

(別添)

メフェントリフル
コナゾール
農薬使用者安全評価書

2023年6月1日

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

目 次

<経緯>	2
<農薬使用者安全評価部会委員名簿>	2
I. 評価対象農薬の概要	3
1. 有効成分の概要	3
2. 有効成分の物理的・化学的性状	4
3. 申請に係る情報	5
4. 作用機構	5
5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法	6
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 動物代謝	7
2. 毒性試験の結果概要	14
III. 農薬使用者暴露許容量（AOEL）	19
IV. 急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）	23
V. 暴露量の推計	24
1. 経皮吸収試験	24
2. 圃場における農薬使用者暴露	24
3. 暴露量の推計	24
VI. リスク評価結果	24
評価資料	29
別紙 1 主要代謝物略称	31
別紙 2 用語及び略語	36

<経緯>

令和4年(2022年)4月20日	農業資材審議会への諮問
令和5年(2023年)1月5日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会(第7回)
令和5年(2023年)2月22日か ら3月23日	国民からの意見・情報の募集
令和5年(2023年)6月1日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会(第9回)

<農薬使用者安全評価部会委員名簿>

(委員)

櫻井 裕之

美谷島 克宏

(専門委員)

相崎 健一

石井 雄二

上島 通浩

小坂 忠司

成田 伊都美

メフェントリフルコナゾール

I. 評価対象農薬の概要

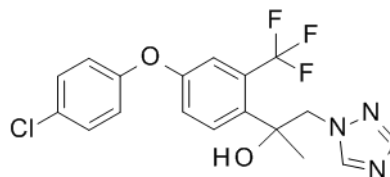
1. 有効成分の概要

- 1.1 申請者 BASF ジャパン株式会社
- 1.2 登録名 メフェントリフルコナゾール
(2RS)-2-[4-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
- 1.3 一般名 mefentrifluconazole (ISO名)
- 1.4 化学名
IUPAC 名 : (2RS)-2-[4-(4-chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol
CAS 名 : alpha-[4-(4-chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-alpha-methyl-1H-1,2,4-triazole-1-ethanol
(CAS No. 1417782-03-6)
- 1.5 コード番号 BAS 750 F、Reg.No. 5834378

1.6 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{18}H_{15}ClF_3N_3O_2$

構造式



分子量 397.8

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験項目		純度 (%)	試験方法	試験結果																					
融点		99.7	OPPTS 830. 7200 示差走査熱量測定法/熱重量分析法	126 °C																					
沸点		99.7	OPPTS 830. 7200 示差走査熱量測定法/熱重量分析法	測定不能 (約300 °Cで分解)																					
密度		98.8	OECD 109 比重計法	1.468 g/cm ³ (20°C)																					
蒸気圧		99.7	OECD 104 熱重量分析法	3.2×10 ⁻⁶ Pa (20°C) 6.5×10 ⁻⁶ Pa (25°C)																					
熱安定性		98.8	OECD 113	110 ~ 140°C で吸熱(融解) 340 ~ 480°C で発熱(分解)																					
溶解度	水	99.7	OECD 105 カラム溶出法	0.71 mg/L (20°C、pH 7)																					
	有機溶媒	アセトン	98.8	OECD 105 フラスコ法	93.2 g/L (20°C)																				
		酢酸エチル			116.2 g/L (20°C)																				
		メタノール			73.2 g/L (20°C)																				
		1,2-ジクロロエタン			55.3 g/L (20°C)																				
		アセトニトリル			49.4 g/L (20°C)																				
		キシレン			8.5 g/L (20°C)																				
		n-ヘプタン			94.6×10 ⁻³ g/L (20°C)																				
解離定数 (pKa)		99.7	OECD 112 分光光度法	2.7 (20±1°C)																					
1-オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})		99.7	OECD 117 HPLC法	3.4 (20°C、pH7)																					
加水分解性		99.2	OECD 111	30 日間安定 (25°C ; pH4, 5, 7, 9)																					
水中光分解性		98.8 ~ 98.9	OECD 316	半減期2.3日(pH 7 緩衝液、25±1°C、 571 W/m ² 、300 ~ 800 nm)																					
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		99.7	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極大吸収波長 (nm)</th> <th>吸光度</th> <th>モル吸光係数 (L mol⁻¹ cm⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">中性 (pH 6.4)</td> </tr> <tr> <td>194</td> <td>1.73</td> <td>54636</td> </tr> <tr> <td colspan="3">酸性 (pH 1.4)</td> </tr> <tr> <td>199</td> <td>1.37</td> <td>43245</td> </tr> <tr> <td colspan="3">アルカリ性 (pH 12.2)</td> </tr> <tr> <td>231</td> <td>0.53</td> <td>16668</td> </tr> </tbody> </table>		極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	中性 (pH 6.4)			194	1.73	54636	酸性 (pH 1.4)			199	1.37	43245	アルカリ性 (pH 12.2)			231	0.53	16668
極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)																							
中性 (pH 6.4)																									
194	1.73	54636																							
酸性 (pH 1.4)																									
199	1.37	43245																							
アルカリ性 (pH 12.2)																									
231	0.53	16668																							

試験項目	試験方法	試験結果
土壌吸着係数	OECD 106	$K_{ads_Foc} = 2010.28 \sim 4930.94$ (8種類の土壌)
土壌残留性	12農産第8147号	半減期 12.0～36.7 日 (土壌の深さ0～10 cm、 FOMCまたはDFOPモデルによる推定値) 半減期 11.9～37.0 日 (土壌の深さ0～20 cm、 FOMCまたはDFOPモデルによる推定値)

3. 申請に係る情報

新規有効成分メフェントリフルコナゾールを含む製剤であるベランティーフロアブルの登録申請を令和3年12月14日に受けた。

なお、海外では、欧州各国、米国等においてメフェントリフルコナゾールを含む製剤が登録されている。

4. 作用機作

メフェントリフルコナゾールは、糸状菌の細胞の膜構造に重要なリン脂質であるステロール生合成におけるC14位の脱メチル化を阻害し、エルゴステロールの生合成を阻害することで殺菌作用を発揮する (FRAC 3[※])。

※参照： <https://www.frac.info/>

5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法

・メフェントリフルコナゾール 34.9%水和剤（ベランティーフロアブル）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メフェントリフルコナゾールを含む農薬の総使用回数
りんご	モニリア病 黒星病 赤星病 斑点落葉病 褐斑病 黒点病	8000倍	200 ～ 700 L/10 a	収穫 14日前 まで	3回 以内	散布	3回 以内
なし	うどんこ病 赤星病 黒星病 黒斑病			収穫 前日 まで			
もも	灰星病 黒星病			収穫 前日 まで	3回 以内		3回 以内
ネクタリン							
おうとう	黒星病			3回 以内	3回 以内		
うめ							灰色かび病 黒とう病
ぶどう							

