた。（参照 2、3）

表 3　血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物（μg/g）

標識体	投与量 (投与方法)	性別	採取時間 (hr)	試料	総残留 放射能	メチル テトラ プロール	代謝物
[pyr-^{14}C] メチル テトラ プロール	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	1	血漿	0.854	ND	L(0.507)、G(0.139)、K(0.076)
				肝臓	1.76	0.161	G(1.00)、H(0.144)、L(0.084)、K(0.025)
				腎臓	0.557	0.033	G(0.327)、L(0.102)、H(0.057)、F(0.012)、K(0.011)
			6	血漿	1.48	ND	L(1.02)、G(0.161)、K(0.084)
				肝臓	1.59	ND	G(1.23)、L(0.107)、H(0.062)、K(0.022)
				腎臓	0.737	0.010	G(0.308)、L(0.246)、K(0.016)、H(0.015)
			24	血漿	1.19	ND	L(1.04)
				肝臓	0.360	ND	L(0.149)、G(0.108)、H(0.023)
				腎臓	0.309	ND	L(0.157)、G(0.035)
			168	腎臓	0.017	ND	L(0.014)
		雌	1	血漿	1.05	ND	L(0.666)、K(0.107)、G(0.095)
				肝臓	2.25	0.288	G(1.13)、H(0.374)、L(0.137)、K(0.041)
				腎臓	0.969	0.084	L(0.234)、H(0.103)、K(0.026)
			6	血漿	1.41	ND	L(1.04)、K(0.141)、G(0.061)
				肝臓	1.41	0.056	G(0.646)、L(0.129)、H(0.117)、K(0.049)
				腎臓	1.08	0.019	G(0.367)、L(0.328)、H(0.050)、K(0.031)
			24	血漿	0.920	ND	L(0.688)、K(0.092)
				肝臓	0.279	0.023	L(0.077)、G(0.057)、H(0.010)、K(0.003)
				腎臓	0.351	ND	L(0.155)、G(0.040)
			168	血漿	0.008	ND	L(0.006)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	採取時間 (hr)	試料	総残留放射能	メチルテトラプロール	代謝物
	1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	1	血漿	21.0	ND	L(10.0)、G(5.16)、H(3.25)、K(1.16)
				肝臓	37.0	ND	H(8.50)、K(4.43)、L(2.23)
			6	血漿	62.4	ND	L(37.8)、G(7.18)、H(3.19)、K(3.03)
				肝臓	56.8	ND	H(18.6)、K(7.69)
			48	血漿	32.2	ND	L(27.7)
				肝臓	10.5	ND	H(3.46)、L(2.58)
		雌	1	血漿	23.4	ND	L(12.8)、H(2.52)、G(2.15)、K(1.77)
				肝臓	43.3	3.73	G(11.7)、H(5.89)、K(2.27)、L(2.20)
			4	血漿	33.1	ND	L(18.6)、H(2.54)、G(1.90)
				肝臓	48.9	ND	G(17.4)、L(2.77)、H(1.91)
			48	血漿	15.5	ND	L(8.85)、 H(1.38)、G(1.36)、K(0.753)
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	168	血漿	0.026	0.002	L(0.011)

ND：検出されず

表 4　尿、糞及び胆汁中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量(投与方法)	性別	採取時間[§](hr)	試料	メチルテトラプロール	代謝物
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	0-48	尿	ND	G(3.9)、U(1.4)、L(0.7)、F(0.3)
			0-72	尿[a]	ND	G(5.6)、L(4.2)、U(0.8)、F(0.2)
			0-72	糞	32.9	G(17.0)、H(12.7)、L(7.1)、K(1.4)、T(0.1)
			0-72	糞[a]	1.5	L(3.1)、G(1.3)、H(0.1)、K(0.1)、T(0.1)
			0-24	胆汁[a]	ND	H グルクロン酸抱合体(37.8)、G(9.7)、V(4.5)、H(4.1)、L(1.1)
		雌	0-48	尿	ND	G(11.2)、L(9.5)、F(0.3)、H(0.2)
			0-72	尿[a]	ND	L(11.7)、G(7.3)、F(0.2)、H(<0.1)
			0-48	糞	32.3	G(11.5)、H(4.8)、L(1.0)、K(0.4)、T(<0.1)
			0-72	糞[a]	4.8	G(0.2)、K(0.2)、L(0.2)、H(0.1)、F(<0.1)
			0-48	胆汁[a]	ND	H グルクロン酸抱合体(35.2)、G(5.6)、V(5.3)、H(2.1)、L(1.0)
	1,000 mg/kg 体重(単回経口)	雄	0-48	尿	ND	F(0.2)、L(<0.1)、G(<0.1)、U(<0.1)
			0-72	糞	77.0	G(1.6)、H(<0.1)、L(<0.1)
		雌	0-48	尿	ND	G(0.4)、F(0.1)、H(<0.1)、L(<0.1)
			0-72	糞	79.9	G(0.1)、L(0.1)、H(<0.1)、T(<0.1)
	1 mg/kg 体重/日(反復経口)	雄	0-120	尿	ND	L(4.2)、G(2.9)、U(2.9)
			0-72	糞	27.9	H(24.3)、L(12.2)、T(11.9)、G(8.5)、K(1.6)、F(0.2)
		雌	0-72	尿	ND	L(15.9)、G(6.9)、H(0.3)
			0-48	糞	35.4	H(12.2)、G(7.7)、T(4.8)、K(2.3)、L(2.2)
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	0-72	尿	ND	U(1.6)、G(1.4)、L(0.4)
			0-48	糞	49.0	G(21.6)、H(3.7)、L(3.6)
		雌	0-72	尿	ND	L(11.4)、G(11.3)、H(0.2)
			0-48	糞	36.7	G(6.8)、H(3.3)、L(2.3)、K(0.4)

ND：検出されず
[§]：反復経口投与群では最終投与後
[a]：胆汁中排泄試験［1.(1)④b.］で得られた試料

④　排泄

a.　尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回若しくは 14 日間反復経口投与、高用量で単回経口投与、又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回経口投与後 168 時間及び反復経口投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 及び 6 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与放射能は、単回経口投与群では投与後 48 時間で 82.9%TAR 以上、反復経口投与群では最終投与後 24 時間で 89.1%TAR が尿及び糞中に排出され、いずれも主に糞中に排泄された。低用量投

与群において、雄に比べて雌で尿中排泄率が高かった。反復経口投与群における尿及び糞中への排泄は、投与開始 7 日までに定常状態となった。（参照 2、3）

表 5　単回経口投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	標識体	[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール				[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	
	投与量	1 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
	採取時間(hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24	7.18	20.4	1.06	1.57	4.14	21.7
	0-48	8.23	23.4	1.17	1.98	4.96	25.1
	0-168	9.60	24.6	1.24	2.09	5.71	27.4
糞	0-24	58.9	50.1	54.2	61.7	75.7	50.4
	0-48	77.0	61.4	81.7	88.8	85.4	59.0
	0-168	83.3	63.9	82.3	89.4	89.2	62.1
ケージ洗浄液	0-24	0.47	1.78	0.05	0.11	0.28	0.93
	0-48	0.62	2.32	0.06	0.17	0.37	1.26
	0-168	0.82	2.62	0.07	0.19	0.48	1.61
呼気	0-24	0.04	0.03	ND	ND	ND	ND
組織[a]	168	0.91	0.21	0.05	0.02	0.39	0.51
カーカス	168	1.17	0.17	0.02	ND	0.23	0.29

ND：検出されず
[a]：体内分布試験［1.(1)②］で得られた主要組織での合算値

表 6　反復経口投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	初回投与後 24 時間		7 日投与後 24 時間		14 日投与後 24 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6.73	22.6	10.6	27.9	9.31	22.6
糞	62.7	52.6	71.0	63.4	79.7	71.8
ケージ洗浄液	0.46	2.18	0.46	2.06	0.70	1.93
総排泄率	69.9	77.3	82.1	93.4	89.8	96.3

注）各投与日当たりの投与量に対する回収率

b.　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（雌雄各 6 匹）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与後 72 時間において、雄で 72.0%TAR、雌で 60.2%TAR が胆汁中に排泄された。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験［1.(1)④a.］における糞中排泄率から、投

与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、3）

表 7　投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間(hr)	雄	雌
胆汁	0-24	68.8	55.4
	0-72	72.0	60.2
尿	0-24	12.0	21.3
	0-72	15.5	25.2
糞	0-24	0.78	0.67
	0-72	7.63	6.26
ケージ洗浄液	72	0.55	0.49
肝臓		0.13	0.04
消化管		0.09	0.03
消化管内容物		0.25	0.06
カーカス		1.99	0.50

（２）ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、一群雌 1 頭）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを 12.8 mg/kg 飼料又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを 12.3 mg/kg 飼料の用量で 5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 8～10 時間後に採取された。

組織及び乳汁中の残留放射能濃度は表 8、各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与開始後 5 日に尿及び糞中に 6.4%TAR～7.8%TAR 及び 56.0%TAR～58.9%TAR 排出された。乳汁中の残留放射能濃度はいずれの標識体投与群においても投与後 2 日で定常状態となり、乳汁への移行は 0.1%TAR 未満であった。組織中の残留放射能濃度は、胆汁及び肝臓で比較的高く認められた。

乳汁及び乳脂肪中における主要成分として、未変化のメチルテトラプロールがそれぞれ 3.6%TRR 及び 19.4%TRR 認められた。

組織中の主要成分として、肝臓及び脂肪で未変化のメチルテトラプロールが認められたほか、腎臓で代謝物 G、肝臓で代謝物 H がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

