

(案)

農薬評価書

シメコナゾール

2007年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験	7
(1)ラットにおける動物体内運命試験	7
① 薬物動態	7
② 体内分布	7
③ 排泄	7
④ 代謝物同定・定量	8
(2)ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	9
(3)マウスにおける動物体内運命試験	9
① 薬物動態	9
② 体内分布	9
③ 排泄	9
④ 代謝物同定・定量	9
2. 植物体内運命試験	10
(1)水稲	10
(2)りんご	10
(3)大豆	11
3. 土壌中運命試験	12
(1)好氣的土壌中運命試験	12
(2)湛水土壌中運命試験①	12
(3)湛水土壌中運命試験②	12
(4)土壌カラムリーチング試験	13
(5)土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13

(1)加水分解試験①	13
(2)加水分解試験②	13
(3)水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	14
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	16
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
10. 亜急性毒性試験	17
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	18
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	18
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	19
(3)18カ月間発がん性試験(マウス)	20
12. 生殖発生毒性試験	21
(1)2世代繁殖試験(ラット)	21
(2)発生毒性試験(ラット)	21
(3)発生毒性試験(ウサギ)	22
13. 遺伝毒性試験	22
14. その他の試験	24
(1)肝腫瘍発現機序検討試験	24
① 雄 F344 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	24
② 雌 F344 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	25
③ 変異肝細胞巢の細胞増殖活性検査	25
(2)分娩異常発現機序検討試験	26
① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験	26
(3)腎盂拡張発現機序検討試験	26
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	26
② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験	26
③ 胎児また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)	27
Ⅲ. 総合評価	28
・ 別紙 1:代謝物/分解物等略称	31
・ 別紙 2:検査値等略称	32
・ 別紙 3:作物残留試験成績	33
・ 参照	38

<審議の経緯>

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 厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)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 同接受(参照2、3)
2007年 2月 8日 食品安全委員会第177回会合(要請事項説明)(参照4)
2007年 5月 28日 農薬専門調査会確認評価第三部会第4回会合(参照5)
2007年 6月 1日 農林水産省より厚生労働省へ残留基準設定依頼(魚介類)
2007年 6月 5日 厚生労働大臣より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)、同接受(参照6)
2007年 6月 7日 食品安全委員会第193回会合(要請事項説明)(参照7)
2007年 6月 20日 農薬専門調査会幹事会第20回会合(参照8)
2007年 6月 28日 食品安全委員会第196回会合(報告)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*: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	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	

(2007年4月1日から)

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

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

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」(IUPAC : (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) 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びマウス)、植物体内運命 (水稲、りんご及び大豆)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、シメコナゾール投与により主に肝臓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、ラット及びマウスで肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、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。また、催奇形性については、2 世代繁殖試験においてラットの子動物に腎盂拡張が認められたが、この異常には閾値が存在し、閾値未満の用量であれば奇形は発生しないと考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、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-(1H-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-(1H-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]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

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

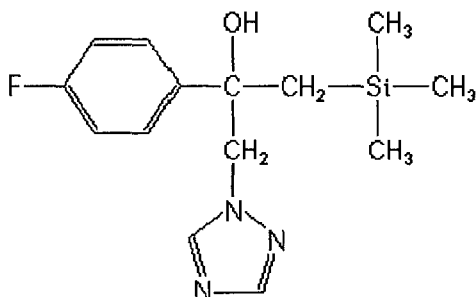
4. 分子式

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、大豆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。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照2）。

各種運命試験（II. 1~4）は、シメコナゾールのトリアゾールの3,5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（tri- ^{14}C -シメコナゾール）、フェニル環部分の炭素を ^{14}C で標識したもの（phe- ^{14}C -シメコナゾール）及び代謝物IまたはIIIのトリアゾールの3,5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（tri- ^{14}C -代謝物IまたはIII）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) ラットにおける動物体内運命試験

① 薬物動態

F344 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（低用量）及び70 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、血中放射能濃度が測定された。

低用量投与群では、最高濃度到達時間（ T_{max} ）は雄で8時間、雌で1時間、最高濃度（ C_{max} ）は雄で1.14 $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.58 $\mu\text{g/g}$ 、半減期（ $T_{1/2}$ ）は雄で48時間、雌で26時間であった。

