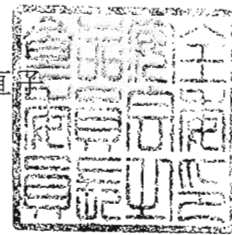




府食第130号
平成24年2月9日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年3月22日付け厚生労働省発食安0322第6号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシメコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シメコナゾールの一日摂取許容量を0.0085 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シメコナゾール (第3版)

2012年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	15
(3) マウス	15
2. 植物体内運命試験	17
(1) 水稻①	17
(2) 水稻②	17
(3) りんご	18
(4) だいず	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験	19
(2) 湛水土壌中運命試験①	20
(3) 湛水土壌中運命試験②	20
(4) 土壌溶脱試験	21
(5) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験①	21
(2) 加水分解試験②	21
(3) 水中光分解試験	21
5. 土壌残留試験	22
6. 作物等残留試験	22

(1) 作物残留試験	22
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
(3) 推定摂取量	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	32
13. 遺伝毒性試験	32
14. その他の試験	35
(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	35
(2) 分娩異常発現機序検討試験	36
(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	36
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	43
・別紙2: 検査値等略称	44
・別紙3: 作物残留試験成績	46
・別紙4: 推定摂取量	51
・参照	52

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 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）（参照2）
- 2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照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 より7月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 21日 農薬専門調査会座長より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）

－第2版関係－

- 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より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）

－第3版関係－

- 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）

＜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)	(2011年1月7日から)
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		

＜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
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

小林裕子

根岸友恵

*:2009年1月19日まで

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

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

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、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回動物体内運命試験(ラット)、植物体内運命試験(水稻)、作物残留試験(こんにゃく、ごぼう等)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、りんご及びだいず)、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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、ラット及び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、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2世代繁殖試験においてラットの児動物に腎盂拡張が認められたが、追加で実施された試験の結果、これはレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであると考えられた。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ことから催奇形性はないと考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の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。

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

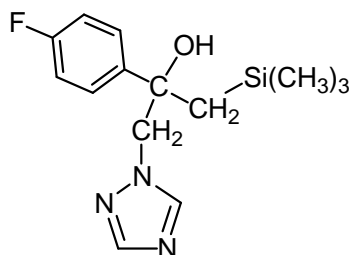
4. 分子式

C₁₄H₂₀FN₃OSi

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

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。諸外国では韓国においてきゅうり、ぶどう等に農薬登録されている。今回、三井化学アグロ株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（こんにゃく、ごぼう及びほうれんそう）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
（参照 3、13）

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¹⁴Cで標識したもの（以下「[tri-¹⁴C]シメコナゾール」という。）、フェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]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¹⁴Cで標識したもの（以下「[tri-¹⁴C]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シメコナゾールに換算した。代謝物/分解物等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-¹⁴C]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。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

両投与群とも血液中放射能濃度は速やかな消失を示し、最高濃度は投与 8 時間後までに測定された。（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	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	8	1	4	2
C _{max} (µg/g)	1.14	0.58	10.4	8.08
T _{1/2} (hr)	48	26	86	16
AUC (hr・µg/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 83.7%、雌で 74.4%であった。
（参照 3）

② 分布

Fischer ラットに、[tri-¹⁴C]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（一群雌雄各 3 匹）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、Fischer ラット（雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、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。

T_{max} 付近では、いずれの投与群も肝臓、副腎及び腎臓等で高かった。投与 168 時間後は肝臓及び腎臓等で高かったが、いずれの組織も時間経過とともに速やかに減少しており、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（ $\mu\text{g/g}$ ）

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	腎臓(7.52)、肝臓 (3.27)、血液(1.45)

				(9.51)	
	反復 経口	5	雄	/	肝臓(10.8)、腎臓(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 代謝物同定・定量

[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.]に用いたラットの尿、糞及び胆汁、体内分布試験[1. (1)②]に用いた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、肝臓及び胆汁中の主要代謝物は表 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。

ラットの糞及び尿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。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 I (12.9~28.8%TAR)、雌では D の硫酸抱合体 (30%TAR 以上) 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親化合物は検出されず、シメコナゾールは消化管から完全に吸収されたと考えられた。