尿及び糞中の主要成分として、糞中で未変化のメチルテトラプロールが認められたほか、代謝物 G 及び H がそれぞれ認められた。（参照 2、4）

表 8　組織及び乳汁中の残留放射能濃度（μg/g）

試料		投与開始後時間 (hr)	[pyr-^{14}C] メチルテトラプロール			[bz-^{14}C] メチルテトラプロール		
			午後	午前	プール	午後	午前	プール
乳汁		0-24	0.010	0.007	0.007	0.004	0.004	0.004
		24-48	0.017	0.009	0.011	0.006	0.004	0.005
		72-96	0.021	0.012	0.014	0.007	0.004	0.005
無脂肪乳		0-24	0.006	0.004	0.005	0.002	0.002	0.002
		24-48	0.010	0.006	0.007	0.004	0.003	0.003
		72-96	0.012	0.008	0.009	0.003	0.002	0.003
乳脂肪		0-24	0.019	0.023	0.026	0.011	0.012	0.013
		24-48	0.031	0.025	0.025	0.021	0.010	0.013
		72-96	0.050	0.023	0.028	0.017	0.013	0.016
脂肪	大網	最終投与8～10 時間後	0.021			0.013		
	腎周囲		0.015			0.012		
	皮下		0.022			0.013		
腎臓			0.050			0.022		
肝臓			0.146			0.101		
筋肉	腰部		0.007			0.003		
	前肢		0.005			0.003		
	臀部		0.005			0.003		
胆汁			4.53			3.55		
血漿			0.043			0.026		
全血			0.032			0.017		

表 9　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料[a]	総残留放射能 (μg/g)	メチルテトラプロール	代謝物			抽出残渣
				G	H	未同定[b]	
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	乳汁	0.014	3.6 (0.001)	ND	ND	72.8 (0.011)	8.4 (0.001)
	肝臓	0.146	10.5 (0.015)	3.0 (0.004)	22.9 (0.033)	44.3 (0.066)	8.6 (0.010)
	腎臓	0.050	ND	27.7 (0.014)	ND	54.3 (0.028)	3.5 (0.002)
	脂肪	0.019	42.8 (0.008)	3.0 (0.001)	7.0 (0.001)	13.0 (0.005)	7.6 (0.001)
	尿	−	ND	2.8	ND	4.1	−
	糞	−	26.2	3.3	2.0	8.0	−
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	乳脂肪	0.016	19.4 (0.003)	ND	ND	39.4 (0.006)	11.5 (0.002)
	肝臓	0.101	13.3 (0.013)	1.4 (0.001)	13.3 (0.013)	31.3 (0.032)	6.2 (0.006)
	腎臓	0.022	ND	18.3 (0.004)	ND	64.0 (0.014)	9.0 (0.002)
	脂肪	0.013	66.7 (0.009)	ND	6.0 (0.001)	2.4 (<0.001)	<0.1 (<0.001)
	尿	−	ND	2.1	0.5	2.9	−
	糞	−	21.3	3.7	2.4	16.2	−

( )：μg/g 、ND：検出されず、−：該当なし
a：脂肪は皮下、腎周囲及び大網脂肪の混合試料。尿及び糞は投与後 5 日のプール試料。乳汁及び乳脂肪は投与 72～96 時間後のプール試料。
b：複数成分の合計で、各成分はいずれも 0.014 μg/g 未満。

（3）ニワトリ

産卵鶏（Bovan Brown、一群雌 10 羽）に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを 11.2～19.2 mg/kg 飼料又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを 12.0～18.9 mg/kg 飼料の用量で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

組織及び卵中の残留放射能濃度は表 10、各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は排泄物及びケージ洗浄液中に 90.4%TAR～102%TAR 及び 0.1%TAR～0.7%TAR 認められた。卵及び各組織中の残留放射能はいずれも 0.1%TAR 未満であった。卵中の残留放射能濃度は、投与 8 日後に定常状態に達し、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール標識体投与群では投与 7～14 日後に 0.014～0.020 μg/g 、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール標識体投与群では投与 5～14 日後に 0.014～0.036 μg/g それぞれ認められた。

組織及び卵中の主要成分として、未変化のメチルテトラプロールのほか、肝臓

及び脂肪で代謝物 G、脂肪及び卵で代謝物 H が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。

排泄物中の主要成分として、未変化のメチルテトラプロール及び代謝物 G が認められた。（参照 2、5）

表 10　組織及び卵中の残留放射能濃度（μg/g）

試料		投与開始後時間(hr)	[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール		[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	
			午後	午前	午後	午前
卵		0-24	ND	0.004	ND	0.006
		24-48	0.004	0.004	0.015	0.015
		96-120	0.009	0.016	0.019	0.022
		168-192	0.014	0.020	0.015	0.018
		264-288	0.017	0.017	0.018	0.036
脂肪	皮下	最終投与6時間後	0.023		0.035	
	腹部		0.021		0.045	
	大網		0.018		0.055	
肝臓			0.065		0.080	
筋肉	胸部		ND		ND	
	脚部		0.004		0.004	
皮膚			0.019		0.026	
未形成卵			0.031		0.034	
血漿			0.017		0.016	
全血			0.025		0.015	

ND：検出されず

表 11　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (μg/g)	メチルテトラプロール	代謝物			抽出残渣
				G	H	未同定[c]	
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	卵[a]	0.017	11.3 (0.002)	4.6 (0.001)	43.0 (0.007)	7.8 (0.002)	6.5 (0.001)
	肝臓	0.065	ND	54.3 (0.035)	1.7 (0.001)	16.0 (0.011)	3.3 (0.002)
	脂肪[b]	0.021	58.4 (0.012)	7.0 (0.001)	16.1 (0.003)	1.5 (<0.001)	7.3 (0.002)
	排泄物	－	60.3	27.3	ND	ND	3.9
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	卵[a]	0.016	12.3 (0.002)	4.2 (0.001)	51.8 (0.008)	4.3 (0.002)	8.6 (0.001)
	肝臓	0.080	ND	52.0 (0.041)	1.2 (0.001)	16.4 (0.013)	6.8 (0.005)
	脂肪[b]	0.045	48.9 (0.022)	17.2 (0.008)	19.0 (0.009)	4.4 (0.002)	2.8 (0.001)
	排泄物	－	37.1	44.2	ND	ND	14.7

( )：μg/g 、ND：検出されず、－：該当なし
a：[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール投与群では投与 7～8 日、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール投与群では投与 2～14 日のプール試料。
b：皮下、腹部及び大網脂肪の混合試料
c：複数成分の合計で、各成分はいずれも 0.004 μg/g 未満

ヤギ及びニワトリにおけるメチルテトラプロールの主要代謝経路は、ベンジル基 3 位のメチル基の酸化による代謝物 H の生成及びそれに続くカルボン酸への酸化による代謝物 G の生成であると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）小麦

屋外栽培の小麦（品種：Blanca Royale）に、乳剤に調製した[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール又は[tz-^{14}C]メチルテトラプロールを 240 又は 720 g ai/ha（分析せず[2]）の用量で、播種 36、52 及び 87 日後（BBCH：30、45 及び 71）にそれぞれ茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、初回散布 4 日後に青刈茎葉、2 回目散布 18 日後に干草（採取後 8 日間乾燥）、並びに最終散布 21 日後にわら及び穀粒がそれぞれ採取された

小麦の各部位における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

青刈茎葉、干草、わら及び穀粒における残留放射能濃度は、10.2～10.8、3.56～6.66、10.6～13.9 及び 0.408～0.573 mg/kg であり、処理放射能の大部分は表面洗浄液及び溶媒抽出液中に認められた。

[2] 240 g ai/ha 処理区の試料における残留放射能濃度が代謝物分析に十分であったことから、720 g ai/ha 処理区の試料について分析操作は行われなかった。

各試料における主要成分は未変化のメチルテトラプロールであり、代謝物として青刈茎葉でA、干草でE（抱合体を含む）、干草及びわらでHグルコース抱合体が、それぞれ10%TRRを超えて認められた。ほかに、穀粒で代謝物Q、R及びSが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照2、6）

表12　小麦の各部位における放射能分布及び代謝物（%TRR）

<table>
<tr><th rowspan="2">標識体</th><th rowspan="2">試料</th><th rowspan="2">総残留放射能(mg/kg)</th><th rowspan="2">表面洗浄液</th><th rowspan="2">溶媒抽出液[a]</th><th colspan="2">表面洗浄液及び溶媒抽出液</th><th rowspan="2">抽出残渣</th></tr>
<tr><th>メチルテトラプロール</th><th>代謝物</th></tr>
<tr><td rowspan="4">[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール</td><td>青刈茎葉</td><td>10.2</td><td>72.9
(7.40)</td><td>25.0
(2.54)</td><td>87.5
(8.88)</td><td>A(5.2)、Hグルコース抱合体(1.5)</td><td>2.0
(0.207)</td></tr>
<tr><td>干草</td><td>6.27</td><td>46.5
(2.91)</td><td>42.7
(2.68)</td><td>56.2
(3.52)</td><td>Hグルコース抱合体(14.6)、F抱合体(4.5)、A(3.2)</td><td>10.8
(0.679)</td></tr>
<tr><td>わら</td><td>10.6</td><td>22.7
(2.40)</td><td>60.4
(6.37)</td><td>48.3
(5.1)</td><td>A(8.0)、Hグルコース抱合体(5.1)</td><td>16.9
(1.78)</td></tr>
<tr><td>穀粒</td><td>0.408</td><td>－</td><td>66.9
(0.273)</td><td>41.8
(0.171)</td><td>A(6.3)、Hグルコース抱合体(3.2)、F抱合体(1.0)</td><td>33.1
(0.135)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">[bz-^{14}C]メチルテトラプロール</td><td>青刈茎葉</td><td>10.7</td><td>72.1
(7.68)</td><td>25.8
(2.75)</td><td>86.7
(9.24)</td><td>A(9.2)、Hグルコース抱合体(1.7)</td><td>2.1
(0.227)</td></tr>
<tr><td>干草</td><td>3.56</td><td>44.3
(1.58)</td><td>43.1
(1.53)</td><td>48.5
(1.73)</td><td>Hグルコース抱合体(14.7)、E(5.4)、E抱合体(2.6)、A(2.5)、Eグルコース抱合体(2.4)</td><td>12.6
(0.449)</td></tr>
<tr><td>わら</td><td>13.9</td><td>23.4
(3.25)</td><td>61.3
(8.52)</td><td>47.4
(6.59)</td><td>A(6.7)、Hグルコース抱合体(5.1)、E(4.6)、Eグルコース抱合体(1.8)、E抱合体(0.9)</td><td>15.4
(2.13)</td></tr>
<tr><td>穀粒</td><td>0.432</td><td>－</td><td>75.2
(0.325)</td><td>29.1
(0.126)</td><td>A(4.4)、E(1.2)、Eグルコース抱合体(1.2)、Hグルコース抱合体(1.1)、E抱合体(0.4)</td><td>24.8
(0.107)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">[tz-^{14}C]メチルテトラプロール</td><td>青刈茎葉</td><td>10.8</td><td>68.3
(7.39)</td><td>29.3
(3.17)</td><td>83.0
(8.98)</td><td>A(10.2)、Hグルコース抱合体(2.2)</td><td>2.4
(0.265)</td></tr>
<tr><td>干草</td><td>6.66</td><td>40.3
(2.69)</td><td>47.4
(3.16)</td><td>46.2
(3.08)</td><td>Hグルコース抱合体(17.7)、E抱合体(3.4)、A(3.0)、E(3.0)、Eグルコース抱合体(2.1)</td><td>12.3
(0.817)</td></tr>
<tr><td>わら</td><td>12.1</td><td>21.6
(2.62)</td><td>62.3
(7.57)</td><td>42.7
(5.19)</td><td>Hグルコース抱合体(10.1)、A(6.6)、E(3.9)、Eグルコース抱合体(2.2)、E抱合体(2.2)</td><td>16.1
(1.96)</td></tr>
<tr><td>穀粒</td><td>0.573</td><td>－</td><td>73.6
(0.422)</td><td>39.9
(0.229)</td><td>S(3.8)、A(2.8)、R(2.6)、Q(2.5)、Hグルコース抱合体(1.5)、E(1.4)、Eグルコース抱合体(1.0)、E抱合体(0.3)</td><td>26.4
(0.151)</td></tr>
</table>

