

1

（案）

農薬評価書

シメコナゾール （第 5 版）

2015 年 12 月 16 日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	11
1. 用途	11
2. 有効成分の一般名	11
3. 化学名	11
4. 分子式	11
5. 分子量	11
6. 構造式	11
7. 開発の経緯	11
II. 安全性に係る試験の概要	13
1. 動物体内運命試験	13
(1) ラット	13
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	18
(3) マウス	18
2. 植物体内運命試験	20
(1) 水稻①	20
(2) 水稻②	20
(3) りんご	21
(4) だいず	21
3. 土壌中運命試験	22
(1) 好氣的土壌中運命試験	22
(2) 湛水土壌中運命試験①	23
(3) 湛水土壌中運命試験②	24
(4) 土壌溶脱試験	24
(5) 土壌吸着試験	24
4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験①	24
(2) 加水分解試験②	25
(3) 水中光分解試験	25
5. 土壌残留試験	25

1	6. 作物等残留試験	26
2	(1) 作物残留試験（国内）	26
3	(2) 作物残留試験（海外）	26
4	(3) 魚介類における最大推定残留値	26
5	(4) 推定摂取量	26
6	7. 一般薬理試験	27
7	8. 急性毒性試験	28
8	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
9	10. 亜急性毒性試験	31
10	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	31
11	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	32
12	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	33
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
14	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	33
15	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
16	(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）	35
17	12. 生殖発生毒性試験	37
18	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	37
19	(2) 発生毒性試験（ラット）	38
20	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	39
21	13. 遺伝毒性試験	39
22	14. その他の試験	42
23	(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	42
24	(2) 分娩異常発現機序検討試験	43
25	(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	43
26		
27	Ⅲ. 食品健康影響評価	46
28		
29	・ 別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	51
30	・ 別紙 2：検査値等略称	54
31	・ 別紙 3：作物残留試験成績	56
32	・ 別紙 4：推定摂取量	64
33	・ 参照	65
34		
35		

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

2001年 10月 12日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 2月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0205002 号）
2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照 2、3）
2007年 2月 8日 第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 5月 28日 第 4 回農薬専門調査会確認評価第三部会
2007年 6月 1日 農林水産省から厚生労働省へ残留基準値設定依頼（魚介類）
2007年 6月 5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追加要請（厚生労働省発食安第 0605002 号）、関係書類の接受（参照 4、5）
2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 6月 20日 第 20 回農薬専門調査会幹事会
2007年 6月 28日 第 196 回食品安全委員会（報告）
2007年 6月 28日 から 7月 27 日まで 国民からの意見・情報の募集
2007年 8月 21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
2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 6）
2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照 7）

3

4 ー第 2 版関係ー

2008年 9月 3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（適用拡大：かぼちゃ及びうめ）
2008年 10月 7日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1007003 号）、関係書類の接受（参照 8、9）
2008年 10月 9日 第 257 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 12月 9日 第 46 回農薬専門調査会幹事会
2009年 3月 10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
2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 10）
2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照 11）

5

6 ー第 3 版関係ー

2011 年 2 月 7 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（適用拡大：こんにゃく、ごぼう、
ほうれんそう）

2011 年 3 月 22 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評
価について要請（厚生労働省発食安 0322 第 6 号）、
関係書類の接受（参照 12～15）

2011 年 4 月 28 日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）

2012 年 1 月 5 日 追加資料受理（参照 16）

2012 年 1 月 13 日 第 79 回農薬専門調査会幹事会

2012 年 2 月 7 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

2012 年 2 月 9 日 第 418 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 17）

2013 年 3 月 12 日 残留農薬基準告示（参照 21）

1 ー第 4 版関係ー

2012 年 4 月 16 日 インポートトレランス申請（とうがらし）

2012 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評
価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 4 号）

2012 年 7 月 18 日 関係書類の接受（参照 18～20）

2012 年 7 月 23 日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）

2012 年 11 月 12 日 第 453 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 22）

2013 年 8 月 6 日 残留農薬基準告示（参照 23）

2 ー第 5 版関係ー

2015 年 8 月 24 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（適用拡大：キャベツ等）

2015 年 10 月 9 日 厚生労働大臣から残留基準値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 1009 第 3 号）

2015 年 10 月 13 日 関係書類の接受（参照 25～27）

2015 年 10 月 20 日 第 581 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年 11 月 12 日 第 49 回農薬専門調査会評価第四部会

2015 年 12 月 16 日 第 130 回農薬専門調査会幹事会

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
* : 2007 年 2 月 1 日から	* : 2009 年 7 月 9 日から	* : 2011 年 1 月 13 日から
** : 2007 年 4 月 1 日から		

2

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

3

4 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 3 月 31 日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

*：2007 年 4 月 11 日から

**：2007 年 4 月 25 日から

***：2007 年 6 月 30 日まで

****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林 真（座長代理）	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一*	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

*：2009 年 1 月 19 日まで

1

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明

赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）
納屋聖人（座長代理）
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）
赤池昭紀（座長代理）
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）*
松本清司（座長代理）
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）
長野嘉介（座長代理）
井上 薫**

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳

本多一郎
森田 健
山手丈至

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

1

2 <第 49 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

豊田武士

3

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」（CAS No.149508-90-7）について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（キャベツ等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、植物体内運命（水稻、りんご等）、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、シメコナゾール投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率の低下及び児動物の腎盂拡張が認められた。追加で実施された「胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）」等の結果、腎盂拡張については、妊娠（胎生）後期に発現することが知られているレニン/アンギオテンシン系に及ぼす影響に起因する可能性が示唆された。また、発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシメコナゾール（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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

シメ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 2 世代繁殖試験の 9.00 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.09 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

【納屋専門委員より】

今年 10 月に開催された急性参照用量の国際シンポジウムで演者の Dr. Solecki が説明されたように、2 世代繁殖試験は混餌投与であり、また児動物で観察された腎盂拡張は反復投与による影響が大きいと推察しますが、この所見が単回投与の影響と判断された部会での根拠をご教示ください。

【事務局より】

腎盂拡張発現機序検討試験〔評価書 14.(3)〕の③胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）として妊娠 0～20 日に投与した試験で腎盂拡張の誘発が示唆されていること、本剤はレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害が示唆されており、2 世代繁殖試験〔評価書 12.(1)〕で認められた腎盂拡張は、レニン/アンギオテンシン系に影響を及ぼす薬剤を妊娠後期に投与した場合に認められることが知られていることから、この影響である可能性が考えられるとされ、ARfD のエンドポイントとされました。

1

2

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：シメコナゾール

英名：simeconazole（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-
3-(トリメチルシリル)プロパン-2-オール

英名：(*RS*)-2-(4-fluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-
3-(trimethylsilyl)propan-2-ol

CAS (No.149508-90-7)

和名：α-(4-フルオロフェニル)-α-[(トリメチルシリル)
メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：α-(4-fluorophenyl)-α-[(trimethylsilyl)
methyl]-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

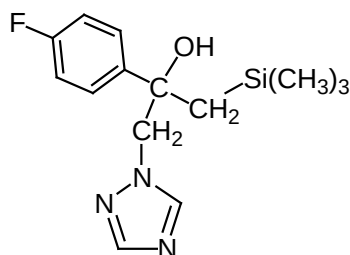
4. 分子式

$C_{14}H_{20}FN_3OSi$

5. 分子量

293.41

6. 構造式



原体中組成 $R:S=1:1$

7. 開発の経緯

シメコナゾールは、三共アグロ株式会社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は、菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合

1 成の阻害であり、ラノステロールの C14 位脱メチル化を阻害する。我が国
2 ではおうとう、りんご、だいず等に農薬登録されている。諸外国では韓国に
3 おいてきゅうり、ぶどう等に農薬登録されている。今回、農薬取締法に基づ
4 く農薬登録申請（適用拡大：キャベツ等）がなされている。

5

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～4〕は、シメコナゾールのトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]シメコナゾール」という。）、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]シメコナゾール」という。）及び代謝物 B 又は D のトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]代謝物 B 又は D」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）からシメコナゾールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在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

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[tri- ^{14}C]シメコナゾールを 5 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は 70 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5		70	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	8	1	4	2
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	1.14	0.58	10.4	8.08
$T_{1/2}$ (hr)	48	26	86	16
AUC_{0-168} (hr · $\mu\text{g/g}$)	102	39.7	1,100	418

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b.〕より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で少なくとも 83.5%、雌で少なくとも 74.2%であった。（参照 3）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[tri- ^{14}C]シメコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（14 日間、雌雄各 5 匹）し体内分布試験が実施された。また、排泄試験〔1. (1)④a.〕

の[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与したラットの投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

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。

残留放射能濃度は、T_{max} 付近では、いずれの投与群においても肝臓、副腎及び腎臓等で高かった。投与 168 時間後では肝臓及び腎臓等に比較的高い濃度の残留放射能が認められたが、いずれの組織も時間経過とともに減少しており、蓄積性はなかった。（参照 3、13、15）

