

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 ・ 精巣間細胞過形成 ・ 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、変異肝細胞巣（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 ・ 変異肝細胞巣（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 精巣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
精巣間細胞腫	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、変異肝細胞巢 (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、変異肝細胞巢 (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

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) 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、び慢性肝細胞脂肪化 	<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、び慢性肝細胞脂肪化 	<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

² 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

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)

13. 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全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/テ ^ス ISK 1~200 µg/テ ^ス ISK 20~150 µg/テ ^ス ISK (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 7.8~500 µg/7° ^レ ト (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 78~5,000 µg/7° ^レ 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全て陰性であった。(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/7° レート (+/-S9、各 2 回)	陰性
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
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)	
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
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
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
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
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 -S9 : 弱い 陽性 +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)	
	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
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° レット 125~4,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
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° レット 56.3~1,800 µg/7° レット (+/-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° レット 156~5,000 µg/7° レット (+/-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 では全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現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、作物残留試験（とうがらし）の成績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。吸収率は74.4～83.7%と算出された。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/アンジ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 (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 肝細胞腺腫増加 (雄)	雄：0.85 雌：1.10 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 ----- 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、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、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	親動物、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、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 (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/原体混在物略称>

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 O-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>

○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	<0.02
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	43	<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	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	7	0.02	0.01				
				14	0.01	0.01*				
				1	0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
きゅうり [施設] (果実) 2000年度	2	79.5~ 125	3	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
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	<0.02
				21	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	0.20	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.08	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	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	0.23	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.11	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.09	0.05*	<0.02	<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	<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
			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
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)	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	<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				

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。

・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。

○海外における作物残留試験成績

作物名 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
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。

<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	0.02	12.9	0.26	5.7	0.11	11	0.22	13.4	0.27
いも									
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 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
アズキ	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、メロン及びすもも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、一部公表予定
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. 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
22. 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
23. 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