注）いずれも240 g ai/ha処理区における試料。
( )：mg/kg、－：該当なし
[a]：青刈茎葉及び干草については、アセトニトリル/水抽出画分及び0.1 mol/L塩酸抽出画分の合計。わら及び穀粒については、アセトニトリル/水抽出画分。

（２）だいず

屋外栽培のだいず（品種：Halo 526LL）に、乳剤に調製した[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを 150 又は 450 g ai/ha（分析せず[3]）の用量で、播種 97 日後（BBCH : 69、さや形成初期）、131 日後（BBCH : 75 : 子実肥大初期）及び 195 日後（BBCH : 83）にそれぞれ茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、初回散布 12 日後に青刈茎葉及び 32 日後に干草（採取後 3 日間乾燥）、2 回目散布 49 日後に未成熟子実及び未成熟さや、最終散布 21 日後に成熟子実及び成熟さやが、それぞれ採取された。

だいずの各部位における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

青刈茎葉、干草、子実（未成熟及び成熟）及びさや（未成熟及び成熟）における残留放射能濃度は、それぞれ 4.50～4.66、1.81～2.37、0.014～0.047 及び 0.081～0.974 mg/kg であった。

青刈茎葉、干草、さや（未成熟及び成熟）において、処理放射能の大部分は表面洗浄液及び溶媒抽出液中に認められ、主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、干草で代謝物 E（抱合体を含む）、未成熟さやで代謝物 O が 10%TRR を超えてそれぞれ認められた。ほかに代謝物 A、F 抱合体、H グルコース抱合体等が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

子実（未成熟及び成熟）において、処理放射能の大部分は[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール処理区では抽出残渣、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール処理区では溶媒抽出液中に認められた。主要成分として、未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物 O が 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、7）

[3] 150 g ai/ha 処理区の試料にける残留放射能濃度が代謝物分析に十分であったことから、450 g ai/ha 処理区の試料について分析操作は行われなかった。

表 13　だいずの各部位における放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能(mg/kg)	表面洗浄液	溶媒抽出液[a]	表面洗浄液及び溶媒抽出液		抽出残渣
					メチルテトラプロール	代謝物	
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	青刈茎葉	4.50	45.8 (2.06)	47.5 (2.14)	67.6 (3.04)	A(6.1)、H グルコース抱合体(3.9)、F 抱合体(1.6)	6.7 (0.303)
	干草	1.81	22.7 (0.410)	64.8 (1.17)	40.9 (0.738)	F 抱合体(9.6)、H グルコース抱合体(6.8)、A(6.1)	12.5 (0.225)
	未成熟子実	0.027	－	18.5 (0.005)	0.6 (<0.001)	H グルコース抱合体(1.8)	81.5 (0.022)
	未成熟さや	0.089	33.7 (0.030)	31.5 (0.028)	38.5 (0.034)	A(7.7)、F 抱合体(1.4)	34.8 (0.031)
	成熟子実	0.047	－	10.6 (0.005)	2.7 (0.001)	A(1.5)、F 抱合体(0.3)	89.4 (0.042)
	成熟さや	0.974	29.0 (0.282)	47.9 (0.467)	38.9 (0.379)	A(8.2)、H グルコース抱合体(2.1)	23.1 (0.225)
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	青刈茎葉	4.66	36.2 (1.69)	58.7 (2.74)	62.6 (2.92)	H グルコース抱合体(6.8)、A(5.7)、E(1.6)、E 抱合体(1.3)、E グルコース抱合体(1.2)	5.1 (0.237)
	干草	2.37	28.2 (0.669)	61.2 (1.45)	48.0 (1.14)	E 抱合体(6.3)、H グルコース抱合体(5.8)、E グルコース抱合体(5.6)、A(3.9)、E(2.7)	10.5 (0.250)
	未成熟子実	0.014	－	78.6 (0.011)	4.2 (0.001)	O(23.3)、E 抱合体(8.3)、E グルコース抱合体(4.6)、A(3.8)	21.4 (0.003)
	未成熟さや	0.081	35.8 (0.029)	49.4 (0.040)	30.0 (0.024)	O(10.7)、A(8.8)、E 抱合体(4.7)、E(1.6)、E グルコース抱合体(1.6)、H グルコース抱合体(1.2)	14.8 (0.012)
	成熟子実	0.027	－	55.6 (0.015)	2.6 (0.001)	O(17.3)、E グルコース抱合体(4.4)、E 抱合体(4.4)、A(0.6)	44.4 (0.012)
	成熟さや	0.687	24.5 (0.168)	52.1 (0.358)	46.8 (0.321)	A(3.3)、E 抱合体(2.4)、E(1.5)、H グルコース抱合体(0.2)	23.4 (0.161)

( )：mg/kg、－：該当なし
[a]：アセトニトリル/水抽出画分

（３）りんご

屋外栽培のりんご（品種：ふじ）に、乳剤に調製した[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを 500 g ai/ha の用量で収穫 34、24 及び 14 日前にそれぞれ茎葉散布し、最終散布 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんごの各部位における放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

処理放射能の大部分は表面洗浄液及び果皮中に認められ、果肉中の残留放射能は少なかった。

各試料における主要成分として、未変化のメチルテトラプロールのほか、果皮で代謝物 A が 10%TRR を超えて認められた。ほかに代謝物 E、H 及び O が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、8）

表 14　りんごの各部位における放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能	メチルテトラプロール	A	E	H	O	抽出残渣
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	果実全体	100 (0.550)	62.3 (0.343)	13.3 (0.073)	－	3.1 (0.017)	－	／
	表面洗浄液	58.2 (0.320)	54.1 (0.298)	2.4 (0.013)	－	0.6 (0.003)	－	／
	果皮抽出液	29.8 (0.164)	7.4 (0.041)	10.0 (0.055)	－	2.5 (0.014)	－	6.9 (0.038)
	果肉抽出液	4.7 (0.026)	0.8 (0.004)	0.9 (0.005)	－	ND	－	0.4 (0.002)
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	果実全体	100 (0.720)	52.0 (0.374)	13.6 (0.099)	6.5 (0.046)	3.7 (0.026)	0.3 (0.002)	／
	表面洗浄液	50.8 (0.366)	46.7 (0.336)	1.6 (0.012)	ND	0.6 (0.004)	ND	／
	果皮抽出液	35.7 (0.257)	4.3 (0.031)	11.6 (0.084)	6.3 (0.045)	3.1 (0.022)	ND	8.2 (0.059)
	果肉抽出液	5.0 (0.036)	1.0 (0.007)	0.4 (0.003)	0.2 (0.001)	ND	0.3 (0.002)	0.3 (0.002)

( )：mg/kg、ND：検出されず、－：標識部位を含まないため検出されず、／：該当なし

植物におけるメチルテトラプロールの主要代謝経路は、①植物体表面での光転位反応による代謝/分解物 A の生成、②ベンジル基 3 位のメチル基の酸化による代謝物 H の生成又は加水分解による代謝物 E 及び F の生成、並びにそれぞれに続く抱合化、③代謝物 E の酸化による代謝物 O の生成であると考えられた。

３．土壌中運命試験[4]

（１）好気的土壌中運命試験

4 種類の土壌［壌土①及び②（いずれも米国）、砂壌土（ドイツ）及び砂質埴壌土（英国）］の水分含量を pF 2.0 に調整し、20±2℃の暗所条件下で 8 日間プレインキュベートした後、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを 0.61 mg/kg 乾土又は[bz-^{14}C]メチルテトラプロールを 0.60 mg/kg 乾土（いずれも 240 g ai/ha 相当）の用量で混合し、20±2℃の暗所条件下で 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールは 4 種類全ての土壌に、[bz-^{14}C]メチルテトラプロールは砂壌土のみに処理された。

好気的土壌における放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

土壌中の放射能は、処理直後の 96.8%TAR～105%TAR から処理 120 日後には 85.4%TAR～96.0%TAR となった。抽出残渣中の放射能は処理 120 日後に最大 3.2%TAR～9.3%TAR 認められた。$^{14}CO_2$ は最大 2.0%TAR、揮発性有機物質は最大 0.1%TAR 認められた。