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	投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 168 時間後
[tri- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	単回 経口	5	雄	肝臓(12.6)、副腎(3.15)、腎臓(1.44)、肺(1.37)、血漿(1.30)	肝臓(1.63)、腎臓(1.47)、血液(0.40)
			雌	肝臓(11.4)、腹腔内脂肪(9.83)、皮下脂肪(7.89)、副腎(6.28)、腎臓(2.89)、卵巣(2.21)、肺(2.06)、甲状腺(1.53)、脳下垂体(1.23)、心臓(1.15)、子宮(1.07)、脳(1.01)、脾臓(0.85)、胸腺(0.83)、筋肉(0.75)、血漿(0.68)	腎臓(0.78)、肺(0.41)、肝臓(0.25)、血液(0.15)
		70	雄	肝臓(107)、腹腔内脂肪(80.1)、皮下脂肪(67.6)、副腎(45.4)、腎臓(27.2)、肺(25.2)、甲状腺(21.0)、脳下垂体(20.5)、心臓(17.8)、精囊(15.1)、脾臓(14.0)、血漿(13.0)	肝臓(17.4)、腎臓(17.0)、血液(4.42)
			雌	腹腔内脂肪(153)、皮下脂肪(110)、肝臓(94.0)、副腎(75.4)、卵巣(38.7)、腎臓(37.7)、脳下垂体(27.8)、肺(27.5)、甲状腺(25.5)、心臓(24.8)、脳(23.9)、胸腺(19.4)、骨(16.9)、脾臓(16.8)、子宮(15.7)、筋肉(15.1)、血漿(9.51)	腎臓(7.52)、肝臓(3.27)、血液(1.45)
	反復	5	雄		肝臓(10.8)、腎臓

	経口				(8.23)、血液(5.19)、 脾臓(1.85)、血漿 (1.66)
			雌		腎臓(4.01)、肺(3.36)、 血液(1.42)、肝臓 (0.826)、脾臓(0.601)、 血漿(0.393)
[phe- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	単回 経口	5	雄		肝臓(2.00)、腎臓 (1.90)、血液(0.47)、 肺(0.32)、脾臓(0.16)、 血漿(0.08)
			雌		腎臓(0.95)、肺(0.48)、 肝臓(0.27)、血液 (0.16)、脾臓(0.06)、 血漿(0.03)

* : 雄では投与 6 時間後、雌では投与 2 時間後

/ : 実施せず。

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (1)④a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]におけるラットの尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (1)②]におけるラットの血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物は表 3 に、反復経口投与群における尿及び糞中代謝物は表 4 にそれぞれ示されている。

ラットの尿及び糞中における代謝物の種類には投与量による顕著な差はみられなかったが、各代謝物の生成量に大きな性差が認められた永田専門委員修文。いずれの標識体投与群においても、尿中の主要代謝物は、雄では代謝物 I、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であった。糞中では、尿中で検出された代謝物がいずれも少量検出された。糞中に未変化のシメコナゾールは検出されなかった。

血漿中の主要代謝物は、雄では代謝物 E 及び F、雌では未変化のシメコナゾール及び代謝物 D の硫酸抱合体であったがいずれも 1%TAR 未満であった。

肝臓中の主要代謝物は、雄では代謝物 E、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であった。ほかに尿及び糞中と同様の代謝物が少量検出された。

胆汁中の主要代謝物は、雄では代謝物 D のグルクロン酸抱合体、雌では代謝物 D のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。

シメコナゾールはラット体内で代謝物 D へと酸化され、代謝物 D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、一方では永田専門委員修文さらに代

謝物 E や I へ酸化されると考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、代謝物 B へ容易に分解することが認められており、消化管内において親化合物の一部が代謝物 B へ変化し、続いて代謝物 F へと代謝され、代謝物 G へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受ける経路が示された。（参照 3、13、15）

表 3 単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	代謝物
[tri- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	5	尿 ¹⁾	雄	I(16.8)、H(8.54)、E(7.74)、J(7.17)、 F+G(4.38)、D のグルクロン酸抱合体(2.05)、 D の硫酸抱合体(1.00)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)、I(4.81)、D(4.71)、 J(1.84)、E(1.79)、F+G(1.26)
		糞 ¹⁾	雄	E(10.2)、F のグルクロン酸抱合体(3.55)、 D(2.51)、H(1.90)、D の硫酸抱合体(1.65)、 F+G(1.53)
			雌	D の硫酸抱合体(31.6)、E(2.33)、D(1.67)
		肝臓 ²⁾	雄	E(2.29)
			雌	D の硫酸抱合体(3.68)
		胆汁 ³⁾	雄	D のグルクロン酸抱合体(56.5)、D+ E (11.5)、 F のグルクロン酸抱合体(1.34)
			雌	D のグルクロン酸抱合体(35.6)、D の硫酸抱 合体(16.6)、D+E(2.51)
	70 ⁴⁾	尿	雄	I(12.9)、E(12.3)、J(7.84)、H(7.80)、 F+G(5.07)、D のグルクロン酸抱合体(2.24)、 D(1.73)、D の硫酸抱合体(1.09)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)、I(5.45)、D(2.92)、 J(1.83)、F+G(1.80)、H(1.45)
		糞	雄	D の硫酸抱合体(8.23)、E(5.62)、D(5.01)、F のグルクロン酸抱合体(1.99)、F+G(1.34)、 H(1.19)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)
[phe- ¹⁴ C] シメコ ナゾール	5 ¹⁾	尿	雄	I(21.6)、H(10.5)、E(8.96)、F+G(5.10)、D のグルクロン酸抱合体(3.32)、D の硫酸抱合 体(1.57)
			雌	D の硫酸抱合体(38.4)、I(5.91)、D のグルク ロン酸抱合体(2.11)、F+G(1.17)
		糞	雄	E(8.44)、F のグルクロン酸抱合体(4.30)、 D(2.09)、D の硫酸抱合体(1.10)、H(1.99)
			雌	D の硫酸抱合体(26.6)、E(1.08)

- 1) : 投与後 48 時間
 2) : 雄で投与 6 時間後、雌で投与 2 時間後
 3) : 投与後 24 時間
 4) : 雄で投与後 72 時間、雌で 48 時間

表 4 [tri-¹⁴C]シメコナゾールの反復経口投与群における
尿及び糞中代謝物（%TRR¹⁾）

試料	性別	第 2 回投与後 24 時間	第 7 回投与後 24 時間
尿	雄	I(24.0)、H(10.7)、F+G(8.61)、J(4.59)、D のグルクロン酸抱合体(3.53)、D(1.90)、E(1.64)	I(28.8)、H(8.49)、F+G(7.60)、E(6.33)、J(5.77)、D のグルクロン酸抱合体(2.42)
	雌	D の硫酸抱合体(32.2)、I(6.85)、E(3.78)、J(1.69)、D のグルクロン酸抱合体(1.52)、F+G(1.15)	D の硫酸抱合体(35.8)、I(7.39)、E(2.96)、D のグルクロン酸抱合体(3.55)、J(1.88)、D(1.27)、F+G(1.21)
糞	雄	D(6.51)、F のグルクロン酸抱合体(4.16)、H(3.03)、F+G(1.68)、D の硫酸抱合体(1.42)、E(1.08)	F のグルクロン酸抱合体(3.53)、H(2.71)、I(2.18)、D(2.05)、D の硫酸抱合体(1.62)、F+G(1.57)、E(1.06)
	雌	D の硫酸抱合体(46.9)、D(1.66)	D の硫酸抱合体(40.4)、D(1.10)

¹⁾ : 尿及び糞は 24 時間毎に採取し、採取日の尿及び糞中排泄量に対する割合で示されている。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾール若しくは [phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与又は[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で反復経口投与（14 日間）し、排泄試験が実施された。

単回経口投与群では、投与後 72 時間で大部分（82.6～94.4%TAR）が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄量は 49.9～57%TAR、糞中排泄量は 27.9～41.9%TAR であった。また、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回投与して実施された予備試験において投与後 24 時間で呼気中への排泄はほとんど認められなかった。

反復経口投与群では、投与期間中は尿及び糞中に一定の割合で排泄されており、投与終了後は経時的に減少した。最終投与後 168 時間の累積尿中排泄量は 50.2～64.4%TAR、糞中排泄量は 30.8～47.6%TAR であった。（参照 3、13、15）

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実

施された。

投与後 24 時間で雄では 70.7%TAR が、雌では 57.3%TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9%TAR、雌で 13.9%TAR であり、糞中へは雄で 0.1%TAR 未満、雌で 0.3%TAR とほとんど排泄されなかった。雌雄とも主に胆汁中へ排泄されると考えられた。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] と比較すると、強い腸肝循環の存在が推定された。

永田専門委員修文、事務局修文（参照 3）

（２）ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾール、[tri-¹⁴C]代謝物 B 又は[tri-¹⁴C]代謝物 D を雄ラットの肝 9,000 g 上清に NADPH とともに加えて反応させ、代謝物を精査した。また、[tri-¹⁴C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応させ、生成する代謝物の精査を行った。

ラット肝 9,000 g 上清を用いた代謝試験では、NADPH 依存的な酸化的代謝によって、代謝物 D、E、F、G、H 及び I が生じた。代謝物 D が反応の最も早い時期に生じたことから、ラットの体内に取り込まれたシメコナゾールは、酸化により代謝物 D に代謝された後、酸化又は抱合化を受けると推定された。

代謝物 D の *in vitro* 代謝試験において、生成する代謝物はシメコナゾールの場合と同様であり、シメコナゾールの代謝が代謝物 D を経由していることが考えられた。（参照 3）