血漿中の主要代謝物は、雄では E 及び F、雌では親化合物及び 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 E (2.29%TAR)、雌では D の硫酸抱合体 (3.68%TAR) であった。ほかに糞尿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 D のグルクロン酸抱合体、雌では 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 D へと酸化され、D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、さらに E や I へと酸化されたと考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、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 B へ変化し、続いて F へと代謝され、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、肝臓及び胆汁中の主要代謝物(%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 (%¹⁾)

試料	性別	投与 48 時間後	投与 168 時間後
尿	雄	I(24.0)、H(10.7)、F+G(8.61)、E(5.61)、J(4.59)、D のグルクロン酸抱合体(3.53)、D(1.90)、	I(28.8)、E(11.9)、H(8.49)、F+G(7.60)、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)	I(2.18)、F のグルクロン酸抱合体(3.53)、H(2.71)、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) : その日の総排出量に対する割合

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 時間で総投与放射能の大部分（82.6～94.4%TAR）が糞尿中に排泄され、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。呼気中への排泄は予備試験において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、糞中にはほとんど排泄されなかった。雌雄とも胆汁中排泄が主要な排泄経路であった。（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 上清にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (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 及び H 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 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* 代謝試験では、生成する代謝物は親化合物の場合と同様であり、シメコナゾールの代謝が D を経由していることが認められた。（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 (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 時間後及び 13 時間後に、雌では投与 2 時間後及び 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]に用いたマウスを用いて、投与 168 時間後の測定が実施された。

放射能濃度は、投与 2 時間後の小腸内容物で最も高く（雄で 222 µg/g、雌で 99 µg/g）、次いで胃腸管、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、盲腸又はその内容物を除くすべての組織で速やかに放射能は減少した。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中放射能が最も高かった（雄で 0.487 µg/g、雌で 0.518 µg/g）。（参照 3）

③ 代謝物同定・定量

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

尿及び糞中の主要代謝物は表 6 に示されている。

雌雄マウスの血漿中主要代謝物は E で、血漿中放射能の 26.7～38.0% 検出され、親化合物が 21.1～24.1%認められた。その他に 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親化合物のほか 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要代謝物は D のグルクロン酸抱合体で、胆汁中放射能の 89.6～92.0%を占めた。少量の代謝物として E、H、J 及び親化合物が認められたほか、雌では 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 尿及び糞中の主要代謝物 (%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 以上が糞尿中に排泄され、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。

収穫期の稲わらでは、D の糖抱合体（モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量）及び親化合物がそれぞれ 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、親化合物が 6.1～9.7%TRR 検出されたほか、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。もみ殻中の放射能も多く代謝物から構成されており、L 及び親化合物がそれぞれ 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 日後では総処理放射能の 1.0%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。収穫期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、D の糖抱合体（モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量）及び親化合物がそれぞれ 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 L が 13.2～14.2%TRR (0.034～0.044 mg/kg)、糠では 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 L 及び親化合物がそれぞれ 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 日後では総処理放射能の 1.1%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 600 g ai/ha 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(収穫期)に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、収穫期の放射能は、果実で 15.8～18.0%TAR、葉で 15.7～18.2%TAR であった。

収穫期の果実では、親化合物が 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 D の糖抱合体(モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量)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。

収穫期の葉では、親化合物が 52.9～59.9%TRR (2.26～2.62 mg/kg) 検出され、主な代謝物として 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。

[tri-¹⁴C]シメコナゾールをりんご(品種:ふじ)の葉に塗布し、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、処理 3、7、14 及び 28 日後に無処理葉、処理 28 日後に無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、処理葉から無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 160 g ai/ha の 2 回散布に相当する用量で塗布し、[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。

収穫期におけるさや全体の放射能は、39.3～48.2%**TAR**であった。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、収穫期における放射能はさや表面で1.7～4.3%**TRR** (0.029～0.062 mg/kg)であったのに対して、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。収穫期における葉全体の放射能は27.7～29.9%**TAR**であり、葉表面の放射能は2.4～5.3%**TRR** (0.054～0.135 mg/kg)であった。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。

収穫期における親化合物の残留量は、さや及び豆でそれぞれ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Dの糖抱合体(モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量)が、さやで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。その他にD、K及びLが少量認められた。