主要成分は未変化のメチルテトラプロールであり、分解物として G が最大 3.9%TAR 認められた。

好気的土壌におけるメチルテトラプロールの分解速度は遅く、推定半減期は[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール処理区で 3,070～8,370 日、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール処理区で 2,360 日と算出された。

好気的土壌におけるメチルテトラプロールの主要分解経路は、ベンジル基 3 位のメチル基の酸化による分解物 G の生成であり、その後、土壌残渣に結合又は CO_2 へ無機化されると考えられた。（参照 2、9）

[4] いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

表 15　好気的土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	供試土壌	処理後日数(日)	抽出画分	メチルテトラプロール	G	CO_2	抽出残渣
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	壌土①	0	105	104	ND	／	0.8
		14	95.5	94.7	ND	0.4	5.6
		62	92.1	91.1	0.7	0.6	5.8
		90	99.6	97.5	1.2	0.6	5.8
		120	92.5	90.1	1.3	0.6	7.0
	壌土②	0	97.6	96.2	ND	／	0.2
		14	93.4	90.1	0.4	0.3	1.4
		62	91.6	90.3	1.1	0.6	2.6
		90	97.4	96.4	0.8	0.5	2.2
		120	96.0	94.4	1.3	0.6	3.2
	砂壌土	0	97.5	96.2	ND	／	0.2
		14	88.5	86.8	0.4	0.5	2.8
		62	90.5	85.9	3.2	1.0	5.4
		90	91.2	85.5	3.6	1.0	6.1
		120	89.3	85.4	2.3	1.1	8.2
	砂質埴壌土	0	99.7	98.5	ND	／	0.5
		14	94.2	89.9	1.6	0.6	2.9
		62	90.7	87.8	2.9	0.9	5.0
		90	97.9	94.0	3.9	0.7	4.8
		120	91.6	87.4	3.1	0.8	5.7
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	砂壌土	0	96.8	92.8	ND	／	0.4
		14	89.6	85.4	0.8	0.2	2.6
		62	86.5	83.3	2.0	1.7	7.1
		90	89.1	84.1	3.0	2.0	7.2
		120	85.4	79.9	2.7	1.9	9.3[a]

／：該当なし、ND：検出限界（0.1%TAR）未満

[a]：有機物分画の結果、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ平均 1.8%TAR、1.3%TAR 及び 6.3%TAR 認められた。

（２）土壌表面光分解試験

薄層にした砂壌土（ドイツ）の水分含量をほ場容水量の 75%に調整し、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール又は[tz-^{14}C]メチルテトラプロールを 15.3～15.6 mg/kg 乾土（240 g ai/ha 相当）の用量で処理し、20±2℃で 13 日間キセノンランプ光（光強度：62.3、47.6 及び 58.4 W/m^2、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを用いた暗所対照区が設定された。

メチルテトラプロールの推定半減期は表 16 に示されている。

光照射区において、未変化のメチルテトラプロールは処理直後の 89.8%TAR～101%TAR から試験終了時には 64.3%TAR～73.7%TAR となり、主要分解物として A が処理 13 日後に最大 15.5%TAR～16.4%TAR 認められた。$^{14}CO_2$ が処理 13 日後に最大 0.4%TAR～4.6%TAR 認められた。暗所対照区では、処理 13 日後に未変化のメチルテトラプロール及び $^{14}CO_2$ が 88.3%TAR 及び 0.5%TAR 認められ、分解物は認められなかった。

土壌表面におけるメチルテトラプロールの主要光分解経路は、光転移反応による分解物 A の生成であり、その後 CO_2 へ無機化されると考えられた。（参照 2、10）

表 16　メチルテトラプロールの推定半減期

標識体	試験区		推定半減期(日)
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	人工光照射	光照射区	26
		暗所対照区	289
	東京春季太陽光換算		210
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	人工光照射	光照射区	32
	東京春季太陽光換算		196
[tz-^{14}C]メチルテトラプロール	人工光照射	光照射区	32
	東京春季太陽光換算		241

（３）土壌吸脱着試験

4 種類の海外土壌［シルト質壌土①（米国）、埴壌土（米国）、砂壌土（英国）、砂土（英国）］及び 1 種類の国内土壌［シルト質壌土②（茨城）］に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを添加して、土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 17 に示されている。（参照 2、11）

表 17　各土壌における吸脱着係数

土壌	シルト質壌土①	シルト質壌土②	埴壌土	砂壌土	砂土
K^{ads}_F	40.5	120	200	57.4	66.7
K^{ads}_{Foc}	2,890	5,470	5,270	1,550	3,920
K^{des}_F	107	162	469	305	191
K^{des}_{Foc}	7,620	7,380	12,300	8,240	11,200

K^{ads}_F 及び K^{des}_F：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを 0.05 mg/L の用量で添加し、50±0.5℃の暗所条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの処理区においてもメチルテトラプロールは安定で、試験終了時の加水分解率は 10%未満であった。分解物は認められなかった。（参照 2、12）

（２）水中光分解試験

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール、[bz-^{14}C]メチルテトラプロール又は[tz-^{14}C]メチルテトラプロールを 0.05 mg/L の用量で添加し、キセノンランプ光（光強度：49.5 W/m^2、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を 25±1℃で短期（4 時間）又は長期（4 日間）照射して、水中光分解試験が実施された。また、[pyr-^{14}C]メチルテトラプロールを用いた暗所対照区が設定された。

各光照射区における分解物は表 18、メチルテトラプロールの推定半減期は表 19 に示されている。

未変化のメチルテトラプロールは、短期照射区においては処理直後の 93.9%TAR～98.6%TAR から処理 4 時間後には 2.9%TAR～20.6%TAR となり、長期照射区においては処理 1 日後でいずれの標識体処理区でも検出されなかった。主要分解物として A、B、C、D、E、M 等が認められた。

暗所対照区において、メチルテトラプロールの分解は認められなかった。

水中におけるメチルテトラプロールの主要光分解経路は、①光転移反応又はクロロフェニル基の塩素原子の水酸基置換による分解物 A、B、C、I、M 及び N の生成、②クロロフェニル基又は分解物 I のヒドロキシフェニル基の脱離による分解物 D の生成、③メチルテトラプロール又は分解物 D 若しくは I のイミダートの加水分解による分解物 J 及び E の生成であり、その後、多数の微量分解物を経て、最終的には CO_2 に無機化されると考えられた。（参照 2、13）

表 18　各光照射区における分解物（%TAR）

<table>
<tr><th>標識体</th><th colspan="2">試料採取
時期</th><th>メチル
テトラ
プロール</th><th>A</th><th>B</th><th>C</th><th>D</th><th>E</th><th>M</th><th>I</th><th>J</th><th>N</th><th>CO_2</th></tr>
<tr><td rowspan="6">[pyr-^{14}C]
メチル
テトラ
プロール</td><td rowspan="3">短期
照射</td><td>0 時間</td><td>93.9</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td rowspan="3">／</td></tr>
<tr><td>1 時間</td><td>38.2</td><td>23.7</td><td>ND</td><td>6.2</td><td>3.1</td><td>―</td><td>3.8</td><td>7.8</td><td>2.6</td><td>2.9</td></tr>
<tr><td>4 時間</td><td>2.9</td><td>17.9</td><td>5.1</td><td>16.2</td><td>6.4</td><td>―</td><td>6.4</td><td>1.0</td><td>6.6</td><td>9.1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">長期
照射</td><td>1 日</td><td>ND</td><td>3.2</td><td>ND</td><td>ND</td><td>11.5</td><td>―</td><td>2.7</td><td>ND</td><td>4.5</td><td>ND</td><td>50.3</td></tr>
<tr><td>2 日</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>7.9</td><td>―</td><td>ND</td><td>ND</td><td>8.4</td><td>ND</td><td>55.2</td></tr>
<tr><td>4 日</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td>ND</td><td>5.9</td><td>ND</td><td>83.2</td></tr>
<tr><td rowspan="6">[bz-^{14}C]
メチル
テトラ
プロール</td><td rowspan="3">短期
照射</td><td>0 時間</td><td>98.6</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td colspan="2">ND</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td rowspan="3">／</td></tr>
<tr><td>1 時間</td><td>63.9</td><td>18.2</td><td>ND</td><td>1.7</td><td>2.2</td><td colspan="2">3.8</td><td>5.2</td><td>―</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>4 時間</td><td>20.6</td><td>30.6</td><td>1.8</td><td>0.6</td><td>5.9</td><td colspan="2">9.6</td><td>4.2</td><td>―</td><td>8.1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">長期
照射</td><td>1 日</td><td>ND</td><td>6.2</td><td>12.4</td><td>9.7</td><td>13.0</td><td>7.3</td><td>10.4</td><td>ND</td><td>―</td><td>4.1</td><td>8.5</td></tr>
<tr><td>2 日</td><td>ND</td><td>ND</td><td>16.8</td><td>10.0</td><td>10.8</td><td>11.0</td><td>7.4</td><td>1.9</td><td>―</td><td>ND</td><td>10.7</td></tr>
<tr><td>4 日</td><td>ND</td><td>1.9</td><td>19.4</td><td>ND</td><td>17.3</td><td>15.5</td><td>8.6</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td>5.3</td></tr>
<tr><td rowspan="6">[tz-^{14}C]
メチル
テトラ
プロール</td><td rowspan="3">短期
照射</td><td>0 時間</td><td>97.3</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td rowspan="3">／</td></tr>
<tr><td>1 時間</td><td>75.1</td><td>20.5</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>ND</td><td>4.9</td><td>―</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>4 時間</td><td>14.9</td><td>30.1</td><td>1.5</td><td>3.5</td><td>5.8</td><td>6.1</td><td>6.5</td><td>4.4</td><td>―</td><td>5.9</td></tr>
<tr><td rowspan="3">長期
照射</td><td>1 日</td><td>ND</td><td>4.5</td><td>10.5</td><td>7.7</td><td>5.6</td><td>8.9</td><td>12.3</td><td>ND</td><td>―</td><td>1.4</td><td>3.8</td></tr>
<tr><td>2 日</td><td>ND</td><td>1.6</td><td>11.6</td><td>ND</td><td>6.8</td><td>12.1</td><td>9.9</td><td>ND</td><td>―</td><td>0.9</td><td>11.7</td></tr>
<tr><td>4 日</td><td>ND</td><td>1.9</td><td>11.3</td><td>ND</td><td>9.7</td><td>12.6</td><td>8.2</td><td>ND</td><td>―</td><td>ND</td><td>10.0</td></tr>
</table>