高用量投与群では、 T_{max} は雄で4時間、雌で2時間、 C_{max} は雄で10.4 $\mu\text{g/g}$ 、雌で8.08 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は雄で86時間、雌で16時間であった。（参照2）

② 体内分布

F344 ラット（一群雌雄各3匹）に、tri- ^{14}C -シメコナゾールを5 mg/kg 体重（低用量）及び70 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、雄では投与6時間後及び48時間後に、雌では投与2時間後及び24時間後に、組織及び臓器中放射能濃度が測定された。投与168時間後の測定は、tri- ^{14}C -シメコナゾール投与による排泄試験（1.（1）③）に用いたラットで実施された。また、F344 ラット（一群雌雄各5匹）に、phe- ^{14}C -シメコナゾールを5 mg/kg 体重の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。

低用量投与群では、投与6時間後の雄において肝臓の放射能濃度が最も高く（12.6 $\mu\text{g/g}$ ）、次いで副腎、腎臓であった。雌では投与2時間後の肝臓で最も高く（11.4 $\mu\text{g/g}$ ）、次いで腹腔内脂肪、皮下脂肪、副腎、腎臓であった。高用量投与群では、放射能は脂肪に比較的多く分布し、時間の経過とともに速やかに減少した。いずれの標識体投与群においても、投与168時間後ではほとんどの組織で少量の放射能しか検出されなかったが、雄の組織中放射能濃度は雌に比して高かった。（参照2）

③ 排泄

F344 ラット（一群雌雄各5匹）に、tri- ^{14}C -シメコナゾール及びphe- ^{14}C -シメコナゾールを5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、糞尿中の放射能濃度が測定された。

いずれの標識体投与群においても、投与後72時間に総投与放射能（TAR）の大部分

(82.6~94.4%) 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殆ど認められなかった。

胆管カニューレを挿入した F344 ラット（一群雌雄各 3 匹）に、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾールを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄量が測定された。投与後 24 時間に雄では 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、糞中には殆ど排泄されなかった。雌雄とも胆汁排泄が主要な排泄経路であった。（参照 2）

④ 代謝物同定・定量

$\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与による体内分布試験（1.（1）②）に用いたラットの血漿及び肝臓、排泄試験（1.（1）③）に用いたラットの尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物の同定及び定量が行われた。また、F344 ラット（一群雌雄各 5 匹）に、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾールを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、糞尿中の代謝物の同定及び定量が行われた。

ラットの糞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。代謝物の種類に性差はみられなかったが、その量比は異なっていた。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 VIII で、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与群では 12.9~16.8%TAR、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与群では 21.6%TAR 検出された。その他にも多くの代謝物（V のグルクロン酸抱合体、III のグルクロン酸抱合体、IX、III の硫酸抱合体、VII、V+VI、IV、III）が検出されたが、いずれも 10%TAR 以下であった。但し、代謝物 IX は $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与群の尿中でのみ認められた。雌の尿中主要代謝物は III の硫酸抱合体でいずれの投与群においても 30%TAR 以上検出された。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。雌の糞中の主要代謝物は III の硫酸抱合体で、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与群では 31.6~34.9%TAR、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール投与群では 26.6%TAR 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 V 及び IV で、それぞれ血漿中放射能の 17.6%及び 50% 検出された。雌では親化合物が 48.5%を占め、主要代謝物として III の硫酸抱合体が 23.5% 検出された。他の代謝物は糞尿中で検出されたものと同種であった。

肝臓中の主要代謝物は雄では IV で、肝臓中放射能の 26.7%検出された。雌では III の硫酸抱合体が肝臓中放射能の 59.1%を占め、次いで親化合物が 28.2%検出された。他には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 III のグルクロン酸抱合体で、投与後 24 時間に 56.5%TAR 検出され、雌では III のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体で、投与後 24 時間にそれぞれ 35.6%TAR 及び 16.6%TAR 検出された。

シメコナゾールはラット体内で III へと酸化され、III は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、さらに IV や VIII 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、I へと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 I へと変化し、続いて V へと代謝され、VI へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受けるとの経路が示された。（参照 2）

