

# 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
白井健二	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 真  
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  
代田真理子  
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、りんご及びだいち)、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-(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

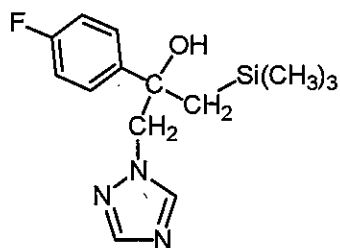
### 4. 分子式

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>OSi

### 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<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾール」という。)、フェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの(以下「[phe-<sup>14</sup>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<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[tri-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>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。

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 <sub>max</sub> (hr)	8	1	4	2
C <sub>max</sub> (µg/g)	1.14	0.58	10.4	8.08
T <sub>1/2</sub> (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-<sup>14</sup>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（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-<sup>14</sup>C]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<sub>max</sub> 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 (µg/g)

標識体	投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
[tri- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール又は[phe-<sup>14</sup>C]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- <sup>14</sup> C] シメコナ ゾール	5	尿 <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	雄	E(2.29)
			雌	D の硫酸抱合体(3.68)
	胆汁 <sup>3)</sup>	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 <sup>4)</sup>	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- <sup>14</sup> C] シメコナ ゾール	5 <sup>1)</sup>	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-<sup>14</sup>C]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 (%<sup>1)</sup>)

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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール若しくは [phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与又は[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール、[tri-<sup>14</sup>C]代謝物 B 又は[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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	
	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	2	2
C <sub>max</sub> (µg/g)	1.28	1.70
T <sub>1/2</sub> (hr)	13	9
AUC (hr · µg/g)	114	84.3

### ② 分布

ICR マウス (雌雄各 3 匹) に、[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール又は[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で田面水に処理し、[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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）