葉中では、親化合物の残留量は4.0～9.1%**TRR** (0.100～0.257 mg/kg)であった。主要代謝物としてDの糖抱合体(モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量)が収穫期の葉で67.5～72.6%**TRR** (1.53～1.74 mg/kg)検出された。

だいず(品種:タマホマレ)の葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾールを160 g ai/haの2回散布に相当する用量で塗布し、処理0、3、7及び14日後に処理葉、処理3、7及び14日後に無処理葉、処理14日後に無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、処理葉から無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. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを2種類の畑地土壌[埴壤土(岩手)、軽埴土(石川)]に乾土あたり3 mg/kgの用量で添加し、25℃の暗所で最長120日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

両土壌における¹⁴CO₂の発生量は少なく、処理120日後で0.2～0.8%**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B、C及びJで、岩手土壌では処理120日後に最高値としてBが19.5%**TAR**、Cが2.0%**TAR**、Jが4.6%**TAR**検出された。石川土壌では処理120日後にJが27.7%**TAR**と最高値を示したが、Bは処理7日後、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

水田土壌 [埴壤土 (岩手)] に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり 1.2 mg/kg 又は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり 1.3 mg/kg の用量で添加し、25°Cの暗所で最長 360 日間インキュベートして、湛水土壌中運命試験が実施された。また、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを滅菌した水田土壌 (同上) に乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、滅菌条件下での湛水土壌中運命試験も実施された。

[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理した非滅菌土壌では、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 1.0%TAR と少なかった。[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理では、¹⁴CO₂ の発生量はゆるやかに増加し、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主要分解物は 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 C が 180 日後に 2.2%TAR 検出された。その他に[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理では 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 J は検出されず、B が 120 日後に最大 25.6%TAR、C が少量 (0.67%TAR) 検出された。

シメコナゾールの水田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で 19 日、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理で 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

水田土壌 [軽埴土 (石川)] に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、25°Cの暗所で最長 360 日間インキュベートして、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 1.6%TAR と少なかった。主要分解物は 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みられなかった。その他に J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.5%TAR 検出され、C が少量 (0.8%TAR 以下) 検出された。シメコナゾールの水田土壌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

国内の4種類の水田土壌〔埴壤土（滋賀、岩手及び岡山）、軽埴土（石川）〕を用いて、[tri-¹⁴C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌表層に処理し、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。土壌表層には親化合物が 76.2～92.5% TAR、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

国内の2種類の水田土壌〔軽埴土（石川、茨城）〕及び2種類の畑地土壌〔微砂質埴壤土（茨城）、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 の酢酸緩衝液に 0.97 mg/L の用量で添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 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% (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 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 の用量で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50、60 及び 70°C で、それ以外は 50°C 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 の用量で添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノ

ンランプの 14 日間照射（光強度：99.5 W/m²、測定波長：300～700 nm）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、照射 14 日後で親化合物の残留量は 21.6%TAR であり、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

湛水状態の沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・軽壤土（熊本）、畑状態の火山灰土・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（親化合物）、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。

推定半減期は表 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圃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、畑状態では圃場試験の 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	親化合物+B
容器内試験	湛水状態	0.6 mg/kg	沖積土・埴壤土	100	101
			火山灰土・軽壤土	52	52
	畑状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土	1 以内	45
			洪積土・埴壤土	130	166
圃場試験	湛水状態	600 g ai/ha (2 回)	沖積土・埴壤土	5	5
			火山灰土・軽壤土	7	7
	畑状態	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、圃場試験では湛水状態で 1%粒剤、畑状態で 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。シメコナゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 6.00 mg/kg であった。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、F の最大残

留値は、最終散布7日後に収穫した茶(荒茶)及び茶(浸出液)の0.04 mg/kgであった。(参照2、13、14)

(2) 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110(計算値)、魚介類における最大推定残留値は0.154 mg/kgであった。(参照7)

(3) 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(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として食品中から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、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、今回申請されたこんにゃく、ごぼう及びほうれんそうを含むすべ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もとに行った。

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: 53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	43.1	22.7	42.6	49.7

