

農薬評価書

シメコナゾール (第7版)

令和4年（2022年）10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	7
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿	9
○ 要 約	11
I. 評価対象農薬の概要	12
1. 用途	12
2. 有効成分の一般名	12
3. 化学名	12
4. 分子式	12
5. 分子量	12
6. 構造式	12
7. 物理的・化学的性状	13
8. 開発の経緯	13
II. 安全性に係る試験の概要	14
1. 土壌中動態試験	14
(1) 好氣的土壌中動態試験	14
(2) 湛水土壌中動態試験	14
(3) 土壌溶脱試験	15
(4) 土壌吸着試験	15
2. 水中動態試験	15
(1) 加水分解試験①	15
(2) 加水分解試験②	15
(3) 水中光分解試験	16
3. 土壌残留試験	16
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験	17
(1) 植物代謝試験	17
① 水稻①	17
② 水稻②	17
③ りんご	18
④ だいず	18
(2) 作物残留試験	20
① 作物残留試験（国内）	20
② 作物残留試験（海外）	20

(3) 家畜代謝試験.....	20
① ヤギ	20
② ニワトリ	24
(4) 畜産物残留試験.....	28
① ウシ①	28
② ウシ②	28
③ ニワトリ	28
(5) 魚介類における最大推定残留値.....	29
(6) 推定摂取量.....	29
5. 動物体内動態試験.....	29
(1) ラット.....	29
① 吸収	29
② 分布	30
③ 代謝	31
④ 排泄	34
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験.....	35
(3) マウス.....	35
① 吸収	35
② 分布	35
③ 代謝	36
④ 排泄	36
6. 急性毒性試験等.....	37
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	37
(2) 一般薬理試験.....	38
7. 亜急性毒性試験.....	40
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	40
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	41
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	42
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	42
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	42
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	43
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）.....	44
9. 生殖発生毒性試験.....	45
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	45
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	47
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	48
10. 遺伝毒性試験.....	48
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験.....	49

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	49
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	50
12. その他の試験	50
(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	50
(2) 分娩異常発現機序検討試験	51
(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	51
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）	53
1. 急性毒性試験等	53
(1) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）	53
2. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）	53
IV. 食品健康影響評価	56
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	63
・別紙2：検査値等略称	64
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	66
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	78
・別紙5：畜産物残留試験成績	79
・別紙6：推定摂取量	80
・参照	82

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

－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から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照11）

－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、ごぼう及びほう

れんそう)

- 2011年 3月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0322 第 6 号）、関係書類の
接受（参照 12～15）
- 2011年 4月 28日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 5日 追加資料受理（参照 16）
- 2012年 1月 13日 第 79 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 9日 第 418 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 17）
- 2013年 3月 12日 残留農薬基準告示（参照 21）

－第 4 版関係－

- 2012年 4月 16日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 2012年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 4 号）、関係書類の
接受（参照 18～20）
- 2012年 7月 23日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 11月 12日 第 453 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 22）
- 2013年 8月 6日 残留農薬基準告示（参照 23）

－第 5 版関係－

- 2015年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、レタス等）
- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発生食 1009 第 3 号）
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照 25～27）
- 2015年 10月 20日 第 581 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 11月 12日 第 49 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2015年 12月 16日 第 130 回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 12日 第 590 回食品安全委員会（報告）
- 2016年 1月 13日 から 2月 11日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 2月 17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
- 2016年 2月 23日 第 596 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 28）
- 2017年 4月 11日 残留農薬基準告示（参照 29）

－第6版関係－

- 2018年 3月 6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：未成熟とうもろこし）
- 2018年 4月 18日 厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0418 第24号）、関係書類の接受（参照 30～33）
- 2018年 4月 24日 第694回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 5月 22日 第697回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 34）
- 2019年 6月 27日 残留農薬基準告示（参照 35）

－第7版関係－

- 2022年 7月 1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：稲）並びに畜産物への基準値設定依頼
- 2022年 7月 13日 厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0713 第3号）、関係書類の接受（参照 36～43）
- 2022年 7月 19日 第867回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 9月 5日 第18回農薬第五専門調査会
- 2022年 10月 3日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2022年 10月 11日 第875回食品安全委員会（審議）
（10月12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)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から
** : 2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

(2021年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)
 浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
 川西 徹 (委員長代理 第二順位)
 脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
 香西みどり
 松永和紀
 吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清

臼井健二
江馬 真
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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***

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
小林裕子

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
根岸友恵

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

* : 2009年1月19日まで

(2012年3月31日まで)