（３）マウス

① 吸収

ICR マウス（雌雄各 6 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

雌雄とも投与 2 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに消失した。（参照 3）

表 5 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5	
性別	雄	雌
T _{max} (hr)	2	2
C _{max} (μg/g)	1.28	1.70
T _{1/2} (hr)	13	9
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g)	114	84.3

② 分布

ICR マウス（雌雄各 3 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 及び 13 時間後に、雌では投与 2 及び 9 時間後に、組織及び臓器中の放射能濃度が測定された。また、排泄試験[1. (3)④]のマウスを用いて、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

投与 2 時間後の放射能濃度は、胃腸管、肝臓及び腹腔内脂肪で比較的高かった。雄では投与 13 時間後、雌では投与 9 時間後に、盲腸を除く全ての組織で速やかな放射能の消失が認められた。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中の残留放射能濃度が最も高かった（雄で 0.487 µg/g、雌で 0.518 µg/g）。（参照 3）

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (3)④]に用いたマウスの尿及び糞並びに体内分布試験[1. (3)②]に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓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。

尿及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

雌雄マウスの血漿中の主な代謝物は代謝物 E で、血漿中放射能の 26.7～38.0%検出され、未変化のシメコナゾールが 21.1～24.1%認められた。そのほかに代謝物 D、D のグルクロン酸抱合体、H 及び J が認められた。

雌雄マウスの肝臓及び腎臓中においても未変化のシメコナゾールのほか代謝物 E が検出されたが、いずれも僅か（肝臓中で 3.63～3.65%TAR 及び 4.02～4.40%TAR、腎臓中で 0.26～0.32%TAR 及び 0.28～0.31%TAR）であった。

雌雄マウスの胆汁中の主な代謝物は代謝物 D のグルクロン酸抱合体で、胆汁中放射能の 89.6～92.0%を占め、代謝物 E、H、J 及び未変化のシメコナゾールが認められたほか、雌では代謝物 D も認められた。

マウスにおける主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。（参照 3）

表 6 尿及び糞中の代謝物（%TAR）

試料	性別	シメコナゾール	代謝物
尿	雄	0.63	D のグルクロン酸抱合体(20.7)、I(17.9)、E(6.79)、J(3.08)、H(2.81)、F のグルクロン酸抱合体(1.12)、D(1.92)
	雌	ND	D のグルクロン酸抱合体(21.5)、I(15.2)、E(11.5)、J(3.11)、H(2.83)
糞	雄	1.22	D(7.67)、E(3.85)、F のグルクロン酸抱合体(3.56)、F+G(1.03)
	雌	1.07	D(5.41)、F のグルクロン酸抱合体(3.67)、E(2.40)、I(1.55)、

			F+G(1.39)
--	--	--	-----------

ND：検出限界以下

④ 排泄

ICR マウス（雌雄各 5 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄量は 61.4～63.3%TAR、糞中排泄量は 24.3～28.7%TAR であった。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

（1）水稻①

水稻（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で田面水に処理し、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では処理 15、30 及び 120 日後（収穫期）、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では処理 120 日後に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、各処理区とも処理 3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 120 日後に土壌が採取された。

処理 30 日後の茎葉部における放射能は、7.1～13.9%TAR であった。

処理 120 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 31.3～38.0%TRR（1.39～2.75 mg/kg）及び 15.9～19.5%TRR（0.74～1.20 mg/kg）検出された。玄米中では、未変化のシメコナゾールが 6.1～9.7%TRR 検出されたほか、代謝物 K 及び L がそれぞれ 39.7～49.2%TRR（0.08～0.13 mg/kg）及び 36.5～39.7%TRR（0.08～0.09 mg/kg）検出された。もみ殻中の放射能には多数の成分が認められ、代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 25.2～29.7%TRR（0.17～0.19 mg/kg）及び 24.3～31.2%TRR（0.12～0.17 mg/kg）検出された。

いずれの標識体処理区においても、田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 15 日後では 1.0%TAR 以下まで減少した。（参照 3、13）

（2）水稻②

水稻（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 560 g ai/ha の用量で田面水に処理し、処理 15、30 及び 98 日後（収穫期）に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、処理 0、3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 98 日後に土壌が採取された。

稲体における放射能は、処理 30 日後の茎葉部で 6.4～8.5%TAR であった。処理 98 日後の稲わら中の放射能は 8.5～12.5%TAR であったが、玄米及びもみ殻では 0.6%TAR 以下であった。

処理 98 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 21.2～24.8%TRR（1.0～1.6 mg/kg）及び 21.6～23.5%TRR（1.1～1.5 mg/kg）検出された。精米では代謝物 L が 13.2～14.2%TRR（0.034～0.044 mg/kg）、糠では代謝物 K 及び L がそれぞれ 22.9～24.8%TRR（0.430～0.718 mg/kg）及び 32.9～41.3%TRR（0.776～0.954 mg/kg）検出された。もみ殻中では代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 17.7～26.9%TRR（0.220～0.269 mg/kg）及び 22.1～28.7%TRR（0.181～0.437 mg/kg）検出された。

田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 30 日後では 1.1%TRR 以下まで減少した。（参照 13、16）

（３）りんご

りんご（品種：ふじ）の果実及び葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 6 µg/cm²（600 g ai/ha に相当）の用量で塗布し、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 45 日後（収穫期）、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 45 日後に処理果実及び葉が採取され、植物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、果実及び葉からの放射能の消失は速やかで、処理 45 日後に果実で 15.8～18.0%TRR、葉で 15.7～18.2%TRR であった。

処理 45 日後の果実（表面洗液、果皮及び果肉の合計）では、未変化のシメコナゾールが 35.8～38.4%TRR（0.017～0.023 mg/kg）検出された。10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）及び F がそれぞれ 14.2～21.4%TRR（0.008～0.010 mg/kg）及び 9.8～10.0%TRR（0.005～0.006 mg/kg）認められた。

処理 45 日後の葉（表面洗液を含む）では、未変化のシメコナゾールが 52.9～59.9%TRR（2.26～2.62 mg/kg）検出され、主な代謝物として代謝物 D の糖抱合体（モノグルコシド）が 21.8～23.5%TRR（0.83～1.15 mg/kg）認められた。

また、りんご（品種：ふじ）の葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 6 µg/cm²（600 g ai/ha に相当）の用量で塗布し、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、処理 3、7、14 及び 28 日後に未処理葉、処理 28 日後に未処理果実が採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から未処理葉又は果実への移行は認められなかった。（参照 3、13）

（４）だいず

だいず（品種：タマホマレ）のさや及び葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾール又

は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 3.2 μg/cm² (160 g ai/ha の 2 回散布に相当) の用量で塗布し、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 37 日後（収穫期）に処理したさや及び葉、37 日後に根、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後に処理したさや及び葉、37 日後に根が採取され、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は処理 37 日後にさや全体で 39.3～48.2%TRR 認められた。さや表面に付着している放射能は経時的にさや内部に取り込まれ、処理 37 日後にはさや表面洗液で 1.7～4.3%TRR (0.029～0.062 mg/kg) であったのに対し、さや内部で 87.4～89.7%TRR (1.26～1.29 mg/kg)、豆で 6.0～10.8%TRR (0.103～0.198 mg/kg) であった。処理 37 日後に葉全体で 27.7～29.9%TRR 認められ、葉の表面洗液で 2.4～5.3%TRR (0.054～0.135 mg/kg) であった。また、処理 37 日後の根では最大 0.09%TRR が検出された。さや及び葉のいずれにおいても、標識位置による消失、移行性に大きな差は認められなかった。

処理 37 日後における未変化のシメコナゾールは、さや（表面洗液を含む）及び豆でそれぞれ 15.3～19.9%TRR (0.233～0.302 mg/kg) 及び 2.4～3.6%TRR (0.041～0.065 mg/kg) であった。主要代謝物として代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）が、さや（表面洗液を含む）で 23.7～29.2%TRR (0.343～0.417 mg/kg)、豆で 1.9～2.1%TRR (0.032～0.038 mg/kg) 検出された。そのほかに代謝物 D、K 及び L が少量認められた。

処理 37 日後の葉中（表面洗液を含む）では、未変化のシメコナゾールは 4.0～9.1%TRR (0.100～0.257 mg/kg) であり、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）が 67.5～72.6%TRR (1.53～1.74 mg/kg) 検出された。

また、だいず（品種：タマホマレ）の葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 3.2 μg/cm² (160 g ai/ha の 2 回散布に相当) の用量で塗布し、処理 0、3、7 及び 14 日後に処理葉、処理 3、7 及び 14 日後に未処理葉、処理 14 日後に未処理未成熟さやが採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から未処理葉又はさやへの移行は認められなかった。（参照 3、13）

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的土壤中運命試験

埴壤土（岩手）及び軽埴土（石川）の水分含量を最大容水量の 60%に調整し 25℃の暗条件下で 19 日間プレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 3 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗所で揮発性有機物質及び CO₂を捕集しながら最長 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。両土壤における ¹⁴CO₂の発生量は少