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。

マウス及びラットにおいて、致死量(マウスで320 mg/kg体重以上、ラットで800 mg/kg体重以上)の投与で、種々の抑制性の症状が行動系、神経系及び自律神経系の項目全般にみられた。(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)	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 体重以上で抑制性症状、320 mg/kg 体重で雄 1 例、800 mg/kg 体重以上で全例死亡
	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 体重以上で抑制性症状、800 mg/kg 体重で 3 例、2,000 mg/kg 体重で全例死亡
	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	痙攣発現時間延長、320 mg/kg 体重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 体重以上で心拍数減少、2,000 mg/kg 体重で血圧低下、800 mg/kg 体重で 1 例、2,000 mg/kg 体重で 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 体重以上で炭末輸送能抑制、2,000 mg/kg 体重で 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 以上で PT 延長、 2,000 mg/kg 体 重で APTT 延長

8. 急性毒性試験

シメコナゾール（原体）の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）

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	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡、痙攣、削瘦
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	
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

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、結果はすべて陰性であった。(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)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 12 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増加

¹ 体重比重量を比重量という(以下、同じ)。

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 12 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Hb、RBC、MCH 減少 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、カルシウム増加 ・ Glu、クロール減少 ・ 脾比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、RBC、MCV 減少 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、カルシウム増加 ・ TG、Glu、クロール減少 ・ 腎絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV 減少 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 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 13 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP、AST 増加 ・ A/G 比、TG 減少 ・ 肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 ・ TP、Alb、T.Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、AST 増加 ・ Alb、A/G 比、T.Chol 減少 ・ TP 減少（500 ppm のみ） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 	100 ppm 以下 毒性所見なし

20 ppm	毒性所見なし
--------	--------

(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) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 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 14 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	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 TG、GGT 増加・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [一群雌雄各 85 匹 (主群 50 匹、衛星群 35 匹)] を用いた混餌 (原体 : 0、25、200 及び 1,600 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 15 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 16 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は 1,600 ppm 投与群ではむしろ少なく、検体投与による精巣への増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられた。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）

表 15 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

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少傾向、食餌効率低下 ・ MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加 ・ GGT、BUN 増加、TG、クロール減少 ・ TP、Alb、A/G 比増加、T.Chol 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、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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少傾向 ・ MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加 ・ GGT、BUN 増加、TG、クロール減少 ・ Alb、A/G 比減少、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫、変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・ 甲状腺小型ろ胞増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 近位尿細管褐色色素沈着 ・ 変異肝細胞巢（好酸性細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

表 16 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）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 17 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 18 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)

表 17 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ 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、変異肝細胞巣 (好酸性細胞、明細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ 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、変異肝細胞巣 (好酸性細胞)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 18 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

1 2 . 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) 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 19 に示されている。

800 ppm 投与群の親動物では、F₁ 雄の精巣上体比重量及び F₁ 雌の腎絶対及び比重量の増加もみられたが、病理組織学的変化は認められず、投与とは関連のない変化と考えられた。

本試験において、親動物では 130 ppm 以上投与群で P 雌に卵巣比重量増加等、F₁ 雄に包皮分離日齢早期化、F₁ 雌に膈開口日齢遅延及び下垂体絶対重量増加が認められ、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、親動物の一般毒性及び性成熟を含む繁殖能に対して 20 ppm (P 雄 : 1.25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.42 mg/kg

体重/日、F₁雄：1.48 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）と考えられた。（参照 3）

表 19 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：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、び漫性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・肝、副腎絶対及び比重量増加、卵巣絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇 ・出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大、び漫性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・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 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・卵巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離日齢早期化 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量増加 ・膣開口日齢遅延
	20 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・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	

（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、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び補正体重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

² 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

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（頸肋、腰肋等）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

シメコナゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、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及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 20 に示されているとおりすべて陰性であったので、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 20 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
	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) 0、125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。この他に、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 21 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すべて陰性であった。(参照 3)

表 21 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
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/プレート (+/-S9、各 2 回)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
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°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/7°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	100~5,000 µg/7°レト(-S9) 200~5,000 µg/7°レト(+S9) 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	
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°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
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°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
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°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
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°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
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°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	21~5,000 µg/7°レト 500~4,000 µg/7°レト (+/-S9)	
	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
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°レト 125~4,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
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
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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 2,030 µg/mL ではすべての系列で細胞毒性のため観察ができなかった。