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

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*

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

小澤正吾
川合是彰
川口博明
栗形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
栗形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	西川秋佳
乾 秀之	久米利明	古濱彩子
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋
籠橋有紀子		

<第 49 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

豊田武士

<第 18 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

代田真理子（東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター客員教授）

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」(CAS No.149508-90-7)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第7版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(水稻)、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)及び畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻、りんご等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(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)、遺伝毒性等である。

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

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

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

各種試験結果から、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をシメコナゾール(親化合物のみ)、畜産物中のばく露評価対象物質をシメコナゾール(グルクロン酸抱合体を含む。)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.85 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0085 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

シメコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の9.00 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.09 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重をARfDと設定した。

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

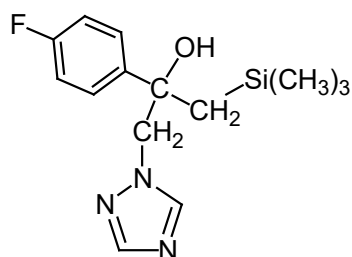
4. 分子式

C₁₄H₂₀FN₃OSi

5. 分子量

293.41

6. 構造式



原体中組成 (R : S = 1 : 1)

7. 物理的・化学的性状

融点	: 119~121°C
沸点	: 測定不能 (260°C以上で沸点に至らず分解)
密度	: 1.20 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 5.4×10 ⁻⁵ Pa (25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 白色結晶性固体、無臭
水溶解度	: 57.5 mg/L (20±0.5°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} =3.2 (25°C)
解離定数	: 測定不能 (pH 2~pH 12)

8. 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、2001 年に初回農薬登録され、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農薬登録されている。

第 7 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (適用拡大：稲) 及び畜産物への基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、シメコナゾールのトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾール」という。）、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾール」という。）及び代謝物 B 又は D のトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ 代謝物 B 又は D」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からシメコナゾールの濃度（ mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾールを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 ^a
3.0 mg/kg 乾土、25°C、水分含量：最大容水量 60%、暗所、最長 120 日間インキュベート	埴壤土(岩手)	B、C、J、 $^{14}\text{CO}_2$	59 日
	軽埴土(石川)		3.5 日

^a：R 体及び S 体の存在比はおよそ 1：1 で、分解速度に差は認められなかった。

(2) 湛水土壌中動態試験

$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾール又は $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾールを用いて湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 3）

表 2 湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾール	埴壤土(岩手)	非滅菌	B、C、J、 $^{14}\text{CO}_2$ 19 日 ^a
		滅菌	B、C 93 日
	軽埴土(石川)	非滅菌	B、C、J、 $^{14}\text{CO}_2$ 122 日
$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ シメコナゾール	埴壤土(岩手)	非滅菌	B、C、 $^{14}\text{CO}_2$ 20 日 ^a

^a：R 体及び S 体の存在比はおよそ 1：1 で、分解速度に差は認められなかった。

(3) 土壌溶脱試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを用いて、土壌溶脱試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 3)

表 3 土壌溶脱試験の概要及び結果

試験条件	土壌	層	認められた分解物
900 g ai/ha 相当、土壌カラム表層処理、約 400 mL 精製水 2 日間流下	埴壤土(滋賀、岩手及び岡山)、 軽埴土(石川)	表層	B
		下層	検出されず
		溶出液中	

(4) 土壌吸着試験

シメコナゾールを用いて、土壌吸着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 3)

表 4 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc}
軽埴土(石川及び茨城)、 微砂質埴壤土(茨城)、 砂質埴壤土(愛知)	3.19~28.4	219~2,330

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 3)

表 5 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.97 mg/L、25±1°C、 暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 4.0 (酢酸滅菌緩衝液)	B	29.1 日

(2) 加水分解試験②

シメコナゾールを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 3)

表 6 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	推定半減期
28 mg/L、50℃、最長 120 時間インキュベ ート	pH 4.0(リン酸緩衝液) ^a	22.9 日(25℃)
	pH 7.0(リン酸緩衝液)	—
	pH 9.0(ホウ酸緩衝液)	—

^a : 50℃に加え 60 及び 70℃でも実施

— : 分解しなかったことから推定半減期は算出されなかった。

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]シメコナゾールを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 7 に示されている。(参照 3)

表 7 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
1.19 mg/L、25±2℃、キセ ノンランプ(光強度：99.5 W/m ²)、14 日間照射	滅菌蒸留水(pH 6.75)	検出されず	—
	自然水[土壌浸出水(滋賀)、 pH 5.30]	B	7.2 日 (9.0 日)

— : 分解しなかったことから推定半減期は算出されなかった。

^a : 括弧内は東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算

3. 土壌残留試験

シメコナゾール並びに分解物 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。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。(参照 3)