なく、処理 120 日後で 0.23～0.80%**TAR** であった。非抽出放射能は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後で 38.2～52.9%**TAR** であった。主要分解物は分解物 B、C 及び J で、岩手土壌では処理 120 日後に最高値として分解物 B が 19.5%**TAR**、分解物 C が 2.00%**TAR**、分解物 J が 4.58%**TAR** 検出された。石川土壌では処理 120 日後に分解物 J が 27.7%**TAR** と最高値を示したが、分解物 B は処理 7 日後、分解物 C は処理 15 日後にそれぞれ最高値 73.2 及び 3.12%**TAR** を示した後漸減した。シメコナゾールの推定半減期は、岩手土壌で 59 日、石川土壌で 3.5 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも *R* 体及び *S* 体の存在比はおおよそ 1:1 であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。（参照 3）

（2）湛水土壌中運命試験①

埴壤土（岩手）を湛水し 25℃の暗所で 10 日間以上プレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土又は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 1.3 mg/kg 乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を 1 cm とし、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌土壌に湛水（1 cm）し、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土で添加する湛水土壌中運命試験も実施された。なお、試験期間中は揮発性有機物質及び CO₂が捕集された。

非滅菌土壌において、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区の ¹⁴CO₂の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.01%**TAR** と少なかった。[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区の ¹⁴CO₂の発生量は緩やかに増加し、処理 360 日後には 23.0%**TAR** に達した。いずれの標識体処理においても表面水及び土壌の抽出放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 60 日後に最高値として 36%**TAR** 以上検出され、少量の分解物として分解物 C が 180 日後に 2.22%**TAR** 検出された。ほかに[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理では分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 13.1%**TAR** 検出された。

滅菌土壌では分解物 J は検出されず、分解物 B が処理 120 日後に最大 25.6%**TAR**、分解物 C が少量（0.67%**TAR**）検出された。

シメコナゾールの湛水土壌における推定半減期は、非滅菌土壌の [tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区で 19 日、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区で 20 日、滅菌土壌で 93 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも *R* 体及び *S* 体の存在比はおおよそ 1:1 であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。（参照 3）

（３）湛水土壌中運命試験②

軽埴土（石川）を湛水し 25℃の暗所で 7 日間ブレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を 1 cm とし、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。

¹⁴CO₂の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.56%TAR と少なかった。表面水及び土壌の抽出性放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 15 日後に最高値として 21.9%TAR 検出され、その後は量的に大きな変動は認められなかった。ほかに分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.49%TAR 検出され、分解物 C が少量（0.8%TAR 以下）検出された。

シメコナゾールの湛水土壌中における推定半減期は 122 日であった。（参照 3）

（４）土壌溶脱試験

埴壤土（滋賀、岩手及び岡山）及び軽埴土（石川）を用いて、[tri-¹⁴C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌カラムの表層に処理し、2 日間で約 400 mL の蒸留水を流下させる土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌においても、放射能は土壌表層のみで検出され、溶出液及び土壌下層では検出されなかった。土壌表層には未変化のシメコナゾールが 76.2～92.5%TAR、分解物 B が 0.6～11.1%TAR 検出され、シメコナゾールの下方移行性は低いと考えられた。（参照 3）

（５）土壌吸着試験

軽埴土（石川及び茨城）、微砂質埴壤土（茨城）及び砂質埴壤土（愛知）を用いて土壌吸着試験が実施された。

シメコナゾールの土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.19～28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 219～2,330 であり、土壌吸着性が高いことが認められた。（参照 3）

4. 水中運命試験

（１）加水分解試験①

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを pH 4.0 の滅菌緩衝液（酢酸）に 0.97 mg/L の濃度で添加し、25±1℃の暗所で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

シメコナゾールの分解は速やかで、処理 30 日後の残存率は 48.8%TAR（0.47 mg/L）であった。分解物として B が認められ、処理 30 日後の分解物 B の生成量は 50.2%TAR（0.48 mg/L）であった。シメコナゾールの

緩衝液中での推定半減期は 29.1 日であった。（参照 3）

（２）加水分解試験②

シメコナゾールを pH 4.0（リン酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 28 mg/L の濃度で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50、60 及び 70℃で、それ以外は 50℃で最長 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 4.0 の緩衝液中での推定半減期は 22.9 日（25℃）であった。pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液中ではシメコナゾールの分解は認められなかった。（参照 3）

（３）水中光分解試験

[phe-¹⁴C]シメコナゾールを滅菌蒸留水（pH 6.75）及び自然水〔土壌浸出水（滋賀）、pH 5.3〕に 1.19 mg/L の濃度で添加し、25±2℃でキセノンランプの 14 日間照射（光強度：99.5 W/m²、波長：295 nm 以下をフィルターでカット）を行い、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められなかった。自然水中では、未変化のシメコナゾールは照射 14 日後に 21.6%TAR 認められ、主要分解物として B が最大 15.9%TAR（照射 10 日後）検出された。シメコナゾールの照射区における推定半減期は 7.2 日であった。（参照 3）

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（埼玉）、火山灰土・軽壤土（熊本）、火山灰土・埴壤土（青森）及び洪積土・埴壤土（福島）を用いて、シメコナゾール、分解物 B 及び J 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 7 に示されている。分解物 J については、湛水状態では容器内及びほ場試験のいずれにおいても検出限界未満（<0.01 mg/kg）であり、畑状態ではほ場試験の 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。（参照 3）

表 7 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
				シメコナゾール	シメコナゾール + B
容器内試験	湛水	0.6 mg/kg	沖積土・埴壤土	100	101
			火山灰土・軽壤土	52	52
	畑地	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土	1 以内	45
			洪積土・埴壤土	130	166

ほ場試験	湛水	600 g ai/ha (2 回)	沖積土・埴壤土	5	5
			火山灰土・軽壤土	7	7
	畑地	350 g ai/ha (3 回)	火山灰土・埴壤土	26	80
			洪積土・埴壤土	60	73

1) 容器内試験では純品、ほ場試験では湛水状態で 1%粒剤、畑地で 20%水和剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験（国内）

国内において、稲、野菜及び果物等を用いて、シメコナゾール、代謝物 D 及び F 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。可食部におけるシメコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したしそ（葉）の 21.2 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 1.70 mg/kg、代謝物 F の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したもも（果肉）及び最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.04 mg/kg であった。（参照 26、27）

(2) 作物残留試験（海外）

海外において作物（とうがらし）を用いて、シメコナゾール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。シメコナゾールの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したとうがらしの 0.88 mg/kg であった。（参照 19、20）

(3) 魚介類における最大推定残留値

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

シメコナゾールの水産 PEC は 0.28 µg/L、BCF は 7.3（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.0102 mg/kg であった。（参照 5）

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、シメコナゾールを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表 8 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からシメコナゾ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 8 食品中より摂取されるシメコナゾールの推定摂取量

	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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	60.3	22.5	30.7	84.3

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 3）

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重 以上投与群で抑 制性症状 800 mg/kg 体重 投与群で 3 例、 2,000 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、20.5、 51.2、128、 320、800、 2,000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上投与群で抑 制性症状 320 mg/kg 体重 投与群で雄 1 例、 800 mg/kg 体重 以上投与群で全 例死亡
	体温	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上投与群で投 与後 1 時間～1 日 にかけて体温低 下
	ヘキソバ ルビター ル睡眠	ICR マウス	雄 8	0、0.21、 0.52、1.31、 3.28、8.19、 20.5、51.2、 128、320 (腹腔内)	0.52	1.31	1.31 mg/kg 体重 以上投与群で睡 眠時間延長

	ペンチレンテトラゾール 痙攣	ICR マウス	雄 10	0、8.19、 20.5、51.2、 128、320 (腹腔内)	20.5	51.2	51.2 mg/kg 体重 以上投与群で痙 攣発現時間延長、 320 mg/kg 体重 投与群で死亡発 現時間延長、強直 性痙攣及び死亡 発現率低下
呼吸 循環 器系	血圧、 心拍数	Fischer ラット	雄 5	0、128、320、 800、2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重 以上投与群で心 拍数減少、2,000 mg/kg 体重投与 群で血圧低下 800 mg/kg 体重 投与群で 1 例、 2,000 mg/kg 体重 投与群で 4 例死亡
自律 神経系	瞳孔径	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重 投与群で投与 1 日 後に瞳孔径増加、 2 日後に全例死亡
消化器	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、20.5、 51.2、128、 320、800、 2,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重 以上投与群で炭 末輸送能抑制 2,000 mg/kg 体重 投与群で 2 例死亡
	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 4	0、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上 でアゴニスト収 縮
骨格 筋	握力	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重 以上投与群で握 力低下
	横隔膜 神経筋	Fischer ラット	雄 4	0、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で神 経刺激による収 縮の抑制
血液	溶血、 凝固	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上投与群で PT 延長 2,000 mg/kg 体重 投与群で APTT 延長

8. 急性毒性試験

シメコナゾール（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。（参照 3）

1

表 10 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	611	682	投与量：417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重 1,037 mg/kg 体重投与群を除く雄、600 mg/kg 体重投与群を除く雌で腹臥位 864 mg/kg 体重投与群の雄で痙攣 600 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重投与群の雌で昏睡 500、720 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雄、417、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で流涙 417 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動低下、よろめき歩行、沈静及び呼吸緩徐 417 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位 417、600、720 及び 864 mg/kg 体重投与群の雄、417 mg/kg 体重以上投与群の雌でうずくまり （投与 1 時間～4 日後） 雄：500 mg/kg 体重以上投与群で死亡 （投与 1 日～4 日後） 雌：500、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群で死亡（投与 1 日～4 日後）
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	投与量：500、600、720、864、1,037、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で流涙 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群雌で昏睡 720、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で痙攣 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で消瘦 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で異常呼吸音 864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で呼吸緩徐