／：該当なし、－：標識部位を含まないため検出されず、ND：検出されず

表 19　メチルテトラプロールの推定半減期（日）

標識体	光照射区	東京(北緯 35 度)春換算
[pyr-^{14}C]メチルテトラプロール	0.9	5.7
[bz-^{14}C]メチルテトラプロール	1.6	10.2
[tz-^{14}C]メチルテトラプロール	1.5	9.5

5．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（①埼玉、②熊本）、沖積土・壌土（高知）及び風積土・砂土（宮崎）を用いて、メチルテトラプロール及び分解物 A を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 2、14～17）

表 20　土壌残留試験成績

試験	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期(日)	
			メチルテトラプロール	メチルテトラプロール+A
ほ場試験 (畑地)	1,200 g ai/ha[a] (1 回)	火山灰土・埴壌土①	42.9	43.5
		火山灰土・埴壌土②	22.5	22.7
		沖積土・壌土	36.6	37.4
		風積土・砂土	57.7	57.9

a：35%フロアブルを使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

てんさい、りんご及び茶を用いて、メチルテトラプロール並びに代謝物 A、E、F 及び H 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。

メチルテトラプロール並びに代謝物 A、E、F 及び H の最大残留値は、いずれも最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 21.1、0.26、0.06、0.04 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 2、18～22）

（２）畜産物残留試験

泌乳牛［ホルスタイン種、一群雌 3 頭（30 mg/kg 飼料投与群のみ 6 頭、うち 3 頭は休薬期間設定群）］にメチルテトラプロールを 3、9 及び 30 mg/kg 飼料の用量[5]で 28～30 日間混餌投与し、メチルテトラプロール並びに代謝物 G 及び H を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。30 mg/kg 飼料投与群について、投与期間終了後に最長 14 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4 に示されている。

全ての乳汁試料において、メチルテトラプロール並びに代謝物 G 及び H は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

メチルテトラプロール及び代謝物 G の最大残留値は、30 mg/kg 飼料投与群における 0.02 µg/g（クリーム）及び 0.03 µg/g（腎臓）であり、休薬 3 日の腎臓中で代謝物 G は定量限界未満であった。代謝物 H は全ての試料において定量限界未満であった。3 mg/kg 飼料投与群では、いずれの試料においてもメチルテトラプロール並びに代謝物 G 及び H は定量限界未満であった。（参照 2、23）

（３）魚介類における最大推定残留値

メチルテトラプロールの公共用水域におけ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。

[5] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出された乳牛における予想飼料最大負荷量（0.227 mg/kg）と比較して高かった。

メチルテトラプロールの水産 PEC は 0.019 μg/L、BCF は 526（魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.05 mg/kg であった。（参照 2、24）

（４）推定摂取量

別紙３の作物残留試験及び別紙４の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値［6.(3)］を用いて、メチルテトラプロールを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 21 に示されている（別紙５参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、メチルテトラプロールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 21　食品中から摂取されるメチルテトラプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	101	108	75.9	135

７．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

メチルテトラプロール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 2、25～27）

表 22　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD$_{50}$(mg/kg 体重) 雄	LD$_{50}$(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
経口[a]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	／	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮[b]	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入[c]	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC$_{50}$(mg/L) >2.52	LC$_{50}$(mg/L) >2.52	症状及び死亡例なし

／：該当なし
a：溶媒として、0.5%MC 水溶液が用いられた。毒性等級法による評価。
b：24 時間閉塞貼付
c：4 時間暴露（粉じん）

代謝/分解物Aを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表23に示されている。（参照2、28）

表23　急性経口毒性試験概要（代謝/分解物）

被験物質	動物種	LD_{50}(mg/kg体重)	観察された症状
		雌	
A[a]	Wistar Hannover ラット 雌9匹[b]	300～2,000	投与量：300及び2,000 mg/kg体重 2,000 mg/kg体重： 失調性歩行、流涎、正向反射消失、自発運動低下、腹臥位、側臥位、低体温、呼吸緩徐、呼吸不規則及び呼吸困難(投与2～6時間後) 2,000 mg/kg体重投与群で死亡例(投与6～7時間後：2例死亡、投与6時間後：1例切迫と殺)

a：溶媒として、0.5%MC水溶液が用いられた。
b：毒性等級法による評価。300 mg/kg体重：6匹、2,000 mg/kg体重：3匹。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannoverラット（一群雌雄各10匹）を用いた単回強制経口（原体：0、500、1,000及び2,000 mg/kg体重、溶媒：0.5%MC水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg体重以上投与群の雄で投与8及び15日に振戦の増加傾向が認められたが、投与8時間後(T_{max}付近)では増加傾向は認められなかったことから、検体投与による毒性影響ではないと考えられた。同用量以上投与群の雄で投与8日に着地開脚幅増加が認められ、試験実施施設の背景データを上回っていたが、対照群の値が小さいことに起因して統計学的有意差が認められたと考えられること［1,000 mg/kg体重投与群：84 mm、2,000 mg/kg体重投与群：88 mm、対照群：71 mm、背景データ：75～82 mm（4試験）］、並びに投与1及び15日では増加が認められないことから、検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照2、29）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メチルテトラプロール（原体）のNZWウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼結膜における発赤、浮腫及び眼脂が認められたが、48時間後までに回復し、洗眼により症状の軽減が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、30～32）

＜反復投与試験におけるメチルテトラプロールの血中濃度について＞
ラットを用いた動物体内運命試験［1. (1)］でもみられたように、投与量とメチルテトラプロールの血漿中濃度に線形性が認められないことから、投与量の増加に伴い吸収の飽和及び薬物代謝酵素誘導に起因した血中濃度の低下が生じていると考えられた。血漿中薬物動態学的パラメータについて、ラットでは雄に比べて雌で投与量当たりの C_{max} 及び AUC の高値が認められ、イヌでは顕著な性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体 : 0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 7 日及び 13 週に各投与群雌雄各 4 匹を採血して、メチルテトラプロールの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 25 参照）。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	148	438	1,510
	雌	169	509	1,720

表 25　メチルテトラプロールの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群 (ppm)	雄			雌		
		2,000	6,000	20,000	2,000	6,000	20,000
投与 7 日	C_{max}(ng/mL)	58.9	74.9	94.5	89.4	121	159
	C_{min}(ng/mL)	26.0	36.5	56.5	52.5	62.7	51.8
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	993	1,320	1,880	1,690	2,190	2,390
投与 13 週	C_{max}(ng/mL)	25.1	109	48.3	109	435	184
	C_{min}(ng/mL)	17.7	18.7	28.8	73.4	97.7	104
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	507	1,070	920	2,130	4,780	3,480

AUC_{24h}：一日当たりの全身暴露量

20,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

20,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加並びに腎近位尿細管上皮好酸性滴状物が認められたが、免疫組織化学的検査の結果、増加した好酸性滴状物はα_{2u}-グロブリンの蓄積によるものと考えられ、これは雄ラット特有の沈着物であることから、これらの腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,510 mg/kg 体重/日、雌：1,720 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、33）

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）[6]

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	216	521	1,060
	雌	299	644	1,360

7,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,060 mg/kg 体重/日、雌：1,360 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 34）

（３）90 日間亜急性毒性試験（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、100、300 及び 1,000 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。また、投与 1 日及び 13 週に各投与群の全動物を採血して、メチルテトラプロールの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 27 参照）。

[6] 機能検査、尿検査及び眼科学的検査が行われていないが、動物数等がガイドラインを充足し、病理組織学的検査が行われていることから、評価資料とした。

表 27　メチルテトラプロールの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
		100	300	1,000	100	300	1,000
投与 1 日	C_{max}(ng/mL)	77.5	155	211	51.7	198	222
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	1,160	2,080	2,500	679	2,460	2,450
投与 13 週	C_{max}(ng/mL)	57.8	86.2	76.2	34.4	78.9	54.9
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	785	1,250	1,180	495	1,140	794

AUC_{24h}：一日当たりの全身暴露量

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、35）

（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、36）

（５）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 A：0、500、1,000、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A、ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.0	72.4	182	363
	雌	39.7	89.0	207	400

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雌で GGT 増加が認められたが、増加の程度が僅かであることから、検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：36.0 mg/kg 体重/日、雌：39.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、37）

（甲状腺ろ胞細胞肥大の発生機序に関しては［14. (2)］を参照）

表 29　90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・GGT 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§1	・体重増加抑制 ・摂餌量減少§1 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・Ret、Lym 及び WBC 増加 ・GGT 増加 ・Alb 及び A/G 比減少
2,500 ppm 以上		・T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§2
1,000 ppm 以上	・甲状腺ろ胞細胞肥大§3	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：2,500 ppm では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：1,000 ppm では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

１１．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、100、300 及び 1,000 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。また、投与 1 日及び 52 週に各投与群の全動物を採血して、メチルテトラプロールの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 30 参照）。

表 30　メチルテトラプロールの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
		100	300	1,000	100	300	1,000
投与 1 日	C_{max}(ng/mL)	55.6	129	147	50.3	112	166
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	578	1,580	1,750	655	1,280	1,740
投与 52 週	C_{max}(ng/mL)	28.5	49.4	159	81.0	60.4	85.6
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	456	786	2,290	964	946	1,250