表 8 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)	
			シメコナゾール	シメコナゾール+B
容器内 試験	0.6 mg/kg	沖積土・埴壤土(埼玉)	100	101
		火山灰土・軽壤土(熊本)	52	52
	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土(青森)	1 以内	45
		洪積土・埴壤土(福島)	130	166
ほ場 試験	600 g ai/ha (2 回)	沖積土・埴壤土(埼玉)	5	5
		火山灰土・軽壤土(熊本)	7	7
	350 g ai/ha (3 回)	火山灰土・埴壤土(青森)	26	80
		洪積土・埴壤土(福島)	60	73

・ 分解物 J は、湛水状態では容器内及びほ場試験のいずれにおいても検出限界 (0.01 mg/kg) 未
満であり、畑地状態ではほ場試験の処理 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。

^a : 容器内試験では純品、ほ場試験では湛水状態で 1.5%粒剤、畑地で 20%水和剤を使用。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

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 日後に稲体を採取して、植物代謝試験が実施された。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%**TAR**～13.9%**TAR** であった。

処理 120 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）が 31.3%**TRR**～38.0%**TRR**（1.39～2.75 mg/kg）、未変化のシメコナゾールが 15.9%**TRR**～19.5%**TRR**（0.74～1.20 mg/kg）検出された。ほかに代謝物 B、C、D、E、F 及び L が検出されたが、いずれも 10%**TRR** 未満であった。玄米中では、未変化のシメコナゾールが 6.1%**TRR**～9.7%**TRR** 検出されたほか、代謝物 K が 39.7%**TRR**～49.2%**TRR**（0.08～0.13 mg/kg）、L が 36.5%**TRR**～39.7%**TRR**（0.08～0.09 mg/kg）検出された。もみ殻中の放射能には多数の成分が認められ、代謝物 L が 25.2%**TRR**～29.7%**TRR**（0.17～0.19 mg/kg）、未変化のシメコナゾールが 24.3%**TRR**～31.2%**TRR**（0.12～0.17 mg/kg）検出された。ほかに代謝物 B、C、D、D の糖抱合体、E 及び F が検出されたが、いずれも 10%**TRR** 未満であった。

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

② 水稻②

水稻（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 560 g ai/ha の用量で田面水に処理し、処理 15、30 及び 98 日後（収穫期）に稲体を採取して、植物代謝試験が実施された。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%**TAR**～8.5%**TAR** であった。処理 98 日後の稲わら中の放射能は 8.5%**TAR**～12.5%**TAR** であったが、玄米及びもみ殻では 0.6%**TAR** 以下であった。

処理 98 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）が 21.2%**TRR**～24.8%**TRR**（1.0～1.6 mg/kg）、未変化のシメコナゾールが 21.6%**TRR**～23.5%**TRR**（1.1～1.5 mg/kg）検出された。ほかに代謝物 B、C、D、E、F 及び L が検出されたが、いずれも 10%**TRR** 未満であった。精米では代謝物 L が 13.2%**TRR**～14.2%**TRR**（0.034～0.044 mg/kg）、糠では代謝物 K が 22.9%**TRR**～24.8%**TRR**（0.430～0.718 mg/kg）、代謝物 L が 32.9%**TRR**

～41.3%TRR (0.776～0.954 mg/kg) 検出された。もみ殻中では代謝物 L が 17.7%TRR～26.9%TRR (0.220～0.269 mg/kg)、未変化のシメコナゾールが 22.1%TRR～28.7%TRR (0.181～0.437 mg/kg) 検出された。ほかに代謝物 B、C、D、D の糖抱合体、E 及び F が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

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

③ りんご

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

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

処理 45 日後の果実(表面洗液、果皮及び果肉の合計)では、未変化のシメコナゾールが 35.8%TRR～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(グルコシド類の含量)が 14.2%TRR～21.4%TRR (0.008～0.010 mg/kg)、F が 9.8%TRR～10.0%TRR (0.005～0.006 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 B、C、D、E 及び J が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

処理 45 日後の葉(表面洗液を含む。)では、未変化のシメコナゾールが 52.9%TRR～59.9%TRR (2.26～2.62 mg/kg) 検出され、主要代謝物として D の糖抱合体(モノグルコシド)が 21.8%TRR～23.5%TRR (0.83～1.15 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 B、C、D 及び F が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

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

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

④ だいず

だいず(品種:タマホマレ)のさや及び葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 3.2 µg/cm² (160 g ai/ha の 2 回散布に相当)の用