				864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500、600、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌でうずくまり 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位 864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で腹臥位 720 mg/kg 体重以上投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で鎮静 600、720、864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動低下 500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄でよろめき歩行 （投与 1 時間～11 日後） 雄：1,037 mg/kg 体重以上投与群で死亡（投与 1 日～11 日後） 雌：864 mg/kg 体重以上投与群で死亡（投与 1 日～11 日後）
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の振戦、眼瞼閉鎖、眼周囲被毛の汚れ、鼻吻部赤色付着物
		>5.17	>5.17	

シメコナゾールの代謝物（B、C、D、F、K 及び L）並びに原体混在物（M、N、O、P 及び Q）の急性毒性試験が実施された。
結果は表 11 に示されている。（参照 3）

表 11 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	641	600	自発運動低下及び消失、よろめき歩行、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡
代謝物 C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,690	1,300	自発運動低下及び消失、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡、よろめき歩行
代謝物 D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢、呼吸緩徐 5,000 mg/kg 体重で雌 1 例死亡

代謝物 F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,280	2,710	腹臥位、自発運動低下又は消失、体温低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 L	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	5,000	6,120	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐
原体 混在物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	745	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 N	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	1,090	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,280	1,540	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
原体 混在物 P	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,950	2,050	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 Q	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

シメコナゾール（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、結果は全て陰性であった。（参照 3）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.19	5.92	30.2	152
	雌	1.30	6.43	32.3	158

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.92 mg/kg 体重/日、雌：6.43 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・Hb、RBC 及び MCH 減少 ・MCHC 及び PLT 増加 ・GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・Glu 及びクロール減少 ・脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化	・Ht、RBC 及び MCV 減少 ・MCHC 及び PLT 増加 ・GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・TG、Glu 及びクロール減少 ・腎絶対重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	・Ht 及び MCV 減少 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	11.5	55.1	263
	雌	2.69	13.6	66.1	316

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（2.15 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（13.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重減少（投与 1 週後）及び体重増加抑制（投与 2 週以降）	・体重増加抑制（投与 1 週以降）^a ・摂餌量減少（投与 1 週）

	・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ALP 及び AST 増加 ・A/G 比及び TG 減少 ・肝細胞単細胞壊死	・肝細胞単細胞壊死 ・巣状肝細胞壊死 ・肝の小肉芽腫
500 ppm 以上	・ALT 増加 ・TP、Alb 及び T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・ALT 及び AST 増加 ・Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・TP 減少^b ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ^c	100 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

^a：統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

^b：500 ppm 投与群のみ

^c：100 ppm 投与群の小葉中心性肝細胞脂肪化には統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

（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）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.03	5.08	25.8
	雌	1.10	5.51	29.0

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝絶対及び比重量増加並びにび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：5.08 mg/kg 体重/日、雌：5.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.96	4.78	22.4
	雌	0.97	4.88	25.0

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：0.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 18 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ ALP 増加 ・ TG 及び GGT 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ ALP 増加 ・ Alb 減少、Glob 増加、A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	・ び慢性肝細胞肥大 ^a	・ び慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 35 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 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		25 ppm	200 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.85	6.76	56.8
	雌	1.10	8.72	70.4

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 20 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 21 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。精巣間細胞過形成の増加については、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度に増加は認められなかった。肝細胞腺腫に関しては、同群で変異肝細胞巣（好酸性細胞）も有意に増加しており、検体投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）
（肝細胞腺腫に関連したメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降）、摂餌量減少（投与 2～5 週）、食餌効率低下^a ・MCHC 及び PLT 増加 ・MCV、Ht 及び RBC 減少 ・GGT、BUN、TP、Alb 及び A/G 比増加 ・TG、T.Chol 及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・精巢間細胞過形成 ・甲状腺小型ろ胞増加	・体重増加抑制（投与 24 週以降）、摂餌量減少（投与 1 週及び 20 週以降） ・MCHC 及び PLT 増加 ・MCV、Ht 及び RBC 減少 ・GGT、BUN 及び T.Chol 増加 ・Alb、A/G 比、TG 及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫及び変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・甲状腺小型ろ胞増加
200 ppm 以上	・近位尿細管褐色色素沈着 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞）	・近位尿細管褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞脂肪化
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 21 精巢及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

所見		投与量（ppm）			
		0	25	200	1,600
精巢間細胞腫	雄	41/80	45/80	42/80	38/80
肝細胞腺腫	雄	0/80	1/80	1/80	8/80**
肝細胞癌	雄	0/80	0/80	1/80	2/80

Fisher の直接確率計算法 **：p<0.01

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.54	10.6	42.9
	雌	2.41	9.84	41.3

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 24 に示されている。

400 ppm 投与群の雌雄及び 100 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、肝細胞癌の発生頻度もやや増加する傾向にあった。さらに、雄では肝細胞腺腫の初発時期の早期化傾向も認められ、本検体はマウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の増加、400 ppm 投与群の雌でび慢性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm（2.54 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（9.84 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（肝細胞腺腫の腫瘍に関連したメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
400 ppm	・ 体重増加抑制（投与 10 週以降） ・ 食餌効率低下^a ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び慢性肝細胞肥大及び変異肝細胞巢（好酸性細胞、明細胞^a）	・ 体重増加抑制（投与 16 週以降） ・ 食餌効率低下^a ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞脂肪化、肝細胞単細胞壊死及び変異肝細胞巢（好酸性細胞）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 24 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	100	400
肝細胞腺腫	雄	12/52	10/52	22/52*	26/52**
	雌	1/52	1/52	1/52	12/52**
肝細胞癌	雄	2/52	3/52	3/52	7/52
	雌	0/52	0/52	1/51	3/52

Fisher の直接確率計算法 *：p<0.05 **：p<0.01

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、20、130 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	1.25	8.25	50.3
		雌	1.42	9.00	56.0
	F ₁ 世代	雄	1.48	9.71	60.8
		雌	1.63	10.5	65.4

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群雄で体重増加抑制等、130 ppm 以上投与群雌で摂餌量減少等が認められ、児動物では 800 ppm 投与群で生存率（4 日）低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 130 ppm（P 雄：8.25 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.71 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：1.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.63 mg/kg 体重/日）、児動物では 130 ppm（P 雄：8.25 mg/kg 体重/日、P 雌：9.00 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、800 ppm 投与群で出産率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、130 ppm（P 雄：8.25 mg/kg 体重/日、P 雌：9.00 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（分娩異常に関連したメカニズム試験は [14. (2)]、児動物で認められた腎盂拡張に関連したメカニズム試験は [14. (3)] を参照）

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・体重増加抑制（投与 1～3 週）、摂餌量減少（投与 2 週） ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝	・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚^a ・子宮大型着床痕に褐色色素	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化	・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床

		細胞脂肪化	を含んだマクロファージの集簇 ・ 卵巣大型黄体 ・ 出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例）		痕に褐色色素を含んだマクロファージの集簇 ・ 卵巣大型黄体
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	・ 摂餌量減少	130 ppm 以下 毒性所見なし	・ 下垂体絶対重量増加
	20 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	800 ppm	・ 生存率（4 日）低下 ^a ・ 腎盂拡張 ・ 上顎切歯萌出日齢遅延		・ 生存率（4 日）低下 ・ 腎盂拡張 ・ 上顎切歯萌出日齢遅延	
	130 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a：有意差はないが、投与の影響と判断した。

【納屋専門委員より】

今年 10 月に開催された急性参照用量の国際シンポジウムで演者の Dr. Solecki が説明されたように、2 世代繁殖試験は混餌投与であり、また児動物で観察された腎盂拡張は反復投与による影響が大きいと推察しますが、この所見が単回投与の影響と判断された部会での根拠をご教示ください。

【事務局より】

腎盂拡張発現機序検討試験〔評価書 14.(3)〕の③胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）として妊娠 0～20 日に投与した試験で腎盂拡張の誘発が示唆されていること、本剤はレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害が示唆されており、2 世代繁殖試験〔評価書 12.(1)〕で認められた腎盂拡張は、レニン/アンギオテンシン系に影響を及ぼす薬剤を妊娠後期に投与した場合に認められることが知られていることから、この影響である可能性が考えられるとされ、ARfD のエンドポイントとされました。

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重減少（妊娠 6～7 日）及び増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）及び補正体重²の低下がみられた。同群の胎児では、胚・胎児死亡率が 11%とやや高かった。これは統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲（2.2～10.0%）を超えており、さらに、用量設定試験においても 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に高かったことから、検体投与との関連が示唆された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量の増加及び骨格変異（腰肋）の腹当

² 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

たりの出現頻度の有意な増加が認められた。これらの所見も用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。一方、外表、内臓及び骨格奇形並びに内臓変異の出現頻度には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡率の上昇等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 17～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に軽度の体重減少（妊娠 6～8 日）及び増加抑制がみられ、統計学的な有意差はなかったが、投与期間中継続的に認められたことから、投与に関連した変化と考えられた。胎児に対しては、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