(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 I または tri-¹⁴C-代謝物 III を雄ラットの肝 9000 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 III 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 9000 g 上清を用いた代謝試験では、NADPH 依存的な酸化代謝によって、代謝物 III、IV、V、VI、VII が生じた。代謝物 III 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 III に代謝された後、酸化代または抱合代を受けると推定された。

代謝物 III 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代謝物 III を経由していることが認められた。(参照 2)

(3) マウスにおける動物体内運命試験

① 薬物動態

ICR マウス (一群雌雄各 6 匹) に、tri-¹⁴C-シメコナゾールを 5 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回経口投与し、血中放射能濃度が測定された。T_{max} は雌雄とも 2 時間、C_{max} は雄で 1.28 μg/g、雌で 1.70 μg/g、T_{1/2} は雄で 13 時間、雌で 9 時間であった。(参照 2)

② 体内分布

ICR マウス (一群雌雄各 3 匹) に、tri-¹⁴C-シメコナゾールを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、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。投与 168 時間後の測定は、排泄試験 (1. (3) ③) に用いたマウスで実施された。

投与 2 時間後の小腸内容物で放射能濃度が最も高く (雄で 222 μg/g、雌で 99 μg/g)、次いで胃腸管、肝臓、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、盲腸またはその内容物を除く全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 2)

③ 排泄

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、tri-¹⁴C-シメコナゾールを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、糞尿中の放射能濃度が測定された。投与後 48 時間に 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 2)

④ 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) ③) に用いたマウスの糞及び尿、ならびに体内分布試験 (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、代謝物の同定及び定量が行われた。

尿中の主要代謝物は III のグルクロン酸抱合体で、雄では 20.7%TAR、雌では 21.5%TAR を占めた。その他に雄では代謝物 VIII が 17.9%TAR、10%TAR 以下の代謝物として IV、IX、VII、III、V のグルクロン酸抱合体及び親化合物が同定され、雌では代謝物 VIII が 15.2%TAR、IV が 11.5%TAR、10%TAR 以下の代謝物として IX、VII、V のグルクロン酸抱合体、III、III の硫酸抱合体が同定された。糞中でも尿中と同様の代謝物が認められたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

血漿中の主要代謝物は IV 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 IX、III のグルクロン酸抱合体、III、VII が同定された。

肝臓及び腎臓中においても主要代謝物として IV と親化合物が検出されたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

胆汁中の主要代謝物は III 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。その他に少量の代謝物として IV、VII、IX 及び親化合物が同定され、雌では III も認められた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

tri-¹⁴C-シメコナゾール及び phe-¹⁴C-シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で、水稻(品種：日本晴)の幼苗を移植したポットの田面水に処理し、植物体内運命試験が実施された。試料は、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)に、phe-¹⁴C-シメコナゾール処理区では、処理 120 日後に稲体を採取した。また、各処理区とも処理 3 時間、1、3、6、15 日後に田面水を、処理 120 日後に土壌を採取した。

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(TAR)の 1.0%以下まで減少した。

稲体における放射能は、処理 30 日後の茎葉部で 7.1~13.9%TAR であった。収穫期の稲わら中の放射能は 13.9~23.8%TAR であったが、玄米では<0.1~0.2%TAR、籾殻では 0.1%TAR と少なかった。

処理 120 日後の稲わらでは、主要代謝物として III 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 4.7~8.8%TAR 及び 2.5~3.9%TAR 検出された。玄米中の放射能は極性代謝物からなり、X 及び XI が同定されたが、0.1%TAR 未満と僅かであった。籾殻中の放射能も多く代謝物から構成されていたが、生成量は僅かであった。(参照 2)

(2) りんご

tri-¹⁴C-シメコナゾール及び phe-¹⁴C-シメコナゾールを 600 g ai/ha の用量で、りんご(品種：ふじ)の果実及び葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、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)に、phe-¹⁴C-シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 45 日後に果実及び葉を採取した。

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 5.52~6.75% TAR 検出された。主な代謝物として III 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 2.49~3.31% TAR、代謝物 V が 1.51~1.74% TAR、その他に代謝物 I、II 及び III が 1% TAR 未満検出された。また微量であるが代謝物 IV 及び IX も同定された。