量で塗布し、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 37 日後（収穫期）に処理したさや及び葉、37 日後に根、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後に処理したさや及び葉、37 日後に根を採取して、植物代謝試験が実施された。

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

処理 37 日後における未変化のシメコナゾールは、さや（表面洗液を含む。）で 15.3%**TRR**～19.9%**TRR** (0.233～0.302 mg/kg)、豆で 2.4%**TRR**～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（グルコシド類の含量）が、さや（表面洗液を含む。）で 23.7%**TRR**～29.2%**TRR** (0.343～0.417 mg/kg)、豆で 1.9%**TRR**～2.1%**TRR** (0.032～0.038 mg/kg) 検出された。そのほかに代謝物 D、K 及び L が少量認められた。

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

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

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

シメコナゾールの植物における主要代謝経路は、①トリメチルシリル基の水酸化による代謝物 D の生成及びそれに引き続く糖抱合体化、②代謝物 D のヒドロキシメチル基の脱離及び水酸化による代謝物 E の生成、③トリメチルシリル基の脱離による代謝物 B、C 及び F の生成、④トリアゾール環の脱離による代謝物 J、K 及び L の生成と推定された。

(2) 作物残留試験

① 作物残留試験 (国内)

国内において、稲、野菜、果物等を用いて、シメコナゾール並びに代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

可食部におけるシメコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したしそ (葉) の 21.2 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 1.70 mg/kg、代謝物 F の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したもも (果肉) 及び散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 0.04 mg/kg であった。(参照 26、27、31、32、37~39)

② 作物残留試験 (海外)

海外において、とうがらしを用いて、シメコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

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

(3) 家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ (Salem Mix、雌 1 頭) に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 13.9 mg/頭/日 (13.5 mg/kg 飼料/日相当) 又は[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 12.4 mg/頭/日 (12.8 mg/kg 飼料/日相当) の用量で、1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日 2 回 (被験物質投与前及び夕方)、組織及び臓器は最終投与 6~7 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 9 に、代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、糞中排泄及び乳汁中移行は僅かであった。

乳汁中の残留放射能濃度は投与 2 日に定常状態となった。最大値はいずれも投与 5 日の午後に認められ、[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群で 0.004 µg/g、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群で 0.021 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は標識体によらず、肝臓及び腎臓で高く、脂肪及び筋肉では低かった。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化のシメコナゾール (乳脂肪、肝臓及び腎臓) が 1.0%TRR~11.8%TRR 認められたほか、主要代謝物として、シメコナゾールのグルクロン酸抱合体 (腎臓)、D のグルクロン酸抱合体 (肝臓、腎臓及び筋肉)、E (肝臓) 及び J (脱脂乳、乳脂肪及び筋肉) が 10%TRR を超えて認められた。(参照 37、40)

表 9-1 乳試料中の残留放射能濃度

試料採取 時期		[phe- ¹⁴ C]シメコナゾール				[tri- ¹⁴ C]シメコナゾール			
		乳汁		脱脂乳	乳脂肪	乳汁		脱脂乳	乳脂肪
		μg/g	%TAR	μg/g	μg/g	μg/g	%TAR	μg/g	μg/g
投与 1 日	夕	0.002	<0.01	0.003	0.003	0.009	0.01	0.008	0.012
投与 2 日	朝	0.001	<0.01	0.001	0.001	0.006	0.01	0.006	0.004
	夕	0.003	<0.01	0.003	0.004	0.016	0.02	0.015	0.016
投与 3 日	朝	0.001	<0.01	0.001	0.001	0.011	0.02	0.011	0.006
	夕	0.003	<0.01	<0.001	0.004	0.018	0.01	0.018	0.014
投与 4 日	朝	0.001	<0.01	0.001	0.002	0.012	0.02	0.012	0.006
	夕	0.003	<0.01	0.004	0.004	0.019	0.02	0.018	0.016
投与 5 日	朝	0.001	<0.01	0.001	0.002	0.014	0.02	0.014	0.007
	夕	0.004	<0.01	0.004	0.004	0.021	0.02	0.021	0.016
合計			0.02				0.13		

／：該当なし

表 9-2 各試料中の残留放射能濃度

試料		試料採取 時期	[phe- ¹⁴ C]シメコナゾール		[tri- ¹⁴ C]シメコナゾール	
			μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓		と殺時	0.778	0.87	0.584	0.69
腎臓			0.338	0.06	0.375	0.09
筋肉	側腹部		0.006	NC	0.025	NC
	腰部		0.005	NC	0.023	NC
脂肪	大網		0.003	NC	0.007	NC
	皮下		0.005	NC	0.009	NC
	腎周囲		0.004	NC	0.009	NC
胆汁			4.50	0.15	3.28	0.14
血液			0.033	NC	0.052	NC
消化管			0.217	0.90	0.213	1.18
消化管内容物			0.966	5.28	0.755	5.89
尿			投与 1~5		72.0	
糞			日の合計		6.88	
ケージ洗浄液			投与 5 日		0.98	