II. 安全性に係る試験の概要

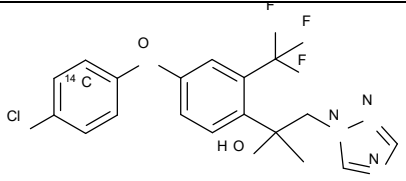
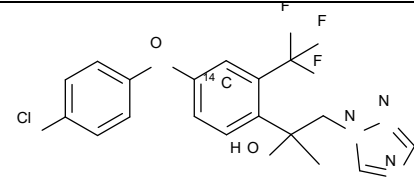
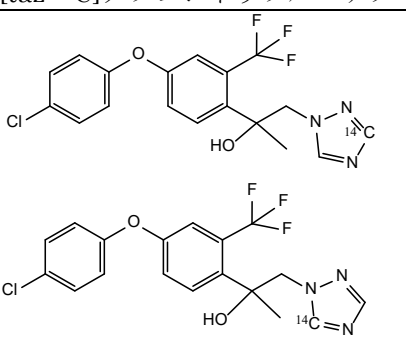
メフェントリフルコナゾールは、令和4年10月26日内閣府食品安全委員会において、食品健康影響評価（資料1）がなされている。

1. 動物代謝（資料2～5）

メフェントリフルコナゾールのクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[chl- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール」という。）、トリフルオロメチルフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tfm- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール」という。）又はトリアゾール環の3位若しくは5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[taz- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール」という。）

（表1）を用いた排泄試験の結果から動物体内への吸収率（経口吸収率）及び代謝の概要をまとめた。

表1 標識化合物

略称	[chl- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール	[tfm- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール
構造式		
標識位置	クロロフェニル環の炭素を ^{14}C で標識	トリフルオロメチルフェニル環の炭素を ^{14}C で標識
略称	[taz- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール	
構造式		
標識位置	トリアゾール環の3位若しくは5位の炭素を ^{14}C で標識	

1-1. 経口吸収率

- ① [chl- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール、[taz- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール及び[tfm- ^{14}C]メフェントリフルコナゾールを用いた胆汁排泄（資料2,3、GLP）胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（雌雄各2～7匹）に[chl- ^{14}C]メフェントリフルコナゾール若しくは[taz- ^{14}C]メフェントリフルコナゾールを5 mg/kg 体重（低用量）若しくは180 mg/kg 体重（高用量）で単回経口投与又

は[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。その結果を表 2 に示す。胆汁、尿、ケージ洗浄液及び組織中の総投与放射性物質の合計から、投与後 72 又は 168 時間における[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールの経口吸収率は、低用量投与群で 77.5~80.2%、高用量投与群で 55.8~67.0%、[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールの経口吸収率は、低用量投与群で 83.7~84.8%、高用量投与群で 49.8~58.8%、[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールの経口吸収率は、高用量投与群で 70.6%と推定された。

本試験の結果から、投与放射性物質は吸収された後、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

表 2 経口投与後 72 又は 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	試料	単回経口投与			
		5 mg/kg 体重		180 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
[chl- ¹⁴ C]メフェントリフルコナゾール ^a	胆汁	67.0	61.4	31.9	40.0/53.6*
	尿	10.1	18.4	34.4	15.5/10.2*
	糞	6.83	6.43	11.4	4.39/16.7*
	ケージ洗浄液	0.220	0.287	0.492	0.246/0.191*
	組織 [#]	0.195	0.158	0.177	0.054/0.074*
経口吸収率		77.5	80.2	67.0	55.8/64.1
[taz- ¹⁴ C]メフェントリフルコナゾール ^b	胆汁	71.0	73.5	41.6	46.1
	尿	11.3	10.4	6.55	10.7
	糞	13.6	7.96	37.9	24.2
	ケージ洗浄液	0.51	0.26	0.30	0.72
	組織 [#]	0.90	0.61	1.30	1.24
経口吸収率		83.7	84.8	49.8	58.8
[tfm- ¹⁴ C]メフェントリフルコナゾール ^a	胆汁			58.6	59.6
	尿			11.3	10.7
	糞			30.7	26.7
	ケージ洗浄液			0.575	0.250
	組織 [#]			0.149	0.078
経口吸収率				70.6	70.6

/: 該当なし

試料採取時間は、a : 経口投与後 168 時間、b : 72 時間

: 消化管の内容物を除く

* : n=2 及び 3 で 2 回に分けて実施

- ② [chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール、[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール及び[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを用いた血中濃度推移（資料 3、GLP）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを 5 mg/kg 体重若しくは 180 mg/kg 体重で単回経口投与又は [taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを 5、40、120 若しくは 360 mg/kg 体重で単回経口投与（一群雌雄各 4 匹）若しくは 0.4 mg/kg 体重で単回静脈内投与（一群雌雄各 6 匹）して、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータを表 3 及び表 4 に示す。

経口投与後の[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールは速やかに吸収され、血漿中放射性物質濃度は投与 0.5～5.5 時間後に C_{max} に達した。雄は雌に比べて T_{max}、T_{1/2} 及び C_{max} が大きく、AUC は雌のほぼ 2 倍であり、性差が認められた。高用量投与群における C_{max} は低用量投与群に対して用量比以下の増加であったが、AUC は用量比と同等以上の増加であった。[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群においても、雄は雌に比べて C_{max} 及び AUC が大きく、性差が認められた。また、血漿中放射性物質濃度の推移に標識体による顕著な差は認められなかった。

[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールの静脈内投与及び経口投与試験の結果から、5 mg/kg 体重投与後のバイオアベイラビリティは雄で 80%、雌で 111%と算出された。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[chl- ¹⁴ C]メフェントリフルコナゾール				
投与方法	単回経口				
投与量	5 mg/kg 体重		180 mg/kg 体重		
性別	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	1.2	0.5	5.5	0.7	
C _{max} (µg/g)	2.04	1.67	62.5	49.9	
T _{1/2} (hr)	分布相	7.68	2.56 ¹⁾	12.9	3.99 ¹⁾
	最終消失相	85.7 ¹⁾	62.1 ^{1)、2)}	87.7 ¹⁾	78.3 ^{1)、3)}
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・µg/g)	34.9	15.7	1,650	845	
AUC _{0-∞} (hr・µg/g)	39.6 ¹⁾	15.3 ^{1)、2)}	1,810 ¹⁾	807 ^{1)、3)}	

注) 数値は 3 匹の平均値。ただし、¹⁾は概算値、²⁾は 1 匹の値、³⁾は 2 匹の平均値。

表 4 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[taz- ¹⁴ C]メフェントリフルコナゾール									
	単回静脈内		単回経口							
設定投与量	0.4 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重		120 mg/kg 体重		360 mg/kg 体重	
実投与量	0.4	0.44	5.3	5.2	42.4	42.3	123.8	131.4	360.9	341.8
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (μg/g)*	1.35	1.17	3.04	2.07	23.1	13.8	53.7	34.4	57.1	20.3
								20.4	56.0	29.2
T _{max} (hr)*	投与直後	投与直後	1	1	1	1	1	1	1	1
								8	24	8
T _{1/2} (hr)	12.5	10.0	43.8	34.1	20.4	41.9	17.4	58.4	30.1	38.7
AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	3.60	1.29	38	17	296	119	886	467	2,630	1,150

*：上段は第 1 ピーク、下段は第 2 ピーク

バイオアベイラビリティ (F) = (AUC_{経口}/AUC_{静脈内}) × (用量_{静脈内}/用量_{経口})

5 mg/kg 体重投与後の雄の F = (38/3.60) × (0.4/5.3) ≒ 0.80 (80%)

5 mg/kg 体重投与後の雌の F = (17/1.29) × (0.44/5.2) ≒ 1.11 (111%)

1-2. 分布

① [chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール、[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール及び[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを用いた体内分布（資料 2,3、GLP）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3~4 匹）に[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール若しくは[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）若しくは 180 mg/kg 体重（高用量）で単回経口投与又は高用量で 14 日間反復投与して体内分布試験が実施された。また、[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