1 3. 遺伝毒性試験

（１）シメコナゾール（原体）

シメコナゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 27 に示されているとおり全て陰性であったことから、シメコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 27 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	100～5,000 µg/ディスク 1～200 µg/ディスク 20～150 µg/ディスク (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	7.8~500 µg/プレート (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~5,000 µg/プレート (+/-S9、各 2 回)	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)	10~160 µg/mL (24 時間処理、-S9) 5~80 µg/mL (48 時間処理、-S9) 15.6~250 µg/mL (6 時間処理、+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	試験 I : 500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後) 試験 II : 0、125、250、500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間後)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 予備試験の結果から最大耐量と考えられた。

(2) 代謝物及び原体混在物

代謝物 B 及び C (植物及び環境由来)、代謝物 D 及び F (動物及び植物由来)、代謝物 K 及び L (植物由来) 並びに原体混在物 M、N、O、P 及び Q の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。このほかに、原体混在物 N については CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 28 に示されている。

原体混在物 N は、TA98 株においてのみ代謝活性化系非存在下で弱い復帰突然変異誘発性を示したが、菌株の生育阻害が認められる直前の投与量のみで対照群の 2 倍程度の反応であること、代謝活性化系の導入により陰性となること、含有量が 0.2%以下の原体混在物であり暴露量は非常に少ないと想定されることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられた。その他の原体混在物及び代謝物の試験結果は全て陰性であった。(参照 3)

1

表 28 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7° レート (+/-S9、各 2 回)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7° レート 313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/7° レート 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	100~5,000 µg/7° レート(-S9) 200~5,000 µg/7° レート(+S9) 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7° レート 313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	
代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7° レート 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7° レート 313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7° レート 313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 M	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62~5,000 µg/7° レート 313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7° レート 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	21~5,000 µg/7° レート 500~4,000 µg/7° レート (+/-S9)	-S9 : 弱い 陽性 +S9 : 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来培養細胞 (CHL)	254~2,030 µg/mL ¹⁾ (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	18.5~4,500 µg/7° レート 125~4,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	7.4~1,800 µg/7° レート 56.3~1,800 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7° レート 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

14. その他の試験

(1) 肝腫瘍発現機序検討試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた肝細胞腫瘍の発生機序を解明するために、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能について検討された。

① 雄 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は 1.51、12.1 及び 86.9 mg/kg 体重/日）投与による 7 日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1 及び CYP3A2 含量が有意に増加し、CYP1A2 及び CYP4A1 含量が有意に減少した。200 ppm 投与群においても PROD 活性の有意な増加がみられた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、1,600 ppm 投与群の投与 3 日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられなかった。（参照 3）

② 雌 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

前述[14. (1)①]の追加試験として、Fischer ラット（一群雌 12 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は 1.55、12.5 及び 94.1 mg/kg 体重/日）投与による 7 日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥

大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 含量が有意に増加した。200 ppm 投与群では CYP1A2、CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、200 ppm 以上の投与群の投与 3 日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられず、雄と同様であった。（参照 3）

以上のことから、Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度の増加には、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性の増加が関連していると考えられた。

（２）分娩異常発現機序検討試験

① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験

ラットの 2 世代繁殖試験[12. (1)]において認められた分娩異常の原因を考察するために、発情前期の SD ラット（一群雌 8 匹）を用いた混餌（原体：0、20、130 又は 800 ppm、平均検体摂取量は 1.28、8.21 及び 51.0 mg/kg 体重/日）で 28 日間投与による血清中ホルモン測定試験が実施された。

800 ppm 投与群で、黄体化ホルモンが有意に増加し、プロゲステロンが上昇傾向を示した。これらのホルモンは分娩時に低下することが知られており、繁殖試験でみられた分娩時死亡及び死産は、検体投与によってこれらのホルモン濃度の低下が阻害されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された可能性が考えられた。（参照 3）

（３）腎盂拡張発現機序検討試験

SD ラットの 2 世代繁殖試験[12. (1)]において、児動物に腎盂拡張が認められたのに対し、SD ラットの発生毒性試験[12. (2)]では認められなかった原因を考察するため、母動物の血圧調節及び血管収縮に及ぼす影響、並びに胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施された。

① 妊娠 SD ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）で約 7 週間（交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで）投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響について検討が実施された。

表 29 血圧調節に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	育成期	1.43	9.20	56.1
	哺育期	1.57	10.1	58.4

その結果、800 ppm 投与群で母動物の血中レニン活性に低下傾向がみられたが、血圧及び心拍数には群間で差は認められず、本試験における用量では血圧や心拍数に対して影響はないと考えられた。（参照 3）

② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雄 6 匹）の頸動脈を用いて、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II の血管収縮反応に対するシメコナゾール投与の影響について検討された。

シメコナゾールは、 3.4×10^{-7} ～ 3.4×10^{-5} M の濃度範囲において、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II による両収縮反応を同等に濃度依存的に抑制したことから、アンギオテンシン I からアンギオテンシン II に変換するアンギオテンシン変換酵素活性に対する作用は有さず、受容体に対する直接的な拮抗作用を有するものと考えられた。（参照 3）

③ 胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）

SD ラット（一群雌 16 匹）の妊娠 0～20 日又は哺育 0～21 日に混餌（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与を実施して、胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響について検討された。

表 30 胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠 0～20 日	1.42	8.70	52.3
	哺育 0～21 日	3.12	19.1	124

妊娠期暴露試験では、800 ppm 投与群で離乳児の腎盂拡張の出現頻度（8.9%）が、統計学的に有意ではないが対照群値（1.6%）を上回り、腎盂内に貯留する尿量も増加し、検体投与による腎盂拡張の誘発が示唆された。哺育期暴露試験では、母動物全例に肝腫大が認められたが、哺育児の腎臓に異常はみられなかった。（参照 3）

腎盂拡張については、妊娠期（特に後期）に検体投与された母動物から産まれた児動物において哺育中期から後期にかけて発生する（遅発性の催

奇形性作用）ので、胎児期及び離乳期以前では検出されない。よって、発生毒性試験における胎児及び本試験における哺育期暴露群の哺育児においては腎盂拡張が認められなかったものと考えられる。血圧調節に及ぼす影響に関する試験[14. (3)①]及び血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験[14. (3)②]の結果から、この腎盂拡張は、シメコナゾールのレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害（特に、アンギオテンシン受容体拮抗作用）に起因する可能性があると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シメコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（キャベツ等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したシメコナゾールを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたシメコナゾールの体内吸収率は雄で少なくとも 83.5%、雌で少なくとも 74.2%であった。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。

^{14}C で標識したシメコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体、F、K 及び L が認められた。

シメコナゾール、代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるシメコナゾール、代謝物 D 及び F の最大残留値は、それぞれしそ（葉）の 21.2 mg/kg、茶（荒茶）の 1.70 mg/kg、もも（果肉）及び茶（荒茶）の 0.04 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.0102 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与により主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に影響が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率の低下及び児動物の腎盂拡張が認められた。追加で実施された「胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）」等の結果、腎盂拡張については、妊娠（胎生）後期に発現することが知られているレニン/アンギオテンシン系に及ぼす影響に起因する可能性が示唆された。また、発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体、F、K 及び L が認められた。代謝物 D 及び F はラットにおいても検出された代謝物であったこと、代謝物 K 及び L の急性経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性の結果が陰性であったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシメコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

シメ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 2 世代繁殖試験の 9.00 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.09 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.0085 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.85 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.09 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	9.00 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

1

表 31 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) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 2,500 ppm 雄：0、1.19、5.92、 30.2、152 雌：0、1.30、6.43、 32.3、158	雄：5.92 雌：6.43 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雄：5.92 雌：6.43 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	0、25、200、1,600 ppm 雄：0、0.85、6.76、 56.8 雌：0、1.10、8.72、 70.4	雄：0.85 雌：1.10 雌雄：近位尿細管 褐色色素沈着等 (雄で肝細胞腺 腫増加)	雄：0.85 雌：1.10 雌雄：近位尿細管 褐色色素沈着等 (雄で肝細胞腺腫 増加)
	2 世代 繁殖試験	0、20、130、800 ppm P 雄：0、1.25、 8.25、50.3 P 雌：0、1.42、 9.00、56.0 F ₁ 雄：0、1.48、 9.71、60.8 F ₁ 雌：0、1.63、 10.5、65.4	親動物 P 雄：8.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：1.63 児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 繁殖能 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物 雄：体重増加抑制 等 雌：摂餌量減少等 児動物：生存率低 下等 繁殖能：出産率低 下	親動物及び繁殖能 P 雄：1.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：1.48 F ₁ 雌：1.63 児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物及び繁殖 能：卵巢比重量増 加、包皮分離日齢 早期化等 児動物：生存率低 下等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、5、20、100	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率上昇等	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率上昇等
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 2,500 ppm 雄：0、2.15、11.5、 55.1、263 雌：0、2.69、13.6、 66.1、316	雄：2.15 雌：13.6 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大及び 脂肪化等	雄：2.15 雌：13.6 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大及び脂 肪化等
	18 か月間 発がん性 試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、2.54、10.6、 42.9 雌：0、2.41、9.84、 41.3	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞 脂肪化等 (雌雄で肝細胞 腺腫増加)	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞 脂肪化等 (雌雄で肝細胞腺 腫増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、30、150	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制 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、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.03、5.08、 25.8 雌：0、1.10、5.51、 29.0	雄：5.08 雌：5.51 雌雄：ALP 増加等	雄：5.08 雌：5.51 雌雄：ALP 増加等
	1 年間 慢性毒性	0、40、200、1,000 ppm	雄：0.96 雌：0.97	雄：0.96 雌：0.97