NC：算出されず ／：該当なし

表 10-1 [phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能 ^a	抽出液	シメコナゾール	代謝物						抽出残渣
				シメコナゾール-Gln	B	D	D-Gln	E	未同定	
肝臓	0.739	0.553 (74.8)	0.068 (9.2)	0.069 (9.4)	ND	0.007 (0.9)	0.298 (40.3)	0.051 (6.9)	0.144 (19.5) ^b	0.037 (5.0)
		0.149 (20.2)	ND	ND	0.033 (4.4)	ND	ND	0.033 (4.4)		
腎臓	0.315	0.301 (95.7)	0.004 (1.3)	0.059 (18.7)	ND	0.007 (2.1)	0.194 (61.7)	0.008 (2.5)	0.029 (9.3) ^c	0.014 (4.3)
筋肉 (側腹部)	0.004	0.004 (92.4)	NA						<0.001 (7.6)	
筋肉 (腰部)	0.003	0.003 (88.6)	NA						<0.001 (11.4)	
脂肪 (大網)	0.002	0.002 (95.1)	NA						<0.001 (4.9)	
脂肪 (皮下)	0.003	0.002 (58.2)	NA						0.001 (41.8)	
脂肪 (腎周囲)	0.005	0.003 (58.9)	NA						0.002 (41.1)	

-Gln : グルクロン酸抱合体 (): %TRR ND : 検出されず

NA : 抽出液の残留放射能が僅かであったことから分析されなかった。

- ・「未同定」は同定されなかった複数画分の合計値。
- ・脱脂乳及び乳脂肪はいずれも残留値が 0.005 μg/g 未満であったことから分析されなかった。
- ・肝臓については二回抽出（中性抽出後、弱酸性抽出）を行っており、上段に中性抽出、下段に弱酸性抽出の結果を記載した。

^a : 値は各画分の合計値。

^b : 単一成分では最大で 0.021 μg/g (2.9%TRR) であった。

^c : 単一成分では最大で 0.010 μg/g (3.3%TRR) であった。

表 10-2 [tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能 ^a	抽出液	シメコナゾール	代謝物							抽出残渣
				シメコナゾール-Gln	B	D	D-Gln	E	J	未同定	
脱脂乳	0.021	0.021 (99.2)	ND	ND	ND	ND	0.001 (5.3)	0.001 (3.5)	0.018 (84.5)	0.001 (6.0)	<0.001 (0.8)
乳脂肪	0.017	0.016 (96.0)	0.002 (11.8)	0.001 (3.7)	ND	ND	ND	ND	0.009 (55.1)	0.004 (25.3) ^b	0.001 (4.0)
肝臓	0.603	0.445 (73.8)	0.059 (9.8)	0.031 (5.1)	ND	0.024 (4.0)	0.227 (37.6)	0.067 (11.1)	0.017 (2.8)	0.118 (19.6) ^c	0.026 (4.3)
		0.090 (14.9)	ND	ND	0.018 (3.0)	ND	ND	0.008 (1.4)	ND		
腎臓	0.364	0.339 (93.1)	0.004 (1.0)	0.029 (7.9)	ND	0.012 (3.4)	0.245 (67.2)	0.007 (2.0)	0.023 (6.3)	0.019 (5.1) ^d	0.025 (6.9)
筋肉 (側腹部)	0.019	0.018 (95.1)	ND	ND	ND	ND	0.003 (17.1)	0.001 (2.9)	0.014 (71.9)	0.001 (3.2)	0.001 (4.9)
筋肉 (腰部)	0.020	0.019 (94.7)	ND	ND	ND	ND	0.003 (12.7)	<0.001 (1.6)	0.015 (74.9)	0.001 (5.5)	0.001 (5.3)
脂肪 (大網)	0.007	0.006 (87.3)	NA							0.001 (12.7)	
脂肪 (皮下)	0.007	0.005 (75.5)	NA							0.002 (24.4)	
脂肪 (腎周囲)	0.007	0.006 (84.2)	NA							0.001 (15.7)	