各試験で得られた主要臓器及び組織における放射性物質濃度を表 5 及び表 6 に示す。

臓器及び組織中の放射性物質濃度は、いずれの投与群においても、T_{max} 付近では消化管、肝臓、副腎及び腎臓で比較的高く認められた。放射性物質濃度の分布に、標識体及び投与量による顕著な差は認められなかったが、いずれの投与群においても雌に比べて雄の放射性物質濃度の減少速度が遅かった。投与 168 時間後の臓器及び組織における放射性物質は、主に肝臓とカーカス¹に分布していた。[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群では皮膚にも分布していたが、臓器及び組織における放射性物質の合計はいずれの投与群においても

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。）。

1.18%TAR 以下であった。

表5 主要臓器及び組織における放射性物質濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	T _{max} 付近 ^a	最終測定時間 ^b
[chl- ¹⁴ C] メフェン トリフル コナゾール	5 mg/kg 体 重 (単回経口)	雄	胃(22.4)、肝臓(12.7)、腸管 (4.80)、血漿(2.00)、腎臓(1.52)、 副腎(1.31)、全血(1.21)	肝臓(1.03*)、腸管(0.626*)、血漿 (0.241*)、腎臓(0.189*)、全血 (0.134*)
		雌	胃(15.6)、肝臓(9.72)、腸管 (7.39)、副腎(3.32)、腎臓(1.93)、 血漿(1.40)、肺(1.07)、心臓 (1.04)、卵巣(1.04)、膵臓 (0.986)、全血(0.948)	腸管(1.83)、肝臓(1.29)、腎臓 (0.234)、血漿(0.155)、胃 (0.132)、全血(0.096)
	180 mg/kg 体 重 (単回経口)	雄	胃(323)、肝臓(207)、腸管(178)、 副腎(99.0)、筋肉(64.9)、膵臓 (61.6)、血漿(58.8)、腎臓(51.7)、 全血(42.7)	腸管(24.6)、肝臓(21.0)、血漿 (11.2)、全血(6.94)
		雌	胃(683*)、肝臓(212)、副腎 (136)、腸管(120)、膵臓(64.0)、 腎臓(62.8)、血漿(57.0)、甲状腺 (50.0)、心臓(47.7)、卵巣(46.3)、 肺(44.0)、脳(39.6)、全血(35.1)	腸管(78.7)、肝臓(30.1)、胃 (20.4)、血漿(5.50)、腎臓(4.99)、 脂肪(3.66)、副腎(3.59)、全血 (3.20)
[taz- ¹⁴ C] メフェン トリフル コナゾール	5 mg/kg 体 重 (単回経口)	雄	肝臓(16.4)、胃(14.2)、腸管 (6.42)、副腎(4.68)、血漿(2.99)、 甲状腺(2.71)、腎臓(1.98)、肺 (1.47)、膵臓(1.36)、心臓(1.29)、 骨髄(1.07)、血球(0.88)	肝臓(1.07)、腸管(1.00)、甲状腺 (0.68)、胃(0.67)、副腎(0.50)、腎臓 (0.49)、骨髄(0.34)、血漿(0.29)、肺 (0.29)、皮膚(0.27)、脾臓(0.26)、精 巣(0.26)、筋肉(0.26)、心臓(0.25)、 膵臓(0.24)、カーカス(0.24)、脳 (0.22)、血球(0.20)
		雌	胃(19.7)、腸管(15.5)、肝臓 (9.13)、副腎(3.72)、甲状腺 (2.53)、腎臓(1.66)、血漿(1.53)、 膵臓(1.33)、子宮(0.64)、脳 (0.59)、脾臓(0.55)、脂肪(0.54)、 カーカス(0.52)、皮膚(0.48)、筋 肉(0.41)、血球(0.30)	腸管(2.08)、肝臓(0.68)、胃(0.30)、 腎臓(0.26)、副腎(0.18)、脂肪 (0.17)、子宮(0.14)、甲状腺(0.14)、 肺(0.11)、卵巣(0.11)、骨髄(0.10)、 カーカス(0.10)、血漿(0.09)、膵臓 (0.09)、脾臓(0.08)、心臓(0.07)、筋 肉(0.07)、皮膚(0.07)、脳(0.06)、血 球(0.04)
	180 mg/kg 体 重 (単回経口)	雄	胃(671)、肝臓(267)、腸管(202)、 副腎(124)、血漿(71.0)、甲状腺 (70.8)、腎臓(65.4)、膵臓(59.5)、 肺(47.9)、心臓(45.9)、脳(37.4)、 骨髄(35.1)、脾臓(31.4)、カーカ ス(24.9)、脂肪(22.8)、筋肉 (22.7)、精巣(22.0)、血球(21.6)	腸管(24.8)、胃(22.9)、心臓 (18.6)、カーカス(18.2)、肝臓 (17.1)、甲状腺(17.1)、腎臓 (13.5)、副腎(13.2)、皮膚(12.6)、 骨髄(11.3)、肺(11.2)、血漿 (10.4)、精巣(9.61)、膵臓(9.60)、 血球(8.98)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	T _{max} 付近 ^a	最終測定時間 ^b
		雌	胃(1,370)、腸管(400)、肝臓(221)、副腎(144)、膵臓(76.6)、甲状腺(74.5)、肺(70.5)、腎臓(69.8)、血漿(52.9)、卵巣(52.2)、心臓(48.2)、脳(47.8)、脂肪(40.5)、脾臓(34.8)、皮膚(34.5)、骨髄(34.2)、子宮(31.2)、カーカス(28.6)、筋肉(23.1)、血球(17.1)	腸管(38.9)、肝臓(13.8)、胃(6.01)、甲状腺(5.76)、副腎(4.70)、腎臓(4.13)、カーカス(3.64)、肺(3.15)、骨髄(3.15)、血漿(2.85)、子宮(2.79)、膵臓(2.58)、血球(2.57)

注) ・数値は3例の平均値。ただし、* は2例の平均値。

・胃及び腸管はいずれも内容物を除く。

a: [chl-¹⁴C] メフェントリフルコナゾール投与群では、雄の低用量群で投与1時間後、高用量群で投与2時間後、雌では低、高用量群とも投与0.5時間後、[taz-¹⁴C] メフェントリフルコナゾール投与群では投与1時間後。

b: [chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群では、雄の低用量群で投与34時間後、高用量群で投与53時間後、雌では低、高用量群とも投与24時間後、[taz-¹⁴C] メフェントリフルコナゾール投与群では低用量群の雄28時間後、雌24時間後、高用量群の雄48時間後、雌34時間後。