動物種	試験 試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		雄：0、0.96、4.78、 22.4 雌：0、0.97、4.88、 25.0	雌雄：び慢性肝細胞肥大	雌雄：び慢性肝細胞肥大
ADI			NOAEL：0.85 SF：100 ADI：0.0085	NOAEL：0.85 SF：100 ADI：0.0085
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。1
2
3

1 表 32-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験		投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験	一般状態及び体重 (Irwin 法)	雄：0、51.2、 128、320、 800、2,000	雄：128 雄：抑制性症状
		血圧・心拍数	雄：0、128、 320、800、 2,000	雄：128 雄：心拍数減少
	急性毒性試験		417、500、 600、720、 864、1,037	雌雄：－ 雌雄：417 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下、よろめき歩行、沈静及び呼吸緩徐等 (投与 1 時間～4 日後)
	発生毒性試験		0、5、20、100	母動物：20 母動物：体重減少（妊娠 6～7 日）
	マウス	急性毒性試験	500、600、 720、864、 1,037、 1,244、1,493	雌雄：－ 雄：500 mg/kg 体重以上投与群でよろめき歩行 雌：500 mg/kg 体重以上投与群でよろめき歩行、自発運動低下等 (投与 1 時間～11 日後)
ARfD				NOAEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠資料				ラット発生毒性試験

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できない

3 ¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 32-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性 試験	0、5、20、100	胎児：20 胎児：骨格変異（腰肋）
	2 世代繁殖 試験	0、20、130、800 ppm P 雌：0、1.42、9.00、 56.0 F ₁ 雌：0、1.63、10.5、 65.4	児動物：9.00 児動物：腎盂拡張
ARfD			NOAEL：9.00 SF：100 ARfD：0.09
ARfD 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

1 <別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	AST-200 (①)	1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
C	AST-474 (②)	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	HMF-155 (③)	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチルジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
E	ATP-3501 (④)	2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
F	ATP-3118 (⑤)	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
G	ATP-3502 (⑥)	2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
H	R5 (⑦)	3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酪酸
I	R11 (⑧)	2-(4-フルオロフェニル)-1-ジヒドロキシメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
J	トリアゾール (⑨)	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾリル-L-アラニン (⑩)	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-L-アラニン
L	トリアゾリル酢酸 (⑪)	(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M		原体混在物
N		原体混在物
O		原体混在物
P		原体混在物
Q		原体混在物

2
3

1 <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
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
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ぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
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
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デアルキラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	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
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

1

2

1 <別紙 3：作物残留試験成績>

2 ○国内における作物残留試験成績

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
稲 (玄米) 1997 年度	1	600 G	1	43 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	43 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	600 G	1	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
稲 (稲わら) 1997 年度	1	600 G	1	43 ^a	0.07	0.06	0.12	0.08	<0.02	<0.02
				52	0.09	0.07	0.08	0.08	<0.02	<0.02
				68	0.13	0.08	0.13	0.12	<0.02	<0.02
			2	43 ^a	0.19	0.16	0.14	0.12	0.02	0.02*
				52	0.36	0.31	0.27	0.26	0.03	0.02*
				68	0.16	0.14	0.15	0.10	0.02	0.02*
	1	600 G	1	53	0.31	0.27	0.11	0.10	<0.02	<0.02
				62	0.15	0.12	0.14	0.10	<0.02	<0.02
				78	0.14	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02
			2	53	0.49	0.42	0.26	0.24	<0.02	<0.02
				62	0.29	0.27	0.19	0.16	<0.02	<0.02
				78	0.22	0.18	0.24	0.18	<0.02	<0.02
稲 (玄米) 2003 年度	1	600 G	2	21 ^a	0.04	0.04				
				28 ^a	0.04	0.04				
				42 ^a	0.02	0.02				
稲 (稲わら) 2003 年度	1	600 G	2	21 ^a	3.62	3.36				
				28 ^a	2.09	1.70				
				42 ^a	0.74	0.72				
だいず (乾燥子実) 2000 年度	2	160 D ^a	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.05	0.04	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.04	0.03	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
			4	14	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.10	0.08	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.05	0.03	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 2002 年度	2	300	2	14	<0.02	<0.02				
				30	0.04	0.04				
				60	0.03	0.02				
			4 ^a	14	0.05	0.04				
				30	0.13	0.08				
				60	0.04	0.03				
だいず (乾燥子実) 2004 年度	2	500	2	14	<0.01	<0.01				
				29-30	0.02	0.01				
				59-60	0.01	0.01*				

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
葉ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3 ^a	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (茎葉) 2003 年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3 ^a	0.18	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	0.14	0.07*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
にんにく (鱗茎) 2001 年度	2	100~ 150	3	7	<0.02	<0.02				
				14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
にんにく (鱗茎) 2010 年度	2	2,700 ^G +1,000 ×3、 2,700 ^G +833 ×3	4	7	<0.01	<0.01				
にんにく (鱗茎) 2013 年度	2	2,700 ^G +900 ^G ×2 +653 ×3	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
ごぼう (根部) 2008 年	1	2,700 ^G	1	188 191 195	0.08 0.11 0.09	0.06 0.07 0.07				
	1	2,700 ^G	1	148 151 155	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01				
こんにゃく (球茎) 2007 年	1	900 ^G	3	137 144 151	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
	1	900 ^G	3	86 ^a 93 ^a 100 ^a	0.03 0.03 0.02	0.03 0.02 0.02*				
ほうれん そう 〔施設〕 (茎葉) 2007 年	1	900 ^G	1	43 46 50	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02* <0.01				
	1	900 ^G	1	32 35 39	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				

作物名 〔栽培形態〕 〔分析部位〕 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
トマト 〔施設〕 〔果実〕 2002 年度	2	75	3 ^a	1 7 14	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01 0.01*				
きゅうり 〔施設〕 〔果実〕 2000 年度	2	79.5~ 125	3	1	0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5 ^a	1	0.11	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
かぼちゃ 〔果実〕 2006 年度	2	80	2	3	0.07	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
すいか 〔施設〕 〔果実〕 2003 年度	2	75~ 150	5	21 ^a	<0.05	<0.03				
				30	<0.05	<0.03				
				45	<0.05	<0.03				
メロン 〔施設〕 〔果実〕 2000 年度	2	125	3	1 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5	1 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
みかん 〔施設,無 袋〕 〔果肉〕 2000 年度	2	250	3	7 ^a	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
みかん 〔施設,無 袋〕 〔果皮〕 2000 年度	2	250	3	7 ^a	0.30	0.20	0.05	0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	0.15	0.11	0.06	0.03	<0.02	<0.02
				21 ^a	0.08	0.08	0.03	0.02	<0.02	<0.02
夏みかん 〔無袋〕 〔果実〕 2000 年度	2	319~ 350	3	7 ^a	0.20	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	0.08	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21 ^a	0.06	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ゆず 〔無袋〕 〔果実〕 2000 年度	2	250~ 400	3	7 ^a	0.23	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	0.11	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21 ^a	0.09	0.05*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
りんご 〔無袋〕 〔果実〕	2	350	1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F				
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値			
1997 年度			2	14	0.04	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				30	0.05	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
			3	14	0.04	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				21	0.04	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
			りんご 〔無袋〕 (果実) 2000 年度	2	700~ 830	3	7	0.14	0.08	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
							14	0.04	0.03*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
							21	0.03	0.02*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
						なし 〔無袋〕 (果実) 1998 年度	2	200	2	1 ^a	0.21	0.15	<0.03
14	0.07	0.04*								<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
21	<0.03	<0.03								<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
28	<0.03	<0.03								<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
3	1 ^a	0.29							0.21	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	14	0.07							0.06	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
	21	0.03	0.03*	0.03	0.03*				<0.02	<0.02			
	28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03				<0.02	<0.02			
なし 〔無袋〕 (果実) 2003 年度	2	350~ 400	3	7	0.18			0.12					
				14	0.15			0.09					
				21	0.10			0.04*					
もも 〔無袋〕 (果肉) 1998 年度	2	150~ 200	2	14	0.04			0.03*	0.03	0.03*	<0.02	<0.02	
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
				28	<0.03	<0.03	0.04	0.03*	0.02	0.02*			
			3	14	0.04	0.03*	0.04	0.03*	0.03	0.02*			
				21	<0.03	<0.03	0.03	0.03*	0.04	0.02*			
				28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0.02*			
			もも 〔無袋〕 (果皮) 1998 年度	2	150~ 200	2	14	0.67	0.39	0.07	0.05*	0.04	0.03*
							21	0.24	0.18	0.06	0.04*	0.03	0.02*
28	0.12	0.06*					0.04	0.04*	0.04	0.03*			
3	14	0.60				0.33	0.10	0.06*	0.07	0.04*			
	21	0.31				0.20	0.09	0.04*	0.06	0.04*			
	28	0.15				0.10*	0.10	0.05*	0.06	0.04*			
もも 〔無袋〕 (果肉) 2000 年度	2	36~40				3	1	0.31	0.21				
							7	0.18	0.13				
			14	0.08	0.05								
もも 〔無袋〕 (果皮) 2000 年度	2	36~40	3	1	10.3	6.20							
				7	4.47	2.55							
				14	1.27	0.80							
ネクタリン 〔無袋〕 (果実) 2003 年度	2	270~ 400	3	1 ^a	0.39	0.32							
				7	0.14	0.08							
				14	0.04	0.03*							