-Gln : グルクロン酸抱合体 (): %TRR ND : 検出されず

NA : 抽出液の残留放射能が僅かであったことから分析されなかった。

- ・「未同定」は同定されなかった複数画分の合計値。
- ・肝臓については二回抽出（中性抽出後、弱酸性抽出）を行っており、上段に中性抽出、下段に弱酸性抽出の結果を記載した。

a : 値は各画分の合計値。

b : 単一成分では最大で 0.003 μg/g (18.4%TRR) であった。

c : 単一成分では最大で 0.013 μg/g (2.1%TRR) であった。

d : 単一成分では最大で 0.015 μg/g (4.2%TRR) であった。

ヤギにおけるシメコナゾールの主要代謝経路は、①トリメチルシリル基の水酸化による代謝物 D の生成、②代謝物 D のヒドロキシメチル基の脱離及び水酸化による代謝物 E の生成、③シメコナゾール及び代謝物 D のグルクロン酸抱合体の生成、④トリアゾール環の脱離による代謝物 J の生成と推定された。

② ニワトリ

産卵鶏（Tetra Browns、血中濃度測定用：雌 4 羽、分布、代謝物同定及び排泄試験用：雌 10 羽）に[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 1.23 mg/羽/日（11.5 mg/kg 飼料/日相当）又は[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.36 mg/羽/日（12.7 mg/kg 飼料/日相当）で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は毎日 2 回、組織及び臓器は最終投与 6～8 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 11 に、代謝物は表 12 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 84.8%TRR～92.8%TRR が排泄された。

卵中の残留放射能濃度は投与 7 日まで増加し、投与 7 日の夕方には 0.0983～0.162 µg/g 認められた。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高く、次いで脂肪、筋肉の順であった。

各試料中の残留放射能の成分として、未変化のシメコナゾールが卵及び脂肪に認められた。同定又は構造が推定された代謝物として、H（卵及び筋肉）、J（卵及び筋肉）、N（卵及び筋肉）及び O（肝臓、徹底抽出）が 10%TRR を超えて認められたほか、代謝物 B、E、I 及び M が認められた。各試料中において未同定代謝物が多数認められ、そのうち最大のもは卵で 16.0%TRR（0.020 µg/g）、肝臓で 6.9%TRR（0.139 µg/g）、筋肉で 9.7%TRR（0.003 µg/g）、脂肪で 18.9%TRR（0.010 µg/g）であった。（参照 37、41）

表 11 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期		[phe- ¹⁴ C]シメコナゾール		[tri- ¹⁴ C]シメコナゾール	
			μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
卵	投与 1 日	夕	0.0003	0.000	0.0027	0.000
	投与 2 日	朝	0.0243	0.013	0.0427	0.020
		夕	0.0179	0.002	0.0326	0.006
	投与 3 日	朝	0.0348	0.014	0.0611	0.029
		夕	0.0378	0.008	0.0593	0.007
	投与 4 日	朝	0.0488	0.016	0.0902	0.036
		夕	0.0591	0.019	0.0951	0.012
	投与 5 日	朝	0.0582	0.015	0.102	0.040
		夕	0.0781	0.030	0.118	0.023
	投与 6 日	朝	0.0732	0.019	0.124	0.048
		夕	0.0922	0.036	0.144	0.026
	投与 7 日	朝	0.0830	0.022	0.140	0.064
		夕	0.0983	0.038	0.162	0.019
	合計			/	0.232	/
肝臓	と殺時		1.70	0.800	1.86	0.769
筋肉(胸部)			0.035	NC	0.051	NC
筋肉(脚部)			0.034	NC	0.053	NC
脂肪(腹部)			0.046	NC	0.050	NC
脂肪(皮下)			0.054	NC	0.066	NC
消化管(内容物を含む。)			1.06	2.51	1.14	2.44
排泄物	投与 1~7 日	/	84.8	/	92.8	
ケージ洗浄液	投与 7 日	/	0.324	/	0.192	