AUC_{24h}：一日当たりの全身暴露量

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、雌で肝比重量増加、雌雄でび漫性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、38）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹、発がん性群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 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。また、投与 4、13、26 及び 52 週に慢性毒性群の各投与群雌雄各 4 匹を採血して、メチルテトラプロールの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 32 参照）。

表 31　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	101	301	1,060
		雌	132	403	1,370
	発がん性群	雄	83.9	255	852
		雌	112	339	1,190

表 32　メチルテトラプロールの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群 (ppm)	雄			雌		
		2,000	6,000	20,000	2,000	6,000	20,000
投与 4 週	C_{max}(ng/mL)	34.4	129	156	138	320	260
	C_{min}(ng/mL)	22.2	39.0	63.5	90.6	146	164
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	668	1,630	2,280	2,710	4,990	4,830
投与 13 週	C_{max}(ng/mL)	15.3	28.8	40.6	63.2	137	156
	C_{min}(ng/mL)	11.2	22.1	32.5	43.9	108	98.7
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	316	621	885	1,290	2,910	2,990
投与 26 週	C_{max}(ng/mL)	14.8	23.6	36.1	96.3	144	146
	C_{min}(ng/mL)	10.5	18.4	27.0	43.5	89.3	82.7
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	301	508	735	1,490	2,600	2,680
投与 52 週	C_{max}(ng/mL)	28.6	25.2	43.9	64.7	142	231
	C_{min}(ng/mL)	10.3	18.2	33.3	33.8	105	110
	AUC_{24h} (hr・ng/mL)	379	529	902	1,270	2,890	3,700

AUC_{24h}：一日当たりの全身暴露量

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

20,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。同投与群で腎絶対及び比重量増加並びに尿蛋白増加が認められたが、腎臓において病理組織学的変化は認められないこと、腎重量増加は慢性毒性群でのみ認められ発がん性群では

認められず、試験実施施設の背景データの範囲内であること［絶対重量；投与群：1.85 g、背景データ：1.37～2.17 g（5 試験）、比重量；投与群：0.583 %、背景データ：0.435～0.742%（5 試験）］、及び尿蛋白増加の程度は僅かであることから、いずれも検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

20,000 ppm 投与群の雄で腎比重量増加及び腎近尿細管好酸性滴状物が認められたが、免疫組織化学的検査の結果、増加した好酸性滴状物はα_{2u}-グロブリンの蓄積によるものと考えられ、これは雄ラット特有の沈着物であることから、これらの腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：852 mg/kg 体重/日、雌：1,190 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 2、39）

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、700、2,000 及び 7,000：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		700 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	82.2	225	820
	雌	103	291	1,010

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：820 mg/kg 体重/日、雌：1,010 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 2、40）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	132	409	1,390
		雌	154	480	1,540
	F_1 世代	雄	177	524	1,760
		雌	187	551	1,870

20,000 ppm 投与群の P 及び F_1 親動物の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、親動物及び児動物ともいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 20,000 ppm（P 雄：1,390 mg/kg 体重/日、P 雌：1,540 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1,760 mg/kg 体重/日、F_1 雌：1,870 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、41）

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、42）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、100、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生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 35 に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産、摂餌量減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 750 mg/kg 体

重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、43）

表 35　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th>投与群</th><th>母動物</th><th>胎児</th></tr>
<tr><td>750 mg/kg 体重/日</td><td>・流産(1 例、妊娠 25 日)[a]
・少量便又は無便
・摂餌量減少[§]</td><td rowspan="2">750 mg/kg 体重/日以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>250 mg/kg 体重/日以下</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

[a]: 顕著な摂餌量減少を伴っていたことから、流産は摂餌量減少に起因した所見であると考えられた。
[§]: 摂餌量が 20 g/日以下（流産を誘発することが報告されている量[7]）の母動物数について、統計学的有意差が認められた。

１３．遺伝毒性試験

メチルテトラプロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり全て陰性であったことから、メチルテトラプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、44～47）

[7] ・Matsuoka T, Mizoguchi Y, Serizawa K, Ishikura T, Mizuguchi H and Asano Y. Effects of stage and degree of restricted feeding on pregnancy outcome in rabbits. The Journal of Toxicological Sciences 2006; 31:169-175.
・Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Research (Part B) 2005; 74:424-430.

表 36　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98 、TA100 、TA1535 、TA1537 株) *Escherichia. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①20.0～60.0 μg/mL(-S9) 17.5～70.0 μg/mL(+S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作製) ②2.00～4.00 μg/mL(-S9) (24 時間処理後標本作製)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (*Hprt* 遺伝子)	①0.3～4.0 μg/mL(-S9) 3.9～62.0 μg/mL(+S9) ②0.3～4.0 μg/mL(-S9) 1.0～16.0 μg/mL(+S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群：単回経口投与 24 時間後に試料採取、2,000 mg/kg 体重投与群：単回経口投与 24 及び 48 時間後に試料採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝/分解物 A（植物、土壌及び水中由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 37 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、48～50）

表 37　遺伝毒性試験結果概要（代謝/分解物 A）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①325～750 μg/mL(-S9) 250～650 μg/mL(+S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作製) ②62.5～250 μg/mL(-S9) (24 時間処理後標本作製)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (*Hprt* 遺伝子)	①125～750 μg/mL(+/-S9) ②31.3～500 μg/mL(+/-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験

メチルテトラプロール（原体）の光毒性誘発性を検討するため、マウス胎児由来細胞（Balb/3T3 A31）の培養系にメチルテトラプロールを 0.0781～10 µg/mL の用量で添加し、キセノンランプ光（光強度：1.67 mW/cm²）を 50 分間照射して、光毒性試験が実施された。

平均光作用（Mean Photo Effect）が 0.1 未満であったことから、本試験条件下においてメチルテトラプロールは光毒性を誘発しないと考えられた。（参照 2、51）

（２）代謝物 A の甲状腺ろ胞細胞肥大機序検討試験

代謝物 A を用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験[10.(5)]において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたことから、発生機序検討試験が実施された。

① CAR 活性化作用検討試験（*in vitro*）

代謝物 A による CAR 活性化作用を検討するため、ラット CAR 発現プラスミド又はコントロールプラスミド及び CAR 応答プラスミドを SD ラット（雄）初代培養肝細胞に導入して、レポーター遺伝子アッセイ試験（処理濃度 0.1～100 µmol/L）が実施された。陽性対照として PB が用いられた。

CAR アゴニスト活性は表 38 に示されている。

いずれの処理区においても細胞毒性は認められなかった。

本試験において、代謝物 A はラット肝細胞において CAR 活性化作用を有することが認められ、その作用は PB より強いと考えられた。（参照 54）

表 38　CAR アゴニスト活性（%）

被験物質	濃度(μmol/L)	コントロールプラスミド	CAR 発現プラスミド
代謝物 A	0.1	123±23	82±14
	0.3	119±36	90±12
	1	132±12	157±22
	3	152±50	277±81*
	10	139±15	373±110*
	30	150±31	407±45*
	100	191±30*	405±78*
PB	1	103±19	104±18
	3	116±7	130±6
	10	125±16	169±43
	30	115±5	381±69*
	100	122±15	678±91*
	300	110±18	802±26*
	1,000	138±32	967±83*

注）表中数字は、溶媒対照（DMSO）を 100 とした時の平均値（n=3）±標準偏差
*：p<0.05（Dunnet 検定又は Steel 検定）

②　肝薬物代謝酵素誘導検討試験（*in vitro*）

代謝物 A による肝薬物代謝酵素誘導を検討するため、Wistar Hannover ラット（雄）初代培養肝細胞に代謝物 A を 0.3～100 μmol/L の用量で添加して、CYP2B1/2 及び UDPGT mRNA 発現について測定された。陽性対照として PB が用いられた。

肝薬物代謝酵素の mRNA 発現解析結果は表 39 に示されている。

3 μmol/L 以上処理区において CYP2B1/2 mRNA 及び UGT2B1 mRNA の発現増加が認められた。（参照 55）

表 39　肝薬物代謝酵素の mRNA 発現解析結果

被験物質	濃度(μmol/L)	CYP2B1/2	UGT1A6	UGT2B1
代謝物 A	0.3	92±10	93±6	98±7
	1	231±48	102±6	134±8
	3	1,990±374*	104±1	210±22
	10	4,740±1,060**	89±8	321±38*
	30	4,700±1,150**	79±9**	515±101**
	100	3,670±941**	66±8**	698±168**
PB	1,000	9,290±2,680**	135±12**	431±64**

注）表中数字は、溶媒対照（DMSO）を 100 とした時の平均値（n=3）±標準偏差
*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnet 検定又は Student 検定）

③　甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害検討試験（*in vitro*）

代謝物 A による甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害を検討するため、Wistar Hannovar ラット（雄）の甲状腺ミクロソーム画分に代謝物 A を 0.001～300 µmol の用量で添加して、甲状腺ペルオキシダーゼ活性について測定された。陽性対照として PTU が用いられた。

甲状腺ペルオキシダーゼ活性は表 40 に示されている。

いずれの用量においても、代謝物 A による甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害は認められなかった。（参照 56）

表 40　甲状腺ペルオキシダーゼ活性（%）

濃度(µmol)	代謝物 A	PTU
0.001	110±17	101±9
0.003	99.9±3.1	97.5±10.8
0.01	100±6	106±12
0.03	105±15	95.0±9.6
0.1	112±19	79.8±4.5
0.3	111±21	57.1±2.6
1	104±14	34.9±1.9
3	99.7±13.9	24.9±2.3
10	99.9±13.8	19.8±1.6
30	107±7	17.4±2.4
100	102±9	15.9±2.8
300	98.8±12.0	12.5±0.8

注）表中数字は、溶媒対照（DMSO）を 100 とした時の平均値（n=3）±標準偏差

＜代謝物 A の甲状腺ろ胞細胞肥大機序検討試験まとめ＞

代謝物 A を用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験[10. (5)]で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大の発生メカニズムについて、UGT1A6 mRNA の発現に代謝物 A の影響は認められなかったことから明確な結論は得られなかったが、CAR 活性化に起因した薬物代謝酵素誘導により、甲状腺ホルモンの代謝亢進による濃度低下及びそれに伴うネガティブフィードバックによる下垂体からの TSH の分泌が増加し、甲状腺が刺激されたことによる可能性があると考えられた。

甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害は認められなかったことから、代謝物 A による甲状腺への直接影響の可能性は低いと考えられた。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メチルテトラプロール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したメチルテトラプロールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は少なくとも 86.5%と算出された。残留放射能濃度は、主に消化管、血漿、肝臓及び腎臓で高く、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。主要成分として、尿中では代謝物 G、L 等、糞中では未変化のメチルテトラプロール及び代謝物 G、H、L、T 等、胆汁中では代謝物 H グルクロン酸抱合体、G、V 等が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中では未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物 G、H、K 及び L が認められた。

^{14}C で標識したメチルテトラプロールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、いずれにおいても可食部における主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、10%TRR を超える代謝物として G 及び H が認められた。

^{14}C で標識したメチルテトラプロールを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、10%TRR を超える代謝物として A、E（抱合体を含む）、H グルコース抱合体及び O が認められた。

メチルテトラプロール並びに代謝物 A、E、F 及び H を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メチルテトラプロール並びに代謝物 A、E、F 及び H の最大残留値は、茶（荒茶）の 21.1、0.26、0.06、0.04 及び 0.05 mg/kg であった。

メチルテトラプロール並びに代謝物 G 及び H を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、3 mg/kg 飼料投与群では、いずれの試料においてもメチルテトラプロール並びに代謝物 G 及び H は定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、メチルテトラプロール投与による影響は、摂餌量減少（ウサギ）のみに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で A、E（抱合体を含む）、H グルコース抱合体及び O、畜産動物の可食部で G 及び H が認められた。代謝物 G 及び H はラットにおいて認められ、代謝物 A、E 及び O はラットにおいて認められなかった。代謝物 A について、作物残留試験における残留値は親化合物と比べて低く、相当量の残留はないと考えられた。また、代謝物 A を用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験［10.(5)］における毒性所見は主に肝臓で認められ、親化合物を用いた反復投与毒性試験で認められた所見と同様であること、及び高用量投与群で認められた貧血の程度は弱いことから、毒性について特段の懸念はないと考えられた。代謝物 E（抱合体を含む）は家畜の飼料となり得る部位においてのみ 10%TRR を超えて認められ、作物残留試験において家畜の飼料の用に供される農産物での残留値はいずれも定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。代謝物 O は植物体内運命試験における残留値は低

かった（0.009 mg/kg 以下）。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール（親化合物のみ）と設定した。
各試験における無毒性量等は表 42 に示されている。
食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 250 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 2.5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。
また、メチルテトラプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	2.5 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～28 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	250 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 42　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1)]
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、2,000、6,000、20,000 ppm 雄：0、148、438、1,510 雌：0、169、509、1,720	雄：1,510 雌：1,720	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、2,000、6,000、20,000 ppm 雄：0、83.9、255、852 雌：0、112、339、1,190	雄：852 雌：1,190	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、2,000、6,000、20,000 ppm P 雄：0、132、409、1,390 P 雌：0、154、480、1,540 F_1 雄：0、177、524、1,760 F_1 雌：0、187、551、1,870	P 雄：1,390 P 雌：1,540 F_1 雄：1,760 F_1 雌：1,870	P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－	親動物 雌雄：毒性所見なし 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、250、500、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、1,500、3,500、7,000 ppm 雄：0、216、521、1,060 雌：0、299、644、1,360	雄：1,060 雌：1,360	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	18か月間発がん性試験	0、700、2,000、7,000 ppm 雄：0、82.2、225、820 雌：0、103、291、1,010	雄：820 雌：1,010	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ウサギ	発生毒性試験	0、100、250、750	母動物：250 胎児：750	母動物：750 胎児：－	母動物：流産、摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000	雌：1,000 雄：1,000	雌：－ 雄：－	雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試験	0、100、300、1,000	雌：1,000 雄：1,000	雌：－ 雄：－	雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：250 SF：100 ADI：2.5		
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験		

ADI：一日摂取許容量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
－：最小毒性量は設定できなかった。
1)：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
A	ISS7	1-(2-{[2-(4-chlorophenyl)-2,5-dihydro-5-oxo-1*H*-pyrazol-1-yl] methyl}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
B	S-2367-R1	1-{2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1yl)benzyl]-3-methylphenyl}-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
C	S-2367-R2	1-(2-{[3-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methyl}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
D	de-ClPh-S-2367	1-methyl-4-{3-methyl-2-[(1*H*-pyrazol-3-yloxy)methyl]phenyl-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-one
E	OHTM	1-[2-(methoxymethyl)-3-methylphenyl]-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
F	CPOH	1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-ol
G	3-COOH-S-2367	2-{[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-yl]oxymethyl}-3-(4-methyl-5-oxo- 4,5-dihydro-1*H*-tetrazol-1-yl)benzoic acid
H	3-CH_2OH- S-2367	1-[2-{[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxymethyl}-3-(hydroxymethyl)phenyl]-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
I	S-2367-R5	1-(2-{[1-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxymethyl}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
J	HPOH	1-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrazol-3-ol
K	N-des-Me- S-2367	1-(2-{[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxymethyl}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-one
L	N-des-Me-3-CH_2OH- S-2367	1-[2-{[1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]oxymethyl}-3-(hydroxymethyl)phenyl]-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-one
M	S-2367-R6	1-(2-{[2-(4-hydroxyphenyl)-2,5-dihydro-5-oxo-1*H*-pyrazol-1-yl] methyl}-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one
N	S-2367-R7	1-{2-[5-chloro-2-(3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl]-3-methylphenyl}-1,4-dihydro-4-methyl-5*H*-tetrazol-5-one2
O	OHTM-COOH	2-methyl-6-(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-tetrazol-1-yl) benzoic acid
Q	1-MT-lactic acid	2-hydroxyl-3-(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-tetrazol-1-yl) propanoic acid
R	1-MT-acetic acid	(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-tetrazol-1-yl)acetic acid
S	1-MT-alanine	3-(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-tetrazol-1-yl)alanine
T	Met-B	メチルテトラプロールの水酸化体
U	Met-C	メチルテトラプロールの脱メチル水酸化体
V	Met-E	メチルテトラプロールの水酸化体のグルクロン酸抱合体

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	**B**iologische **B**undesanstalt Bundessortenamt and **CH**emical industry 植物成長の段階を表す
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語（constitutively active receptor）
C_{max}	最高濃度
C_{min}	最低濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PHI	最終使用から収穫までの日数
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					メチルテトラプロール	A	E[a]	F[a]	H[a]
てんさい (露地) [根部] 平成 28 年	3	315～350[SC]	3	1	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 平成 28 年	2	751～833[SC]	3	1	1.72	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	1.82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.96	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.54	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.58	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				14	1.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.10	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 平成 29 年	4	777～875[SC]	3	1	2.72	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	3.30	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	2.97	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	2.50	0.02	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					メチルテトラプロール	A	E[a]	F[a]	H[a]
				21	1.96	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.87	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.06	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	2.34	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.94	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.36	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	2.14	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	2.35	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				7	2.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	1.58	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.34	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [可食部] 平成 28 年	2	751～833[SC]	3	1	1.54	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	1.74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.71	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.50	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.44	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.91	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
茶 (露地) [荒茶] 平成 28 年	2	362～388[SC]	2	1*	242	2.73	0.26	0.09	0.05
				3*	172	0.54	0.17	0.07	0.05
				7*	85.7	0.72	0.13	0.08	0.06
				14	18.9	0.26	0.06	0.04	0.05
				21	0.71	0.03	0.01	<0.01	<0.01
			2	1*	162	1.17	0.16	0.06	0.04
				3*	96.6	0.70	0.11	0.07	0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					メチルテトラプロール	A	E[a]	F[a]	H[a]
				7*	44.6	0.56	0.07	0.04	0.04
				14	1.19	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
茶 (露地) [荒茶] 平成 29 年	4	365～441[SC]	2	1*	105	1.20	0.12	0.04	0.04
				3*	74.6	0.78	0.10	0.03	0.04
				7*	19.9	0.18	0.04	0.02	0.02
				14	5.14	0.10	0.03	0.01	0.01
				21	0.98	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	1*	161	1.78	0.11	0.06	0.02
				3*	125	1.24	0.10	0.06	0.02
				7*	59.0	0.46	0.06	0.06	0.03
				14	21.1	0.22	0.03	0.04	0.02
				21	8.24	0.08	0.02	0.02	0.01
			2	1*	206	2.77	0.19	0.06	0.03
				3*	174	2.00	0.18	0.08	0.05
				7*	68.9	0.80	0.10	0.05	0.02
				14	8.57	0.10	0.03	0.02	0.02
				21	0.18	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
			2	1*	148	1.34	0.12	0.06	0.06
				3*	133	1.04	0.12	0.11	0.10
				7*	36.7	0.42	0.05	0.05	0.07
				14	2.42	0.07	0.01	<0.01	0.02
				21	1.14	0.04	<0.01	<0.01	0.02
茶 (露地) [抽出液] 平成 28 年	2	362～388[SC]	2	1*	22.8	1.88	0.27	0.07	0.02
				3*	16.2	0.40	0.17	0.06	0.03
				7*	7.78	0.54	0.13	0.06	0.04
				14	2.03	0.18	0.05	0.04	0.02
				21	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1*	15.2	0.93	0.16	<0.01	<0.01
				3*	10.4	0.52	0.12	<0.01	<0.01
				7*	4.51	0.43	0.07	<0.01	<0.01
				14	0.14	0.04	0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					メチルテトラプロール	A	E[a]	F[a]	H[a]
茶 (露地) [抽出液] 平成29年	4	365～441[SC]	2	1*	14.5	0.86	0.12	0.03	0.02
				3*	10.4	0.52	0.09	0.02	0.02
				7*	3.38	0.12	0.04	0.02	0.02
				14	0.78	0.06	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.16	0.02	0.01	<0.01	<0.01
			2	1*	14.1	1.36	0.13	0.05	0.01
				3*	10.2	0.84	0.12	0.04	0.01
				7*	5.34	0.34	0.08	0.04	0.02
				14	1.93	0.17	0.04	0.04	0.01
				21	0.74	0.06	0.02	0.02	<0.01
			2	1*	17.5	1.56	0.18	0.04	0.02
				3*	16.4	1.16	0.17	0.04	0.02
				7*	7.86	0.50	0.10	0.03	0.02
				14	0.90	0.06	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1*	15.4	0.98	0.12	0.04	0.03
				3*	13.4	0.78	0.12	0.08	0.05
				7*	3.93	0.30	0.05	0.04	0.04
				14	0.29	0.05	0.01	<0.01	<0.01
				21	0.11	0.02	<0.01	<0.01	<0.01