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
あんず 〔露地,無 袋〕 (果実) 2006 年度	2	400	3	1 3 7	0.41 0.32 0.09	0.34 0.27 0.08				
すもも 〔無袋〕 (果実) 2005 年度	2	400~ 500	3	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
うめ 〔無袋〕 (果実) 2007 年度	2	400	3	1 3 7	0.51 0.26 0.06	0.41 0.18 0.06*				
おうとう 〔施設〕 (果実) 2001 年度	2	400~ 625	3	1 3 7 14	1.13 0.86 0.60 0.30	0.80 0.60 0.49 0.17				
いちご 〔施設〕 (果実) 2004 年度	2	200	3	1 3 7	1.49 1.09 0.67	0.76 0.59 0.34				
ぶどう 〔施設,無 袋〕 (果実) 2001 年度	2	150~ 200	3	14 ^a 21 ^a 28 ^a	0.13 0.07 0.07	0.07* 0.04* 0.04*				
かき 〔無袋〕 (果実) 1999 年度	2	175~ 218	4	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.10 0.09 0.07	0.06 0.06 0.04*	<0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
茶 (荒茶) 1999 年度	2	100	1	7 14 21	4.58 0.88 0.10	2.65 0.65 0.08	1.70 0.76 0.31	1.10 0.66 0.28	0.04 0.02 <0.02	0.03 0.02* <0.02
摘採 10 日前 から簡易被覆			2 ^a	7 14 21	4.80 0.91 0.12	3.18 0.64 0.09	1.91 0.94 0.34	1.48 0.77 0.33	0.04 0.02 <0.02	0.03 0.02* <0.02
茶 (浸出液) 1999 年度			1	7 14 21	1.91 0.31 0.06	1.14 0.28 0.04	1.14 0.59 0.26	0.82 0.53 0.22	0.03 0.02 <0.02	0.02* 0.02* <0.02
摘採 10 日前 から簡易被覆	2	100	2 ^a	7 14 21	2.01 0.34 0.09	1.45 0.28 0.06	1.21 0.68 0.28	1.16 0.64 0.21	0.03 0.02* <0.02	0.03 0.02* <0.02
茶 (荒茶) 2004 年度	2	200	1	7 14 21	6.00 1.60 <0.50	4.08 1.08 0.31*				
			2 ^a	7 14 21	8.30 2.10 <0.50	5.92 1.58 0.33*				

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
茶 (浸出液) 2004 年度	2	200	1	7	2.17	1.55				
				14	0.63	0.47				
				21	0.07	0.06*				
			2 ^a	7	2.58	2.09				
				14	0.78	0.67				
				21	0.10	0.08				
キャベツ (葉球) 2013 年度	2	900 ^G	1	69	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
				81	<0.01	<0.01				
			1	68	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
				82	<0.01	<0.01				
結球レタス 〔施設〕 (茎葉) 2012 年度	2	1,800 ^G	1	44	<0.01	<0.01				
				49	<0.01	<0.01				
				54	<0.01	<0.01				
			1	45	<0.01	<0.01				
				51	<0.01	<0.01				
				57	<0.01	<0.01				
サラダ菜 〔施設〕 (茎葉) 2012 年度	2	1,800 ^G	1	19	0.26	0.25				
				26	0.20	0.20				
				33	0.18	0.18				
			1	32	0.13	0.12				
				39	0.05	0.04				
				46	0.04	0.04				
リーフレタ ス 〔施設〕 (茎葉) 2012 年度	2	1,800 ^G	1	22	0.12	0.12				
				29	0.03	0.03				
				36	0.04	0.04				
			1	32	0.07	0.07				
				39	0.02	0.02				
				46	0.01	0.01				
にら 〔施設〕 (茎葉) 2012 年度	2	900 ^G	1	156	<0.01	<0.01				
				163	<0.01	<0.01				
				170	<0.01	<0.01				
			1	98	0.02	0.02				
				105	0.02	0.02				
				112	<0.01	<0.01				
しょうが (根茎) 2011 年度	1	333	5	7	0.07	0.07				
				14	0.04	0.04				
				21	0.05	0.05				
	1	400	5	7	0.02	0.02				
				14	0.02	0.02				
				21	0.01	0.01				
しそ 〔施設〕 (葉) 2012 年度	2	80	3	1	3.78	3.76				
				3	2.17	2.13				
				7	0.61	0.59				
			3	1	21.2	21.0				
				3	13.4	13.4				
				7	5.61	5.58				

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
しそ 〔施設〕 (葉) 2013 年度	1	80	3	1 3 7	6.90 3.08 0.88	6.90 3.06 0.88				

注) ・使用量欄に G 印は粒剤、D 印は粉剤、それ以外は水和剤を用いた。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・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。

・/: 分析せず

・農薬の使用回数又は使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に ^a を付した。また。登録されていない剤型には ^a を付した。

1 ○海外における作物残留試験成績

作物名 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					シメコナゾール	
					最高値	平均値
とうがらし 2008 年度	1	200 WP	2	3	0.80	0.79
				5	0.68	0.67
				7	0.55	0.51
	1	200 WP	3	3	0.88	0.87
				5	0.73	0.72
				7	0.45	0.44

注）・使用量欄に WP 印は水和剤を用いた。

1 <別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		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)
大豆	0.04	39	1.56	20.4	0.82	31.3	1.25	46.1	1.84
ごぼう	0.07	3.9	0.27	1.6	0.11	3.9	0.27	4.6	0.32
レタス（サ ラダ菜及び ちしゃを含 む。）	0.25	9.6	2.40	4.4	1.10	11.4	2.85	9.2	2.30
ねぎ（リー キを含む。）	0.04	9.4	0.38	3.7	0.15	6.8	0.27	10.7	0.43
にら	0.02	2	0.04	0.9	0.02	1.8	0.04	2.1	0.04
きゅうり （ガーキン を含む。）	0.06	20.7	1.24	9.6	0.58	14.2	0.85	25.6	1.54
ほうれんそ う	0.02	12.8	0.26	5.9	0.12	14.2	0.28	17.4	0.35
しょうが	0.07	1.5	0.11	0.3	0.02	1.1	0.08	1.7	0.12
りんご	0.03	24.2	0.73	30.9	0.93	18.8	0.56	32.4	0.97
日本なし	0.12	6.4	0.77	3.4	0.41	9.1	1.09	7.8	0.94
もも	0.21	3.4	0.71	3.7	0.78	5.3	1.11	4.4	0.92
ネクタリン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
あんず（ア プリコット を含む。）	0.34	0.2	0.07	0.1	0.03	0.1	0.03	0.4	0.14
うめ	0.41	1.4	0.57	0.3	0.12	0.6	0.25	1.8	0.74
おうとう （チェリー を含む。）	0.8	0.4	0.32	0.7	0.56	0.1	0.08	0.3	0.24
いちご	0.76	5.4	4.10	7.8	5.93	5.2	3.95	5.9	4.48
茶	4.08	6.6	26.9	1	4.08	3.7	15.1	9.4	38.4
その他のハ ーブ	21	0.9	18.9	0.3	6.30	0.1	2.10	1.4	29.4
魚介類	0.0102	93.1	0.95	39.6	0.40	53.2	0.54	115	1.17
合計			60.3		22.5		30.7		84.3

注）・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、シメコナゾールの最大値を用いた（参照 別紙3）。

・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 24）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたシメコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）

・米、こんにゃくも、キャベツ、にんにく、すいか、メロン、すもも及びかぼちゃのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0205002 号）
3. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 12 月 21 日改訂）：三共アグロ株式会社、一部公表
4. 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605002 号）
5. シメコナゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
6. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 8 月 23 日付け府食第 800 号）
7. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 156 号）
8. 食品健康影響評価について（平成 20 年 10 月 7 日付け厚生労働省発食安第 1007003 号）
9. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
10. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 3 月 12 日付け府食第 241 号）
11. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 5 月 19 日付、厚生労働省告示第 216 号）
12. 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 6 号）
13. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 12 月 6 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
14. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2011 年、未公表
15. ラットを用いた動物代謝試験（反復経口投与）：三共株式会社、1998 年、未公表
16. 水稻を用いた植物代謝試験：三共株式会社、1998 年、未公表
17. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 9 日付け府食第 130 号）
18. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 4 号）
19. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 2 月 14 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
20. 大韓民国におけるシメコナゾールの作物残留試験成績：三井化学アグ

ロ株式会社、2011 年、未公表

21. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を
改正する件（平成 25 年 8 月 6 日付、厚生労働省告示第 268 号）

22. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 12 日付け
府食第 987 号）

23. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を
改正する件（平成 25 年 3 月 12 日付、厚生労働省告示第 45 号）

24. 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）

25. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生
食 1009 第 3 号）

26. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 7 月 2 日改訂）：三井
化学アグロ株式会社、一部公表

27. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012、
2013 及び 2014 年、未公表