収穫期の葉では、親化合物が 9.42~9.63% TAR 検出され、主な代謝物として III の糖抱合体（モノグルコシド）が 3.43~4.27% TAR 検出された。その他にも果実と同様の代謝物が同定されたが、1% TAR 未満であった。

tri-¹⁴C-シメコナゾールをりんご（品種：ふじ）の葉に塗布し、移行性試験が実施された。試料は、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉を、処理 3、7、14 及び 28 日後に無処理葉を採取し、処理 28 日後には無処理果実も採取した。その結果、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または果実への移行は認められなかった。（参照 2）

（3）大豆

tri-¹⁴C-シメコナゾール及び 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、大豆（品種：タマホマレ）のさや及び葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、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）にさや及び葉を採取し、37 日後には根も採取した。phe-¹⁴C-シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後にさや及び葉を採取し、37 日後には根も採取した。

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減少し、収穫期における放射能は 0.84~1.70% TAR であったのに対して、さや内部に取り込まれた放射能は増加し、35.3~42.1% TAR であった。豆へ移行した放射能は経時的に増加し、収穫期における放射能は 2.35~5.22% TAR 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 0.65~1.59% TAR であった。さや及び葉とも、標識位置による消失、移行性に大差は認められなかった。

さや処理 37 日後の親化合物の残留量は、さや及び豆でそれぞれ 7.38~7.85% TAR 及び 0.95~1.73% TAR であり、半減期は 4.6 日であった。主要代謝物として III 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 9.36~14.1% TAR、豆で 0.74~1.01% TAR 検出された。その他に代謝物 III、X、XI が少量認められた。

葉処理 37 日後の葉中では、親化合物の残留量は 1.09~2.69% TAR であり、半減期は 2.4 日であった。主要代謝物として III 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 18.7~21.7% TAR 検出された。

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、大豆（品種：タマホマレ）の葉に塗布し、移行性試験が実施された。試料は、処理 0、3、7 及び 14 日後に処理葉を、処理 3、7 及び 14 日後に無処理葉を採取し、処理 14 日後には無処理未成熟さやも採取した。その結果、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またはさやへの移行は認められなかった。（参照 2）

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3 mg/kg 土壌(乾土)の用量で添加し、25°C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。

両土壌における二酸化炭素の発生量は少なく、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I、II及びIXで、岩手土壌では処理120日後に最高値として分解物Iが19.5% TAR、IIが2.00% TAR、IXが4.58% TAR 検出された。石川土壌では処理120日後に分解物IXが27.7% TARと最高値を示したが、分解物Iは処理7日後、IIは処理15日後にそれぞれ最高値73.2% TAR及び3.12% TARを示した後漸減した。シメコナゾールの土壌中半減期は、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2)

(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1.2 mg/kg 土壌(乾土)及びphe-¹⁴C・シメコナゾールを1.3 mg/kg 土壌(乾土)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1.2 mg/kg 土壌(乾土)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、二酸化炭素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では、二酸化炭素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I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IIが180日後に2.22% TAR 検出された。その他にtri-¹⁴C・シメコナゾール処理では分解物IX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IXは検出されず、分解物Iが120日後に最大25.6% TAR、分解物II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2)

(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1.2 mg/kg 土壌(乾土)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。

二酸化炭素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。主要分解物はI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。その他に分解物 IX 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、分解物 II 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半減期は 122 日であった。(参照 2)

(4) 土壌カラムリーチング試験

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、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌表層に処理し、土壌カラムリーチング試験が実施された。

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、分解物 I 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 2)

(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 219~2330 であり、土壌吸着性が高いことが認められた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

$\text{tri-}^{14}\text{C}$ -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。

シメコナゾールの減少は速やかで、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 I が認められ、処理 30 日後の分解物 I 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 2)

(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°C 、 60°C 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 2)

(3) 水中光分解試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾールを滅菌蒸留水及び自然水に 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/m^2 、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 I 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 2)