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) 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。これらの変化はフェノバルビタール (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。一般に、非変異原性肝発がん物質による細胞増殖効果は、投与開始後 2~3 日でピークに達し、その後は投与を継続しても消失することが知られており、本試験においても同様な傾向が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群に PROD 活性の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm (1.5 mg/kg 体重/日) であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用に閾値があると考えられた。(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）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。

本試験において、200 ppm 以上の投与群で CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm (1.5 mg/kg 体重/日) であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用には閾値があることが、雄ラットの場合と同様に示唆された。（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、これらの作用には閾値があることが示唆された。

(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、SD ラット（一群雌 12 匹）に原体を 0、20、130 又は 800 ppm の用量で 28 日間混餌投与して、血清中ホルモンが測定された。

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 12 匹）に原体を 0、20、130 及び 800 ppm の用量で約 7 週間（交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで）混餌投与し、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した結果、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、 $3.4 \times 10^{-7} \sim 3.4 \times 10^{-5}$ 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）に、妊娠 0～20 日又は哺育 0～21 日に原体を 0、20、130 及び 800 ppm の用量で混餌投与し、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。

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）に起因すると考えられた。本所見に対する無毒性量は 130 ppm（妊

娠期：8.7 mg/kg 体重/日、哺育期：19.2 mg/kg 体重/日）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、今回動物体内運命試験（ラット）、植物体内運命試験（水稻）、作物残留試験（こんにゃく、ごぼう等）等が新たに提出された。

動物体内において、シメコナゾールは速やかに吸収及び排泄された。ラットでは主な排泄経路は胆汁中で、投与後 72 時間で 80%TAR 以上が糞尿中に排泄された。組織及び器官への残留性は認められなかった。糞尿中に親化合物は認められず、主要代謝物として雄では尿中に I が、雌では糞尿中に D の硫酸抱合体が検出された。胆汁中の主要代謝物は D のグルクロン酸抱合体であった。主な代謝経路は代謝物 D への酸化で、さらに硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受ける経路であった。マウスにおいてもラットと同様にシメコナゾールの吸収及び排泄は速やかで、組織及び器官への残留性も認められなかった。主要代謝物は雌雄とも D のグルクロン酸抱合体であった。

植物体内における 10%TRR を超える主要代謝物は D の糖抱合体、K 及び L であった。

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、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 6.00mg/kg（荒茶）、1.70mg/kg（荒茶）、0.04mg/kg（茶浸出液）であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.154 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、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

催奇形性については、2 世代繁殖試験においてラットの児動物に腎盂拡張が認められたが、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、これはレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり、この変化には閾値が存在すると考えられた。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。したがって、安全係数は 100 が妥当であると判断された。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中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 22 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 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。

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

表 22 各試験における無毒性量

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	参考資料 (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：0.85 雌：1.10	雄：0.85 雌：1.10
		雄：0、0.85、6.76、 56.8 雌：0、1.10、8.72、 70.4	雌雄：近位尿細管 褐色色素沈着等 肝細胞腺腫増加 (雄)	雌雄：近位尿細管 褐色色素沈着等 肝細胞腺腫増加 (雄)
	2 世代 繁殖試験	0、20、130、800 ppm	親動物、繁殖能 P 雄：1.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：1.48 F ₁ 雌：1.63	親動物、繁殖能 P 雄：1.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：1.48 F ₁ 雌：1.63
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		児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物、繁殖能： 卵巣比重量増加、 包皮分離日齢早 期化等 児動物：生存率低 下等	児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物、繁殖能： 卵巣比重量増加、 包皮分離日齢早 期化等 児動物：生存率低 下等	
	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	0、20、100、500、 2,500 ppm	雄：2.15 雌：13.6	雄：2.15 雌：13.6