NC : 算出されず / : 該当なし

表 12-1 [phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能 ^a	抽出液	シメコナゾール	代謝物							抽出残渣
				B	E	O	H*	N*	I*/M*	未同定	
卵 ^b	0.124	0.047 (37.9)	0.002 (2.0)	0.001 (1.1)	0.006 (5.2)	ND	0.015 (11.7)	0.008 (6.7)	ND	0.014 (11.2) ^e	0.006 (4.8)
		0.071 (57.3)	ND	ND	ND	ND	ND	0.006 (4.6)	0.004 (2.9)	0.057 (45.1) ^f	
肝臓 ^c	1.67	0.444 (26.6)	ND	0.005 (0.3)	0.033 (2.0)	0.068 (4.1)	0.042 (2.5)	0.027 (1.6)	0.078 (4.7)	0.190 (11.4) ^g	1.23 (73.4)
	1.71	1.18 ^d (69.0)	ND	ND	ND	0.304 (17.8)	0.027 (1.6)	ND	0.043 (2.5)	0.683 (40.1) ^h	0.014 ^m (0.8)
筋肉 (胸部)	0.033	0.030 (89.9)	ND	ND	0.002 (7.3)	ND	0.020 (59.7)	0.004 (11.7)	ND	0.004 (11.2) ⁱ	0.003 (10.1)
筋肉 (脚部)	0.034	0.030 (88.5)	ND	ND	0.002 (7.2)	ND	0.020 (57.4)	0.004 (12.7)	ND	0.004 (11.2) ^j	0.004 (11.5)
脂肪 (皮下)	0.052	0.048 (92.0)	0.027 (51.4)	ND	0.002 (3.2)	ND	0.001 (2.1)	0.002 (3.2)	ND	0.017 (32.1) ^k	0.004 (8.0)
脂肪 (腹部)	0.048	0.042 (88.3)	0.015 (31.4)	ND	0.001 (2.6)	ND	0.003 (5.5)	0.001 (2.2)	ND	0.022 (46.5) ^l	0.006 (11.7)

(): %TRR ND: 検出されず

- ・「未同定」は同定されなかった複数画分の合計値。
- *: LC-MS 解析により、特徴付けされ、構造推定された代謝物。
- a: 値は各画分の合計値。
- b: 上段は中性抽出、下段は中性抽出後の徹底抽出（弱酸性抽出及び弱塩基性抽出による）の値。抽出残渣は徹底抽出後の 24%水酸化カリウム水溶液で可溶化された最終残渣の値。
- c: 上段は中性抽出、下段は中性抽出後の徹底抽出（弱酸性抽出、弱塩基性抽出、酵素抽出及び塩酸抽出による）の値。
- d: 中性抽出液 [0.515 μg/g (30.1%TRR)] を除いた値。
- e: 単一画分では最大で 0.003 μg/g (2.5%TRR) であった。
- f: 単一画分では最大で 0.020 μg/g (16.0%TRR) であった。
- g: 単一画分では最大で 0.035 μg/g (2.1%TRR) であった。
- h: 単一画分では最大で 0.073 μg/g (4.3%TRR) であった。
- i: 単一画分では最大で 0.003 μg/g (9.7%TRR) であった。
- j: 単一画分では最大で 0.002 μg/g (6.5%TRR) であった。
- k: 単一画分では最大で 0.003 μg/g (5.8%TRR) であった。
- l: 単一画分では最大で 0.006 μg/g (13.1%TRR) であった。
- m: 抽出残渣は徹底抽出後の 24%水酸化カリウム水溶液で可溶化された最終残渣の値。

表 12-2 [tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能 ^a	抽出液	シメコナゾール	代謝物								抽出残渣
				B	E	J	O	H*	N*	I*/M*	未同定	
卵 ^b	0.138	0.091 (65.9)	0.006 (4.4)	0.003 (2.1)	0.013 (9.4)	0.022 (15.6)	ND	0.013 (9.2)	0.014 (10.5)	ND	0.020 (14.7) ^e	<0.001 (0.2)
		0.047 (33.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.007 (5.3)	0.032 (23.3) ^f	
肝臓 ^c	2.01	0.576 (28.7)	ND	0.002 (0.1)	0.026 (1.3)	0.018 (0.9)	0.102 (5.1)	0.098 (4.9)	0.042 (2.1)	0.104 (5.2)	0.182 (9.1) ^g	1.43 (71.3)
	2.01	1.38 ^d (68.5)	ND	ND	ND	ND	0.282 (14.0)	ND	ND	0.080 (4.0)	0.887 (44.1) ^h	0.006 ^k (0.3)
筋肉 (胸部)	0.054	0.049 (90.9)	ND	ND	0.001 (2.3)	0.026 (47.5)	ND	0.016 (28.8)	0.003 (5.8)	ND	0.004 (6.4)	0.005 (9.1)
筋肉 (脚部)	0.054	0.049 (90.3)	ND	ND	0.002 (4.0)	0.025 (45.6)	ND	0.013 (23.7)	0.004 (7.4)	ND	0.006 (9.7)	0.005 (9.7)
脂肪 (皮下)	0.067	0.062 (92.0)	0.029 (43.0)	ND	0.001 (1.3)	ND	ND	ND	0.002 (3.3)	ND	0.030 (44.4) ⁱ	0.005 (8.0)
脂肪 (腹部)	0.052	0.047 (89.8)	0.019 (37.0)	ND	0.001 (2.7)	ND	ND	ND	0.003 (5.6)	ND	0.024 (44.5) ^j	0.005 (10.2)