5. 土壌残留試験

湛水状態の沖積・埴壤土（埼玉）及び火山灰・軽壤土（熊本）、畑状態の火山灰・埴壤土（青森）及び洪積・埴壤土（福島）を用いて、シメコナゾール（親化合物）、分解物 I 及び分解物 IX 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 1 に示されている。分解物 IX 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定量限界未満 (<0.01mg/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 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期	
			シメコナゾール	親化合物+分解物 I
容器内試験	0.6 mg/kg	沖積・埴壤土	100 日	101 日
		火山灰・軽壤土	52 日	52 日
	0.6 mg/kg	火山灰・埴壤土	1 日以内	45 日
		洪積・埴壤土	130 日	166 日
圃場試験	600 g ai/ha (2 回)	沖積・埴壤土	5 日	5 日
		火山灰・軽壤土	7 日	7 日
	350 g ai/ha (3 回)	火山灰・埴壤土	26 日	80 日
		洪積・埴壤土	60 日	73 日

¹⁾ 容器内試験では原体、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. 作物残留試験

シメコナゾール、代謝物 III 及び代謝物 V 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高値は、もも（果皮）を除くと、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 8.30 mg/kg であった。(参照 2)

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 2 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、自律神経系の項目全般にみられた。(参照 2)

表 2 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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)	マウス	雄 3 雌 3	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上で抑制性定状、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)	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で抑制性定状、800 mg/kg 体重で 3 例、2000 mg/kg 体重で全例死亡
	体温	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (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
	ヘキソバルピタール睡眠	マウス	雄 8	0, 0.21, 0.52, 1.31, 0.328, 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	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	ラット	雄 5	0, 128, 320, 800, 2000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で心拍数減少、2000 mg/kg 体重で血圧低下、800 mg/kg 体重で 1 例、2000 mg/kg 体重で 4 例死亡
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (経口)	800	2000	2000 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	マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制、2000 mg/kg 体重で 2 例死亡
	摘出回腸	モルモット	雄 4	0, 10 ⁶ , 10 ⁷ , 10 ⁸ , 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	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上で握力低下
	横間質神経筋	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	ラット	雄 5	0.51.2.128. 0.320,800,2000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上 でPT延長、 2000 mg/kg 体重で APTT延長
----	-------	-----	-----	---------------------------------------	------	-----	--

8. 急性毒性試験

シメコナゾール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 3 に示されている。また、シメコナゾールの原体混在物及び代謝物のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施されており、結果は原体と同等もしくはより低毒性であった (表 4)。(参照 2)

表 3 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	F344 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	1180	1020	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	F344 ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	中毒症状はみられない
吸入	F344 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	

表 4 急性毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

原体混在物及び代謝物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
AST-200 (代謝物 I) ¹⁾	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、
AST-474 (代謝物 II) ¹⁾	1690	1300	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
HMF-155 (代謝物 III)	>5000	>5000	自発運動低下、よろめき歩行、う ずくまり姿勢、呼吸緩徐
ATP-3118 (代謝物 V)	3280	2710	腹臥位、自発運動低下または消 失、体温低下
トリアゾリル-L-アラニン (代謝物 X)	>5000	>5000	中毒症状はみられない
トリアゾリル酢酸 (代謝物 XI)	5000	6120	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
ATP-2474	988	745	腹臥位、自発運動低下または消

(原体混在物)			失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
ARK-158 (原体混在物)	988	1090	腹臥位、円背位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
AST-199 (原体混在物)	1280	1540	腹臥位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
AST-292 (原体混在物)	2950	2050	腹臥位、円背位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
AST-293 (原体混在物)	>5000	>5000	中毒症状はみられない

¹⁾：原体混在物としても存在する。

いずれの試験も ICR マウス雌雄各 5 匹で実施。

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、ならびに 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 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100、500 及び 2500 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 5 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量¹⁾ 増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) であると考えられた。(参照 2)

表 5 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Hb、RBC、MCH 低下 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、Ca 増加 ・ Glu、Cl 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 低下 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、Ca 増加 ・ TG、Glu、Cl 減少 ・ 腎絶対重量増加 ・ 脾絶対・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 低下 ・ TG 減少 ・ 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 腎比重量増加

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

	・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 2500 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 6 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 2)

表 6 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 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・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・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 1000 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、1000 ppm 投与群の雌雄に、ALP 活性の上昇、肝絶対・比重量増加、及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 2)

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 1000 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 7 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄に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 2)