表6 168時間後の主要臓器及び組織における放射性物質の分布率(%TAR)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	168時間後
[chl- ¹⁴ C] メフェントリフル コナゾール	5 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(0.165)、カーカス(0.161)、全血(0.018)、血漿(0.013)
		雌	カーカス(0.119)、肝臓(0.067)、腎臓(0.007)、全血(0.005)、腸管(0.004)、血漿(0.003)
	180 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	カーカス(0.118)、肝臓(0.049)、全血(0.017)、血漿(0.011)
		雌	カーカス(0.180)、肝臓(0.035)、全血(0.005)、腎臓(0.004)、腸管(0.003)、血漿(0.003)
	180 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	カーカス(0.073)、肝臓(0.040)、全血(0.020)、血漿(0.013)
		雌	カーカス(0.075)、肝臓(0.027)、全血(0.005)、脂肪(0.004)、腎臓(0.003)、血漿(0.003)
[taz- ¹⁴ C] メフェントリフル コナゾール	5 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	カーカス(0.76)、皮膚(0.30)、肝臓(0.07)、腸管(0.01)、血球(0.01)、血漿(0.00)
		雌	カーカス(0.15)、肝臓(0.09)、皮膚(0.06)、腸管(0.01)、血球(0.01)、血漿(0.00)
	180 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	皮膚(0.11)、カーカス(0.09)、肝臓(0.01)、腸管(0.01)、血球(0.00)、血漿(0.00)
		雌	カーカス(0.08)、皮膚(0.04)、肝臓(0.02)、腸管(0.01)、血球(0.00)、血漿(0.00)
	180 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	皮膚(0.18)、カーカス(0.09)、肝臓(0.01)、腸管(0.01)、血球(0.00)、血漿(0.00)
		雌	皮膚(0.13)、カーカス(0.08)、肝臓(0.02)、腸管(0.01)、血球(0.00)、血漿(0.00)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	168 時間後
[tfm- ¹⁴ C] メフェントリフル コナゾール	180 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	カーカス(0.107)、肝臓(0.023)、全血(0.013)、血漿(0.008)
		雌	カーカス(0.096)、肝臓(0.031)、全血(0.006)、血漿(0.004)

注) 数値は 4 例の平均値。胃及び腸管はいずれも内容物を除く。

1-3. 代謝

① [chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール、[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール及び[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを用いた尿、糞及び組織中の代謝物(資料 4、GLP)

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 3~4 匹)に[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール若しくは[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを 5 mg/kg 体重(低用量)若しくは 180 mg/kg 体重(高用量)で単回経口投与又は高用量で 14 日間反復投与した体内分布試験(資料 2 及び資料 3)、並びに[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを高用量で単回経口投与して実施した体内分布試験(資料 2)で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。併せて Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 4 匹)に[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール若しくは[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、168 又は 170 時間後に採取した尿、糞又は血漿、肝臓、腎臓及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び腎臓中においては、未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、主要代謝物として F015 及び F016/F017 が認められた。

尿及び胆汁中において、未変化のメフェントリフルコナゾールは検出されず、主要代謝物として、尿中では、[chl-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群では F049、F050 及び F063 が、[taz-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群では F001、F054 及び F071 が、[tfm-¹⁴C]メフェントリフルコナゾール投与群では F003/F049、F054 及び F063 が、それぞれ認められた。一方、胆汁中では、全ての標識体投与群で、F035、F044、F045 等が認められた。

糞中では、全ての標識体投与群で、未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、F015 及び F016/F017 が認められた。

糞中の未変化のメフェントリフルコナゾールの立体異性体(S-及び R-エナンチオマー)の存在比(以下「R:S 比」という。)は約 1:1 であり、投与液中とほぼ同様であったが、肝臓、腎臓及び血漿中では R:S 比は 7:3~8:2 であり、R 体の増加が認められた。

ラットにおけるメフェントリフルコナゾールの主要代謝経路は、①クロロフェニル環の塩素転移及び水酸化による F015 の生成並びに水酸化による F016 及

び F017 の生成とそれに続くグルクロン酸抱合体 (F035, F044 及び F045, F049) の生成、②トリアゾール環の脱離による F001 (1,2,4-トリアゾール) の生成と考えられた。そのほか、芳香環のジ及びトリ水酸化、クロロフェニル環塩素基置換、エーテル結合の開裂、メチル化等と、それらに続く抱合により多数の代謝物が生成すると考えられた。

2. 毒性試験の結果概要

資料 1 に示す各種毒性試験結果から、メフェントリフルコナゾールの急性毒性は経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても弱く (LD₅₀ (経口) >2000 mg/kg 体重、LD₅₀ (経皮) >5000 mg/kg 体重、LC₅₀ (吸入) >5.31 mg/L)、短期及び長期反復経口投与による影響は、主に体重 (増加抑制) 及び肝臓 (血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルの上昇、肝重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死 (マウス)) が認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

軽度の眼刺激性が認められたが 72 時間までに回復が認められた。皮膚感作性は Maximization 法で陽性であった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、F₁ 親動物の着床数が僅かに減少し、産児数の減少が認められた。

毒性試験の概要を表 7 に示す。

表 7 各試験における無毒性量等

急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット GLP (資料 6)	LD ₅₀ 雌 : >2000 mg/kg 体重	投与量 : 2,000 mg/kg 体重 うずくまり、一般状態不良及び立毛 死亡例なし
急性経皮毒性 ラット GLP (資料 7)	LD ₅₀ 雌雄 : >5000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性吸入毒性 (エアロゾル) ラット GLP (資料 8)	4 時間 LC ₅₀ 雌雄 : >5.31 mg/L	努力呼吸、腹式呼吸、呼吸音、眼周囲の乾性分泌物、赤色及び無色鼻汁及び/又は鼻の赤色痂皮、一般状態不良、円背位、興奮性亢進、無排便及び立毛(暴露 2 時間~11 日) 死亡例なし

試験		結果		
皮膚刺激性 ウサギ GLP (資料 9)		皮膚刺激性は認められなかった。		
眼刺激性 ウサギ GLP (資料 10)		眼結膜における発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、いずれも軽度で 48 時間または 72 時間後までに回復した。		
皮膚感作性 (Maximization 法) モルモット GLP (資料 11)		陽性		
短期毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口 投与毒性 ラット GLP (資料 12)	雌雄: 0、400、1,200、3,600 ppm 雄: 0、27.2、76.3、256 雌: 0、30.4、90.5、314	雄: 27.2 雌: 30.4	雄: 76.3 雌: 90.5	3,600 ppm 雄: 体重増加抑制(投与 1 週以降) 雌: 体重増加抑制(投与 1 週以降)、 T.Chol 増加、TP 及び Alb 減少、 肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 1,200 ppm 以上 雄: ALP 増加、肝比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大 雌: ALP 増加
90 日間 反復経口 投与毒性 マウス GLP (資料 13)	雌雄: 0、10、50、 250、750 ppm 雄: 0、2、11、58、174 雌: 0、3、15、67、211	雄: 2 雌: 15	雄: 11 雌: 67	750 ppm 雄: 体重増加抑制(投与 4 週以降)、 ALP 増加 雌: PLT 増加、肝細胞壊死(多巢 性、被膜下) 250 ppm 以上 雄: PLT 増加、肝単細胞壊死及び 細胞質変化 雌: 肝絶対及び比重量増加、び漫 性肝細胞肥大、T.Chol 減少 50 ppm 以上 雄: 肝絶対及び比重量増加、小葉中心 性肝細胞肥大、T.Chol 減少
90 日間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料 14)	雌雄: 0、15、90、180	雄: 15 雌: 90	雄: 90 雌: 180	180 mg/kg 体重/日 雄: 嘔吐(投与 2 日)及び飼料摂取遅 延(投与 3~10 日)(1 例)、体重増 加抑制(投与 1 週以降)、TP 減 少、肝比重量増加 雌: 嘔吐(投与 1~2 日、2 例)、体重 増加抑制(投与 1 週以降)及び摂 餌量減少(投与 1 週)、ALP 増加、 TP 減少、小葉中心性肝細胞好酸 性変化 90 mg/kg 体重/日以上 雄: ALP 増加、肝絶対重量増加、小 葉中心性肝細胞好酸性変化