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	参考資料 (農薬抄録)
	毒性試験	雄：0、2.15、11.5、 55.1、263 雌：0、2.69、13.6、 66.1、316	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大及び 脂肪化等	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 肝細胞腺腫増加 (雌雄)	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞 脂肪化等 肝細胞腺腫増加 (雌雄)
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 (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 (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 試験	0、40、200、1,000 ppm ----- 雄：0、0.96、4.78、 22.4 雌：0、0.97、4.88、 25.0	雄：0.96 雌：0.97 雌雄：び慢性肝細胞 肥大	雄：0.96 雌：0.97 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⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
B	AST-200	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	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	(<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	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	(<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	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	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	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	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	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	(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M	ATP-2474	原体混在物
N	ARK-158	原体混在物
O	AST-199	原体混在物
P	AST-292	原体混在物
Q	AST-293	原体混在物

<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
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

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 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	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	43	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				68	<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	
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
稲 (稲わら) 1997 年度	1	600 G	1	43	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	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	0.04	0.04	/	/	/	
				28	0.04	0.04	/	/	/	
				42	0.02	0.02	/	/	/	
稲 (稲わら) 2003 年度	1	600 G	2	21	3.62	3.36	/	/	/	
				28	2.09	1.70	/	/	/	
				42	0.74	0.72	/	/	/	
だいず (乾燥子実) 2000 年度	2	160 D	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	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 59-60	0.02 0.01	0.01 0.01*	/	/	/	

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃 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	0.03	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
				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	0.18	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	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				
ごぼう (根部) 2008年	1	2,700 G	1	188	0.08	0.06				
				191	0.11	0.07				
				195	0.09	0.07				
	1	2,700 G	1	148	0.01	0.01*				
こんにゃく (球茎) 2007年	1	900 G	3	137	<0.01	<0.01				
				144	<0.01	<0.01				
				151	<0.01	<0.01				
ほうれん そう 〔施設〕 (茎葉) 2007年	1	900 G	1	43	0.02	0.02				
				46	0.02	0.02*				
				50	<0.01	<0.01				
	1	900 G	1	32	<0.01	<0.01				
トマト 〔施設〕 (果実) 2002年度	2	75	3	1	0.03	0.02*				
				7	0.02	0.01				
				14	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	1	0.11	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				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				
かぼちゃ (果実) 2006年度	2	80	2	21	<0.05	<0.03				
				30	<0.05	<0.03				
				45	<0.05	<0.03				

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃 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
すいか 〔施設〕 (果実) 2003年度	2	75~150	5	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7-8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
メロン 〔施設〕 (果実) 2000年度	2	125	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			5	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				14	<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	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
				21	<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	0.30	0.20	0.05	0.02	<0.02	<0.02
				14	0.15	0.11	0.06	0.03	<0.02	
				21	0.08	0.08	0.03	0.02	<0.02	
夏みかん 〔無袋〕 (果実) 2000年度	2	319~ 350	3	7	0.20	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.08	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	
				21	0.06	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	
ゆず 〔無袋〕 (果実) 2000年度	2	250~ 400	3	7	0.23	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.11	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	
				21	0.09	0.05*	<0.02	<0.02	<0.02	
りんご 〔無袋〕 (果実) 1997年度	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	
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	
			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	
				30	0.05	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<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				
30	<0.03	<0.03		<0.03	<0.03	<0.02				
59-60	<0.03	<0.03		<0.03	<0.03	<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	
				21	0.03	0.02*	<0.03	<0.02	<0.02	
なし 〔無袋〕 (果実)	2	200	2	1	0.21	0.15	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.07	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	
				28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃 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
1998 年度			3	1	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	0.39	0.32	/	/	/	/
				7	0.14	0.08	/	/	/	/
				14	0.04	0.03*	/	/	/	/
あんず 〔露地,無 袋〕 (果実) 2006 年度	2	400	3	1	0.41	0.34	/	/	/	/
				3	0.32	0.27	/	/	/	/
				7	0.09	0.08	/	/	/	/
すもも 〔無袋〕 (果実) 2005 年度	2	400~ 500	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<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	0.51	0.41	/	/	/	/
				3	0.26	0.18	/	/	/	/
				7	0.06	0.06*	/	/	/	/