SC：フロアブル剤
[a]：抱合体を含む。
・表中の値は、分析対象化合物相当量（いずれも平均値）。
・農薬の使用時期（PHI）が、申請された使用方法から逸脱している場合は、該当箇所に*を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に< を付して記載した。
・一部に定量限界未満を含むデータを計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算した。

＜別紙 4：畜産物残留試験成績（ウシ）＞

乳汁及び組織中の残留値（μg/g）

用量		3 mg/kg 飼料			9 mg/kg 飼料			30 mg/kg 飼料		
試料	試料採取日	メチルテトラプロール	G	H	メチルテトラプロール	G	H	メチルテトラプロール	G	H
乳汁	投与 1-28 日[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
無脂肪乳	投与 14 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 28 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
クリーム	投与 14 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01～0.01	<0.01	<0.01
	投与 28 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01～0.02	<0.01	<0.01
筋肉[b]	投与 28-30 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
腎臓		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01～0.01	<0.01	<0.01	0.02～0.03	<0.01
腎周囲脂肪		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大網脂肪		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
皮下脂肪		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

用量	30 mg/kg 飼料（休薬 3 日）			30 mg/kg 飼料（休薬 7 日）			30 mg/kg 飼料（休薬 14 日）		
試料	メチルテトラプロール	G	H	メチルテトラプロール	G	H	メチルテトラプロール	G	H
乳汁[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉[b]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎周囲脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大網脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
皮下脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注）投与期間中の値は 3 例の平均値。いずれも分析対象化合物相当量

[a]：投与期間及び休薬期間中、3 日ごとに採取され、いずれの試料においても定量限界未満であった。

[b]：腰部及び大腿内転筋の混合試料

＜別紙 5：推定摂取量＞

農水産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
てんさい	0.09	32.5	2.93	27.7	2.49	41.1	3.70	33.2	2.99
りんご	3.30	24.2	79.9	30.9	102	18.8	62.0	32.4	107
茶	2.03	6.6	13.4	1.0	2.03	3.7	7.51	9.4	19.1
魚介類	0.05	93.1	4.66	39.6	1.98	53.2	2.66	114.8	5.74
合計			101		108		75.9		135

・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数によるメチルテトラプロールの最大の平均残留値を用いた（別紙 3 参照）。
・魚介類の残留値には、メチルテトラプロールの最大推定残留値を用いた。
・畜産物は、飼料として利用される作物におけるメチルテトラプロールの残留値を考慮して、3 mg/kg 飼料投与群における全データが定量限界（0.01 μg/g）未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 52）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めためメチルテトラプロールの推定摂取量（μg/人/日）
・『茶』については、浸出液の値を用いた。

＜参照＞
1. 食品健康影響評価について（平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発生食 0123 第 9 号）
2. 農薬ドシエ　メチルテトラプロール（殺菌剤）（平成 30 年 7 月 2 日）：住友化学株式会社、一部公表
3. S-2367: Metabolism in Rats（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
4. S-2367: Metabolism in the Lactating Goat（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2018 年、未公表
5. S-2367: Metabolism in Laying Hens（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
6. A Metabolism Study of [14C]S-2367 (3 Radiolabels) in Wheat（*Triticum aestivum*）（GLP 対応）、EGA-Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
7. A Metabolism Study of [14C]S-2367 (2 Radiolabels) in Soybean (*Glycine max*)（GLP 対応）、EAG-Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
8. A Metabolism Study of [14C]S-2367 (2 Radiolabels) in Apples（*Malus domestica*）（GLP 対応）、EAG-Laboratories- Hercules、2018 年、未公表
9. Aerobic Soil Metabolism of [14C]S-2367 in Four Soils（GLP 対応）、PTRL West、2016 年、未公表
10. Photodegradation of [14C]S-2367 in/on Soil by Artificial Sunlight（GLP 対応）、PTRL West、2016 年、未公表
11. 2751W: Soil Adsorption/Desorption of [14C]S-2367 in Five Soils by the Batch Equilibrium Method（GLP 対応）、EAG-Laboratories-Hercules、2017 年、未公表
12. Hydrolysis of [14C]S-2367 at pH 4,7 and 9（GLP 対応）、PTRL West、2015 年、未公表
13. Photodegradation of [14C]S-2367 in Sterilized pH 7 Buffer by Artificial Sunlight（GLP 対応）、EAG-Laboratories -Hercules、2016 年、未公表
14. S-2367 40SC 剤　土壌残留試験　埼玉県農業技術研究センター、住友化学株式会社、2017 年、未公表
15. S-2367 40SC 剤　土壌残留試験　一般社団法人日本植物防疫協会高知試験場、住友化学株式会社、2017 年、未公表
16. S-2367 40SC 剤　土壌残留試験　一般社団法人日本植物防疫協会宮崎試験場、住友化学株式会社、2017 年、未公表
17. S-2367 40SC 剤　土壌残留試験　熊本県農業研究センター　生産環境研究所、住友化学株式会社、2017 年、未公表
18. S-2367 40SC てんさい　作物残留試験（GLP 対応）、一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表

19. S-2367 40SC りんご　作物残留試験（GLP 対応）、一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
20. S-2367 40SC りんご　作物残留試験（GLP 対応）、一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
21. S-2367 40SC 茶　作物残留試験（GLP 対応）、一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
22. S-2367 40SC 茶　作物残留試験（GLP 対応）、一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
23. S-2367: Residue Transfer Study in Dairy Cows（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
24. [^{14}C]S-2367-Flow-Through Bioconcentration and Metabolism Study with Common Carp (*Cyprinus carpio*)（GLP 対応）、Smithers Viscient、2016 年、未公表
25. Acute Oral Toxicity Study of S-2367 TG in Rats（GLP 対応）、住友化学株式会社、2015 年、未公表
26. Acute Dermal Toxicity Study of S-2367 TG in Rats（GLP 対応）、住友化学株式会社、2015 年、未公表
27. Acute Inhalation Toxicity Study of S-2367 TG in Rats（GLP 対応）、住友化学株式会社、2015 年、 未公表
28. Acute Oral Toxicity Study of ISS7 in Rats（GLP 対応）、住友化学株式会社、2017 年、 未公表
29. S-2367 TG: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Han Wistar Rats Followed by a 14 Day Observation Period（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2016 年、 未公表
30. Primary skin irritation test of S-2367 TG in rabbits（GLP 対応）、住友化学株式会社、2016 年、未公表
31. Primary eye irritation test of S-2367 TG in rabbits（GLP 対応）、住友化学株式会社、2016 年、未公表
32. Skin sensitization test of S-2367 TG in guinea pigs (Maximization Test)（GLP 対応）、住友化学株式会社、2016 年、未公表
33. S-2367 TG: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
34. S-2367: Toxicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2016 年、未公表
35. S-2367 TG: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
36. S-2367 TG: Toxicity Study by Dermal Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表

37. ISS7: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
38. S-2367 TG: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
39. S-2367 TG: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
40. S-2367 TG: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
41. S-2367 TG: Two Generation Reproductive Toxicity Study in the Han Wistar Rat by Dietary Administration（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
42. S-2367 TG: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat by Oral Gavage Administration（GLP 対応）、Envigo CRS Limited、2017 年、未公表
43. Teratological Study of S-2367 TG in Rabbits（GLP 対応）、株式会社イナリサーチ、2017 年、未公表
44. Reverse Mutation Test of S-2367 TG in Bacterial Systems（GLP 対応）、住友化学株式会社、2016 年、 未公表
45. *In Vitro* chromosomal aberration test on S-2367 TG in Chinese hamster lung cells (CHL/IU) （GLP 対応）、住友化学株式会社、2016 年、 未公表
46. S-2367 TG : Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells *In Vitro* (V79/HPRT) （GLP 対応）、Envigo CRS GmbH、2016 年、 未公表
47. S-2367 TG: Micronucleus Test in Mice（GLP 対応）、一般財団法人残留農薬研究所、2016 年、 未公表
48. ISS7: Bacterial Reverse Mutation Test（GLP 対応）、一般財団法人残留農薬研究所、2016 年、 未公表
49. *In vitro* chromosomal aberration test on ISS7 in Chinese hamster lung cells (CHL/IU) （GLP 対応）、住友化学株式会社、2017 年、 未公表
50. ISS7: Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells *In Vitro* (V79/HPRT) （GLP 対応）、Envigo CRS GmbH、2017 年、未公表
51. *In vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Study of S-2367 TG in Cultured Mammalian Cells（GLP 対応）、株式会社 LSI メディエンス、2015 年、未公表
52. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
53. 食品健康影響評価に係る提出資料について（平成 31 年 3 月 18 日）：住友化学株式会社、未公表
54. Evaluation for effects of ISS7 on rat Constitutive Androstane Receptor(CAR)

using *in vitro* reporter gene assay、住友化学株式会社、2019 年、未公表
55. Assessment of the effects of ISS7 on CYP2B and UDP-glucuronosyltransferase induction in cultured rat hepatocytes、住友化学株式会社、2019 年、未公表
56. In vitro thyroperoxidase inhibition assay with ISS7、住友化学株式会社、2019 年、未公表