28日間 反復経皮 投与毒性 ラット GLP (資料15)	雌雄：0、100、300、1,000 6時間/日	雌雄：1,000	雌雄：-	毒性影響なし
1年間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料16)	雌雄：0、10、30、150	雄：30 雌：30	雄：150 雌：150	150 mg/kg 体重/日 雄：ALP 増加、Alb、TP 及び Ca 減少、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大、肝細胞好酸性変化 雌：体重増加抑制(投与1週以降)、ALP 増加、Alb、TP 及び Ca 減少、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大、肝細胞好酸性変化
遺伝毒性				
試験	試験系		試験濃度	結果
復帰突然変異 (Ames) GLP (資料17)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		1.0~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) GLP (資料18)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		1.0~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
小核 GLP (資料19)	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)		1.56~50 µg/mL(+/-S9) (4時間処理) 0.39~12.5 µg/mL(+/-S9) (24時間処理)	陰性
小核 GLP (資料20)	ヒト末梢血リンパ球		2.0~8.2 µg/mL (4時間処理：+/-S9、20時間処理：-S9)	陰性
小核 GLP (資料21)	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄各5匹)		375、750及び1,500 mg/kg 体重 (375及び750 mg/kg 体重投与群：単回経口投与24時間後に試料採取、1,500 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
遺伝子突然変異 GLP (資料22)	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK ⁺)		3.75~45 µg/mL(4時間処理：+/-S9) 7.5~60.0 µg/mL(24時間処理：-S9) (48時間培養後標本作製)	陰性
遺伝子突然変異 GLP (資料23)	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK ⁺)		3.1~37.5 µg/mL(4時間処理：-S9) 6.3~50.0 µg/mL(4時間処理：+S9) 12.5~62.5 µg/mL(24時間処理：-S9) (48時間培養後標本作製)	陰性

長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2年間 反復経口 投与毒性 ラット GLP (資料24)	雌雄：0、100、600、3,600 ppm 雄：0、4.6、28.5、185 雌：0、6.4、41.4、312	雄：4.6 雌：41.4	雄：28.5 雌：312	3,600 ppm 雌：体重増加抑制(投与1週以降)、 PLT減少、Glu減少、肝比重量 増加、小葉中心性肝細胞肥大 雄：体重増加抑制(投与1週以降)、 PTT減少、ALP及びT.Chol増 加、Glu、TP及びAlb減少、肝 比重量増加、小葉中心性肝細胞 肥大 600 ppm以上 雄：PTT減少、ALP及び尿素増加 発がん性は認められなかった。
18か月間 発がん性 マウス GLP (資料25)	雌：0、20、50、200 ppm 雄：0、20、50、250 ppm 雌：0、3.5、9.1、36.0 雄：0、4.9、12.6、61.5	雄：3.5 雌：4.9	雄：9.1 雌：12.6	250 ppm 雌：摂餌量減少(投与6週以降)、肝 絶対及び比重量増加、副腎比重 量増加、肝細胞脂肪化(大滴性)、 肝単細胞壊死、副腎細胞質好酸 性化 200 ppm 雄：体重増加抑制(投与13週以降)、 副腎絶対及び比重量増加、甲状 腺ろ胞細胞過形成(多巢性)、肝 小葉中心性好酸性封入体 50 ppm以上 雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞 脂肪化(大滴性) 雌：体重増加抑制(50 ppm 投与群： 投与34週以降、250 ppm 投与 群：投与7週以降) 発がん性は認められなかった。
生殖・発生毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世代 繁殖毒性 ラット GLP (資料26)	0、25、75、200 P雄：0、24.1、72.2、191 P雌：0、24.3、72.9、194 F ₁ 雄：0、23.9、72.1、192 F ₁ 雌：0、24.1、72.2、193	親動物： P雄：24.1 P雌：24.3 F ₁ 雄：23.9 F ₁ 雌：24.1 児動物： P雄：72.2 P雌：72.9 F ₁ 雄：72.1 F ₁ 雌：72.2	親動物： P雄：72.2 P雌：72.9 F ₁ 雄：72.1 F ₁ 雌：72.2 児動物： P雄：191 P雌：194 F ₁ 雄：192 F ₁ 雌：193	親動物 200 mg/kg 体重/日 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少 小葉中心性肝細胞肥大、 着床数減少(F ₁ 雌)、産児数 減少(F ₁ 雌)等 75 mg/kg 体重/日 雌雄：ALP増加、肝比重量増加 等 児動物 200 mg/kg 体重/日 雌雄：低体重、体重増加抑制

発生毒性 ラット GLP (資料 27)	0、50、150、400 (妊娠 6～19 日投与)	母動物：150 胎児：400	母動物：400 胎児：-	400 mg/kg 体重/日 母動物：体重増加抑制（妊娠 10～13 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 8～10 日以降） 催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ GLP (資料 28)	0、5、15、25 ¹⁾ (妊娠 6～28 日投与)	母動物：25 胎児：25	母動物：- 胎児：-	検体投与の影響は認められなかった。 催奇形性は認められなかった。
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
急性神経 毒性 ラット GLP (資料 29)	雌雄：0、200、600、2,000	雄雌：600	雄雌：2,000	2,000 mg/kg 体重 雄雌：協調性障害（投与当日、不安定歩行）、自発運動量減少 雄：前肢握力低下、着地時後肢間距離増加、体重増加抑制（投与 1～8 日）

り：非妊娠ウサギを用いた予備試験①において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量減少並びに無/低排便等が認められたこと、妊娠ウサギを用いた予備試験②において、妊娠 6～28 日に投与した結果、20 mg/kg 体重/日投与群で検体投与による影響が認められなかったことから、最高用量が 25 mg/kg 体重/日と設定された。なお、50 mg/kg 体重/日投与群でみられた影響は単回投与によるものとは認められなかった。

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、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 18 か月発がん性試験での 3.5 mg/kg 体重/日が、マウスにおける無毒性量としてより適切であると判断した。したがって、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メフェントリフルコナゾ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に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 600 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

III. 農薬使用者暴露許容量 (AOEL)

急性毒性試験の結果及び 28 日間反復経皮投与毒性試験の結果において、経皮又は吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと、農薬としての使用方法から、メフェントリフルコナゾールの農薬使用者暴露許容量 (AOEL) の設定に当たっては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断した。よって経口投与による短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験の結果に基づき AOEL を設定する。

なお、マウスについては、90 日間亜急性毒性試験における肝毒性に基づく無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 18 か月発がん性試験での 3.5 mg/kg 体重/日が、マウスにおける無毒性量としてより適切であると判断し、18 か月発がん性試験の結果も考慮した (表 9)。

各試験で得られたメフェントリフルコナゾールの無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月発がん性試験での肝毒性に基づく無毒性量は 3.5 mg/kg 体重/日であった。

また、胆汁中排泄試験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ため、ラットを用いた胆汁中排泄試験から経口吸収率を算出した。最小の無毒性量に近い投与量における経口吸収率は 5 mg/kg 体重投与群の 77.5~84.8%であり (表 8)、供試動物の性別及び標識体により、顕著な違いはないことから、補正に用いる経口吸収率は、雌雄の値の算術平均値である 81.6%とし経口吸収率は 80%を超えること、併せて、静脈内投与及び経口投与試験の結果から求めた 5 mg/kg 体重投与後のバイオアベイラビリティが雌雄で 80%以上であったことから、AOEL の設定に当たっては、経口吸収率による補正が必要ないと判断した。