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃 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
おうとう 〔施設〕 (果実) 2001年度	2	400~ 625	3	1	1.13	0.80				
				3	0.86	0.60				
				7	0.60	0.49				
				14	0.30	0.17				
いちご 〔施設〕 (果実) 2004年度	2	200	3	1	1.49	0.76				
				3	1.09	0.59				
				7	0.67	0.34				
ぶどう 〔施設,無 袋〕 (果実) 2001年度	2	150~ 200	3	14	0.13	0.07*				
				21	0.07	0.04*				
				28	0.07	0.04*				
かき 〔無袋〕 (果実) 1999年度	2	175~ 218	4	7	0.10	0.06	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.09	0.06	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.07	0.04*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 1999年度 摘採10日前 から簡易被覆	2	100	1	7	4.58	2.65	1.70	1.10	0.04	0.03
				14	0.88	0.65	0.76	0.66	0.02	0.02*
				21	0.10	0.08	0.31	0.28	<0.02	<0.02
			2	7	4.80	3.18	1.91	1.48	0.04	0.03
				14	0.91	0.64	0.94	0.77	0.02	0.02*
				21	0.12	0.09	0.34	0.33	<0.02	<0.02
茶 (浸出液) 1999年度 摘採10日前 から簡易被覆	2	100	1	7	1.91	1.14	1.14	0.82	0.03	0.02*
				14	0.31	0.28	0.59	0.53	0.02	0.02*
				21	0.06	0.04	0.26	0.22	<0.02	<0.02
			2	7	2.01	1.45	1.21	1.16	0.03	0.03
				14	0.34	0.28	0.68	0.64	0.02*	0.02*
				21	0.09	0.06	0.28	0.21	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 2004年度	2	200	1	7	6.00	4.08				
				14	1.60	1.08				
				21	<0.50	0.31*				
			2	7	8.30	5.92				
				14	2.10	1.58				
				21	<0.50	0.33*				
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	7	2.58	2.09				
				14	0.78	0.67				
				21	0.10	0.08				

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。

・すべ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。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 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)
米	0.02	185.1	3.70	97.7	1.95	139.7	2.79	188.8	3.78
大豆	0.04	56.1	2.24	33.7	1.35	45.5	1.82	58.8	2.35
こんにゃく いも	0.02	12.9	0.26	5.7	0.11	11	0.22	13.4	0.27
ゴボウ	0.07	4.5	0.32	1.6	0.11	2.4	0.17	5.2	0.36
ねぎ	0.04	11.3	0.45	4.5	0.18	8.2	0.33	13.5	0.54
トマト	0.02	24.3	0.49	16.9	0.34	24.5	0.49	18.9	0.38
きゅうり	0.06	16.3	0.98	8.2	0.49	10.1	0.61	16.6	1.00
ほうれん草	0.02	18.7	0.37	10.1	0.20	17.4	0.35	21.7	0.43
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかんの 果実全体	0.11	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他の かんきつ	0.12	0.4	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.07
りんご	0.08	35.3	2.82	36.2	2.90	30	2.40	35.6	2.85
なし	0.12	5.2	0.62	4.5	0.54	5.4	0.65	5.2	0.62
もも	0.21	0.5	0.11	0.7	0.15	4	0.84	0.1	0.02
ネクタリン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
アンズ	0.34	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
ウメ	0.41	1.1	0.45	0.3	0.12	1.4	0.57	1.6	0.66
おうとう	0.8	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
イチゴ	0.76	0.3	0.23	0.4	0.30	0.1	0.08	0.1	0.08
ブドウ	0.07	5.8	0.41	4.4	0.31	1.6	0.11	3.8	0.27
かき	0.06	31.4	1.88	8	0.48	21.5	1.29	49.6	2.98
茶	4.08	3	12.2	1.4	5.71	3.5	14.3	4.3	17.5
みかんの皮	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
魚介類	0.154	94.1	14.5	42.8	6.59	94.1	14.5	94.1	14.5
合計			43.1		22.7		42.6		49.7

- ・ 残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（別紙 3 参照）。但し、トマト、みかん、なつみかん、ゆず、ぶどう及びかきについては、登録に基づく使用方法で残留試験が実施されていなかったため、各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・ 「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 17～19）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・ 妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・ 「摂取量」：残留値から求めたシメコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
- ・ ニンニク、かぼちゃ、すいか、メロン及びびすものデータはすべ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、未公表
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. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年
18. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001 年
19. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002 年