表 8 メフェントリフルコナゾールを単回経口投与した場合の経口吸収率 (%)

投与量	5 mg/kg体重		5 mg/kg体重		180 mg/kg体重		180 mg/kg体重		180 mg/kg体重	
標識体	[chl- ¹⁴ C]		[taz- ¹⁴ C]		[chl- ¹⁴ C]		[taz- ¹⁴ C]		[tfm- ¹⁴ C]	
採取時間	168 hr		72 hr		72 hr		72 hr		72 hr	
使用動物	Wistar Hannover ラット		Wistar Hannover ラット		Wistar Hannover ラット		Wistar Hannover ラット		Wistar Hannover ラット	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口吸収率	77.5	80.2	83.7	84.8	67.0	55.8 /64.1	49.8	58.8	70.6	70.6

以上の結果から、マウスを用いた 18 か月発がん性試験の無毒性量 3.5 mg/kg

体重/日を、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量 (AOEL) と設定した。

AOEL	0.035 mg/kg 体重/日
(AOEL 設定根拠試験)	反復経口投与毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 ヶ月
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(毒性所見)	体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞脂肪化
(安全係数)	100
(経口吸収率)	補正しない

表 9 AOEL の設定に関連する毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 反復経口 投与毒性 (資料 12)	雌雄:0, 400, 1,200, 3,600 ppm 雄: 0, 27.2, 76.3, 256 雌: 0, 30.4, 90.5, 314	雄: 27.2 雌: 30.4	雄: 76.3 雌: 90.5	雄: ALP 増加、肝比重量増加、 小葉中心性肝細胞肥大 雌: ALP 増加
		雄: 0, 1.51, 6.00, 15.0 雌: 0, 1.80, 7.06, 18.0			
	二世世代 繁殖毒性 (資料 26)	0, 25, 75, 200 P 雄: 0, 24.1, 72.2, 191 P 雌: 0, 24.3, 72.9, 194 F ₁ 雄: 0, 23.9, 72.1, 192 F ₁ 雌: 0, 24.1, 72.2, 193	親動物: P 雄: 24.1 P 雌: 24.3 F ₁ 雄: 23.9 F ₁ 雌: 24.1 児動物: P 雄: 72.2 P 雌: 72.9 F ₁ 雄: 72.1 F ₁ 雌: 72.2	親動物: P 雄: 72.2 P 雌: 72.9 F ₁ 雄: 72.1 F ₁ 雌: 72.2 児動物: P 雄: 191 P 雌: 194 F ₁ 雄: 192 F ₁ 雌: 193	親動物 雌雄: ALP 増加、肝比重量増 加、着床数減少(F ₁ 雌)、 産児数減少(F ₁ 雌) 等 児動物 雌雄: 低体重、体重増加抑制
発生毒性 (資料 27)	0, 50, 150, 400 (妊娠 6~19 日投与)	母動物: 150 胎児: 400	母動物: 400 胎児: -	母動物: 体重増加抑制及び摂餌量 減少 催奇形性は認められなかった。	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90日間 反復経口 投与毒性 (資料13)	雌雄：0、10、50、 250、750 ppm 雄：0、2、11、58、174 雌：0、3、15、67、211	雄：2 雌：15	雄：11 雌：67	雄：肝絶対及び比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大、 T.Chol 減少 雌：肝絶対及び比重量増加、び 漫性肝細胞肥大、T.Chol 減 少
	18か月 間 発がん性 (資料25)	雌：0、20、50、200 ppm 雄：0、20、50、250 ppm 雄：0、3.5、9.1、36.0 雌：0、4.9、12.6、61.5	雄：3.5 雌：4.9	雄：9.1 雌：12.6	雄：肝絶対及び比重量増加、肝細 胞脂肪化(大滴性) 雌：体重増加抑制 発がん性は認められなかった。
ウサギ	発生毒性 (資料28)	0.5、15、25 ²⁾ (妊娠6～28日投与)	母動物：25 胎児：25	母動物：- 胎児：-	検体投与の影響は認められなか った。 催奇形性は認められなかった。
イヌ	90日間 反復経口 投与毒性 (資料14)	雌雄：0、15、90、180	雄：15 雌：90	雄：90 雌：180	雄：ALP 増加、肝絶対重量増加、 小葉中心性肝細胞好酸性変 化 雌：嘔吐、体重増加抑制及び摂餌 量減少、ALP 増加、TP 減少、 小葉中心性肝細胞好酸性変 化
	1年間 反復経口 投与毒性 (資料16)	雌雄：0、10、30、150	雄：30 雌：30	雄：150 雌：150	雄：ALP 増加、Alb、TP 及び Ca 減少、肝絶対及び比重量増 加、小葉中心性/び漫性肝細 胞肥大、肝細胞好酸性変化 雌：体重増加抑制、ALP 増加、 Alb、TP 及び Ca 減少、肝 絶対及び比重量増加、小葉 中心性/び漫性肝細胞肥大、 肝細胞好酸性変化

—：最小毒性量又は無毒性量は設定できなかった。

／：該当なし

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。

2)：非妊娠ウサギを用いた予備試験①において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量減少並びに無/低排便等が認められたこと、妊娠ウサギを用いた予備試験②において、妊娠 6～28 日に投与した結果、20 mg/kg 体重/日投与群で検体投与による影響が認められなかったことから、最高用量が 25 mg/kg 体重/日と設定された。なお、50 mg/kg 体重/日投与群でみられた影響は単回投与によるものとは認められなかった。

<参考>

<EFSA (2018年) >

AOEL	0.035 mg/kg 体重/日
(AOEL 設定根拠試験)	反復経口投与毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90 日間及び 18 ヶ月
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(毒性所見)	体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞脂肪化
(安全係数)	100
(経口吸収率)	補正しない

Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance BAS 750 F
(mefentrifluconazole)

(URL : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5379>)

IV. 急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL)

メフェントリフルコナゾ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（表 10）に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 600 mg/kg 体重であり、ARfD のカットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL) は設定する必要がないと判断した。

AAOEL 設定の必要なし

表 10 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	急性参照用量設定に関連するエンドポイント*
急性毒性 ラット (資料 6)	雌：2,000	雌：－	雌：2,000	うずくまり、一般状態不良及び立毛
急性神経 ラット (資料 29)	0、200、600、2,000 mg/kg 体重	雄雌：600	雄雌：2,000	雌雄：協調性障害（不安定歩行）、自発運動量減少等

*：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<参考>

<EFSA (2018 年) >

AAOEL	0.15 mg/kg 体重
(AAOEL 設定根拠試験)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	経口
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(毒性所見)	母動物の体重増加抑制、胎児の胸骨分節癒合発生増加
(安全係数)	100
(経口吸収率)	補正しない

Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance BAS 750 F
(mefentrifluconazole)

(URL : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5379>)

V. 暴露量の推計

1. 経皮吸収試験

メフェントリフルコナゾールを含有する農薬製剤で実施した経皮吸収試験結果は提出されていない。

2. 圃場における農薬使用者暴露

メフェントリフルコナゾールを含有する農薬製剤で実施した圃場における農薬使用者暴露試験結果は提出されていない。

3. 暴露量の推計

メフェントリフルコナゾール 34.9%水和剤（ベランティーフロアブル）について、I. の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計した。推計に当たっては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」に準拠して、表 11 に示すパラメータ等を用いた。暴露量の推計結果を表 12 に示す。

表 11 暴露量の推計に用いたパラメータ等

製剤の形態（製剤/散布液）	製剤：液体／散布時：液体	
調製時の予測式	フロアブル等	
経皮吸収率	製剤	10%
	希釈液（8000 倍）	50%

VI. リスク評価結果

I. の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の推計暴露量は、防護装備として、薬剤調製時に不浸透性手袋、散布時に不浸透性手袋及び長袖・長ズボンの作業衣を着用する条件において、AOEL を下回っていた（表 12）。

表 12 ベランティーフロアブルの推計暴露量及びリスク評価結果

	作物名	使用方法等（投下量／使用時期／使用方法／有効成分の使用回数）	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備あり								備考	
					調製時		散布時			反復	急性	%		%
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	($\mu\text{g ai}$)	($\mu\text{g ai}$)	AOEL		AAOEL
1	りんご	8000 倍, 700 L/10a ／収穫 14 日前まで／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (手散布)	/	不浸透性手袋	長ズボン・長袖の作業衣	/	不浸透性手袋	26.2	133.7	74.9	-	/
1*	りんご	8000 倍, 700 L/10a ／収穫 14 日前まで／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (機械散布)	/	不浸透性手袋	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	20.5	89.3	58.7	-	/
2	なし	8000 倍, 700 L/10a ／収穫 14 日前まで／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (棚) (手散布)	/	不浸透性手袋	長ズボン・長袖の作業衣	/	不浸透性手袋	34.5	147.9	98.6	-	/
2*	なし	8000 倍, 700 L/10a ／収穫 14 日前まで／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (棚) (機械散布)	/	不浸透性手袋	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	27.4	171.5	78.4	-	/

	作物名	使用方法等（投下量／使用時期／使用方法／有効成分の使用回数）	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備あり								備考	
					調製時		散布時			反復	急性	%		%
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	(μg ai)	(μg ai)	AOEL		AAOEL
3	もも	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分 の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (手散布)	/	/	長ズボン・長 袖の作 業衣	/	/	21.3	265.9	60.8	-	/
3*	もも	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分 の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (機械散 布)	/	/	長ズボン・長 袖の作 業衣	/	/	14.5	154.1	41.4	-	/
4	ネクタリン	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分 の使用回数 2	8000	液剤_果樹 (立体) (手散布)	/	/	長ズボン・長 袖の作 業衣	/	/	14.2	265.9	40.5	-	/
4*	ネクタリン	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分 の使用回数 2	8000	液剤_果樹 (立体) (機械散 布)	/	/	/	/	/	24	383.6	68.7	-	/

	作物名	使用方法等（投下量／使用時期／使用方法／有効成分の使用回数）	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備あり								備考	
					調製時		散布時			反復	急性	%		%
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	($\mu\text{g ai}$)	($\mu\text{g ai}$)	AOEL		AAOEL
5	おうとう	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (手散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	21.3	265.9	60.8	-	/
5*	おうとう	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (機械散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	14.5	154.1	41.4	-	/
6	うめ	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (手散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	21.3	265.9	60.8	-	/
6*	うめ	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (立体) (機械散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	14.5	154.1	41.4	-	/

	作物名	使用方法等（投下量／使用時期／使用方法／有効成分の使用回数）	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備あり								備考	
					調製時		散布時			反復	急性	%		%
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	($\mu\text{g ai}$)	($\mu\text{g ai}$)	AOEL		AAOEL
7	ぶどう	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (棚) (手散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	不浸透性手袋	27.9	167.3	79.7	-	/
7*	ぶどう	8000 倍, 700 L/10a ／収穫前日まで ／散布／有効成分の使用回数 3	8000	液剤_果樹 (棚) (機械散布)	/	/	長ズボン・長袖の作業衣	/	/	28.4	236.3	81	-	/

1) : AOEL 占有率 = 反復暴露量 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体重/日) \div 1000 ($\mu\text{g/mg}$) \div AOEL (mg/kg 体重/日) \times 100

2) : AAOEL 占有率 = 急性暴露量 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体重) \div 1000 ($\mu\text{g/mg}$) \div AAOEL (mg/kg 体重) \times 100

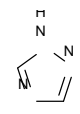
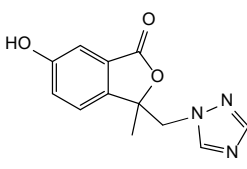
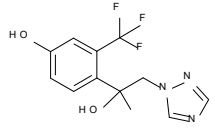
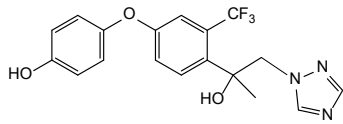
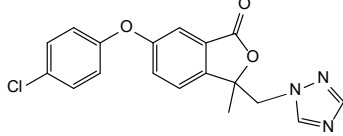
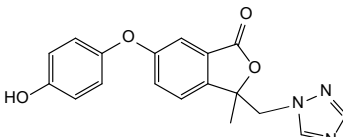
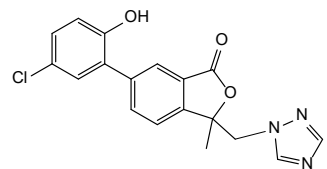
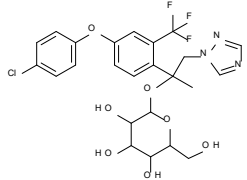
なお、体重当たり暴露量の計算には国民の平均体重 55.1 kg を用いている。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
1	2022	農薬評価書 メフェントリフルコナゾール 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciiis/attachedFile/download?retrievalId=kya20220824145&fileId=210	—
2	2015	¹⁴ C-BAS 750 F (14C-chlorophenyl and trifluoromethyl ring-U-14C labels): Study on Kinetics and Excretion in Wistar Rats after Single and Repeated Oral Administration GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
3	2016	¹⁴ C-BAS 750 F (triazole-3(5)-C14): Study on the Biokinetics in Rats GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
4	2016	Excretion and metabolism of ¹⁴ C-BAS 750 F (Reg.No. 5834378) after oral administration in rats GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
5	2014	¹⁴ C-BAS 750 F: Study on Plasma Kinetics in C57BL/6 J Rj mice GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
6	2013	BAS 750 F Acute oral toxicity study in rats (Including analytical report) GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
7	2013	BAS 750 F Acute dermal toxicity study in rats (Including analytical repor) GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
8	2014	BAS 750 F Acute inhalation toxicity study in Wistar rats - 4-hour dust exposure (head-nose only) GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
9	2013	BAS 750 F Acute dermal irritation / corrosion in rabbits GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
10	2013	BAS 750 F Acute eye irritation in rabbits GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
11	2013	BAS 750 F - Test for Skin Sensitization using the Guinea Pig Maximization Test (GPMT) (Including Analytical Report) GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
12	2015	BAS 750 F - Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats Administration via the diet GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
13	2015	90-day oral dietary toxicity study with BAS 750 F in C57BL/6JRj mice GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株
14	2015	BAS 750 F Repeated-dose 90-day oral toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) GLP、未公表	BASF シヤハ ^ン 株

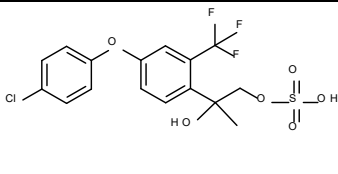
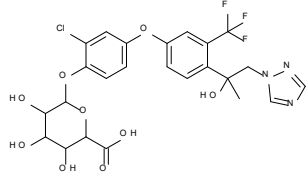
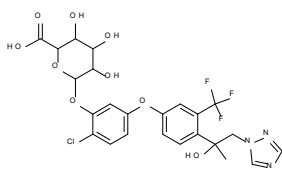
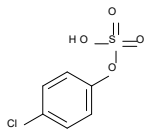
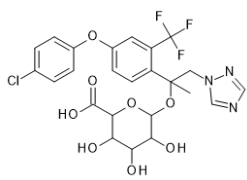
資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
15	2015	BAS 750 F Repeated dose 28-day dermal toxicity study in Wistar rats GLP、未公表	BASF シヤパン 株
16	2016	BAS 750 F Repeated-dose 12-month toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
17	2014	BAS 750 F - SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表	BASF シヤパン 株
18	2015	BAS 750 F - SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表	BASF シヤパン 株
19	2014	BAS 750 F - IN VITRO MICRONUCLEUS ASSAY IN V79 CELLS (CYTOKINESIS BLOCK METHOD) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
20	2015	BAS 750 F: Micronucleus Test In Human Lymphocytes In Vitro GLP、未公表	BASF シヤパン 株
21	2014	BAS 750 F - MICRONUCLEUS TEST IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE GLP、未公表	BASF シヤパン 株
22	2013	BAS 750 F: IN VITRO CELL MUTATION ASSAY AT THE THYMIDINE KINASE LOCUS (TK ^{+/-}) IN MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS GLP、未公表	BASF シヤパン 株
23	2015	BAS 750 F In vitro Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK ^{+/-}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells GLP、未公表	BASF シヤパン 株
24	2016	BAS 750 F - Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months (Including historical control data) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
25	2015	18-MONTH CARCINOGENICITY STUDY WITH BAS 750 F IN MALE AND FEMALE C57BL/6JRJ MICE (Including historical control data and analytical report) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
26	2015	BAS 750 F - Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet GLP、未公表	BASF シヤパン 株
27	2015	BAS 750 F - Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar Rats Oral Administration (Gavage) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
28	2015 (2016)	BAS 750 F - Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits - Oral Administration (Gavage) (Including Amendment No. 1) GLP、未公表	BASF シヤパン 株
29	2015	BAS 750 F - Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Administration by gavage GLP、未公表	BASF シヤパン 株

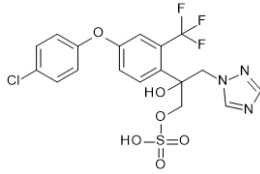
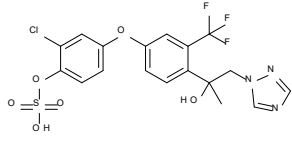
別紙1 主要代謝物略称

記号	化学名	構造式
F001	1,2,4-(1 <i>H</i>)-triazol	
F002	6-Hydroxy-3methyl-3-[(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)-2-benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one	
F003	4-[2-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenol	
F005	4-{4-[2-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenol	
F006	6-(4-Chlorophenoxy)-3-methyl-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one	
F007	6-(4-Hydroxyphenoxy)-3-methyl-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one	
F008	6-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-3-methyl-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one	
F009	(構造未決定の代謝物)	
F010	(構造未決定の代謝物)	
F011	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ylhexopyranoside	

F012	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(1 <i>H</i> ,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl 6-O-(carboxyacetyl)hexopyranoside	
F015	2-Chloro-4-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> ,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenol	
F016	2-Chloro-5-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> ,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenol	
F017	5-Chloro-2-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> ,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenol	
F018	(構造未決定の代謝物)	
F019	(構造未決定の代謝物)	
F020	(構造未決定の代謝物)	
F021	(構造未決定の代謝物)	
F022	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1,2-diol	
F023	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxypropyl (9 <i>Z</i> ,11 <i>E</i>)-octadeca-9,11-dienoate	
F024	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxypropyl (9 <i>Z</i>)-octadeca-9-enoate	
F025	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxypropyl hexadecanoate	

F026	(構造未決定の代謝物)	
F029	2-Amino-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propionic acid	
F030	(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid	
F031	2-Hydroxy-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid	
F034	gamma-glutamyl- <i>S</i> -(5-Chloro-6-hydroxy-2-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}cyclohexa-2,4-dien-1-yl)cysteinylglycine	
F035	5-Chloro-2-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenyl hexopyranosiduronic acid	
F038	(2 <i>R</i>)-2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxypropanoic acid	
F039	(2 <i>S</i>)-2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propane-1,2-diol	
F041	3-Chloro-6-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}cyclohexa-3,5-diene-1,2-diol	
F042	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxy-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid	

F043	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxypropyl hydrogen sulfate	
F044	2-Chloro-4-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenyl hexopyranosiduronic acid	
F045	2-Chloro-5-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenyl hexopyranosiduronic acid	
F049	(構造未決定の代謝物)	
F050	(構造未決定の代謝物)	
F052	(構造未決定の代謝物)	
F054	(構造未決定の代謝物)	
F055	(構造未決定の代謝物)	
F057	(構造未決定の代謝物)	
F058	4-Chlorophenyl hydrogen sulfate	
F059	(構造未決定の代謝物)	
F060/F098	(構造未決定の代謝物) (M750F098 は、M750F060 の塩素転移異性体を含む)	
F061	(構造未決定の代謝物)	
F062	(構造未決定の代謝物)	
F063	(構造未決定の代謝物)	
F064	(構造未決定の代謝物)	
F065	(構造未決定の代謝物)	
F066	(構造未決定の代謝物)	
F067	(構造未決定の代謝物)	
F068	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl hexopyranosiduronic acid	

F069	(構造未決定の代謝物)	
F071	(構造未決定の代謝物)	
F072	2-[4-(4-Chlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxy 3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl hydrogen sulfate	
F073	2-Chloro-4-{4-[2-hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-yl]-3-(trifluoromethyl)phenoxy}phenyl hydrogen sulfate	
F075	(構造未決定の代謝物)	
F076	(構造未決定の代謝物)	
F078	(構造未決定の代謝物)	
F079	(構造未決定の代謝物)	
F081	(構造未決定の代謝物)	
F082	(構造未決定の代謝物)	
F083	(構造未決定の代謝物)	
F084	(構造未決定の代謝物)	
F085	(構造未決定の代謝物)	
F087	(構造未決定の代謝物)	
F089	(構造未決定の代謝物)	
F091	(構造未決定の代謝物)	
F099	(構造未決定の代謝物)	
F100	(構造未決定の代謝物)	
F104	(構造未決定の代謝物)	
F105	(構造未決定の代謝物)	
F108	(構造未決定の代謝物)	
F110	(構造未決定の代謝物)	

別紙2 用語及び略語

ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ARfD	Acute Reference Dose	急性参照用量
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Chol	cholesterol	コレステロール
Glob	globulin	グロブリン
GLP	good laboratory practice	優良試験所規範
Glu	glucose	グルコース (血糖)
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	haematocrit	ヘマトクリット値
LC ₅₀	median lethal concentration	半数致死濃度
LD ₅₀	median lethal dose	半数致死量
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level	最小毒性量
LOEL	Lowest-Observed-Effect Level	最小作用量
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level	無毒性量
PLT	platelet count	血小板数
RBC	red blood cell	赤血球数
ppm	parts per million	百万分の1(10 ⁻⁶)
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
T.Bil	total bilirubin	総ビリルビン
T.Chol	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセリド
TP	total protein	総蛋白質