(): %TRRND : 検出されず

・「未同定」は同定されなかった複数画分の合計値。

* : LC-MS 解析により、特徴付けされ、構造推定された代謝物。

a : 値は各画分の合計値。

b : 上段は中性抽出、下段は中性抽出後の徹底抽出（弱酸性抽出及び弱塩基性抽出による）の値。抽出残渣は徹底抽出後の 24%水酸化カリウム水溶液で可溶化された最終残渣の値。

c : 上段は中性抽出、下段は中性抽出後の徹底抽出（弱酸性抽出、弱塩基性抽出、酵素抽出及び塩酸抽出による）の値。

d : 中性抽出液 [0.628 μg/g (31.2%TRR)] を除いた値。

e : 単一画分では最大で 0.007 μg/g (5.4%TRR) であった。

f : 単一画分では最大で 0.017 μg/g (12.5%TRR) であった。

g : 単一画分では最大で 0.046 μg/g (2.3%TRR) であった。

h : 単一画分では最大で 0.139 μg/g (6.9%TRR) であった。

i : 単一画分では最大で 0.012 μg/g (17.6%TRR) であった。

j : 単一画分では最大で 0.010 μg/g (18.9%TRR) であった。

k : 抽出残渣は徹底抽出後の 24%水酸化カリウム水溶液で可溶化された最終残渣の値。

ニワトリにおけるシメコナゾールの主要代謝経路は、①トリメチルシリル基の脱メチル化及び水酸化による代謝物 E 及び I の生成、②トリメチルシリル基の脱離又はその後のホルミル基の導入による代謝物 M 又は N の生成、③代謝物 M の酸化又は生体中のリシンとの結合による代謝物 H 又は O の生成、④トリアゾール環の脱離による代謝物 J の生成と推定された。

(4) 畜産物残留試験

① ウシ①

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群 3 頭、対照群：1 頭）にシメコナゾールを 2.3、5.4 又は 19.2 mg/kg 飼料相当の用量¹で 1 日 2 回（41.0、123 及び 409 mg/頭/日）、28 日間カプセル経口投与して、シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）並びに代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）、E、J 及び O を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は投与 28 日まで経時的に採取され、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に採取された。

結果は別紙 5 に示されている。

乳汁中における分析対象化合物の残留値はいずれも定量限界未満であった。

臓器・組織中における各分析対象化合物の最大残留値は、いずれも 19.2 mg/kg 飼料相当投与群で認められ、シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）で 0.24 µg/g（肝臓）、代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）で 0.25 µg/g（腎臓）、代謝物 E で 0.16 µg/g（肝臓）、代謝物 O で 0.11 µg/g（肝臓）であった。代謝物 J はいずれの試料においても定量限界（0.042 µg/g）未満であった。（参照 37、42）

② ウシ②

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群 3 頭、対照群：1 頭）にシメコナゾールを 0、2、6 及び 20 mg/kg 飼料相当の用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、シメコナゾールを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は毎日午前及び午後の 2 回、腎臓、肝臓、筋肉（大腿部）及び脂肪（腎周囲、皮下及び腸間膜）は試験終了時に採取された。

本試験の結果、いずれの試料においてもシメコナゾールの残留値は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 31、33）

③ ニワトリ

産卵鶏（ジュリアライト、投与群：一群 21 羽、対照群：7 羽）にシメコナゾールを 0.18、0.59 及び 1.9 mg/kg 飼料相当の用量²で 28 日間混餌投与して、シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）並びに代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）、E、J 及び O を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

卵は投与 28 日まで経時的に採取され、臓器及び組織（肝臓、筋肉及び脂肪）は最終投与 4 時間以内に採取された。

¹ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される肉牛の最大飼料負荷量（1.76 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される産卵鶏の最大飼料負荷量（0.183 mg/kg 飼料）の 1 倍量、3 倍量及び 10 倍量であった。

シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）並びに代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）、E、J 及び O の残留値は 1.9 mg/kg 飼料相当投与群でいずれの試料においても定量限界未満であった。そのため、0.18 及び 0.59 mg/kg 飼料相当投与群の試料については分析されなかった。（参照 37、43）

（5）魚介類における最大推定残留値

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

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

（6）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 5 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値 [4. (5)] を用いて、農産物及び魚介類はシメコナゾールを、畜産物はシメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）をばく露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 6 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からシメコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 13 食品中から摂取されるシメコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児 (1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	62.1	29.8	34.2	81.4

5. 動物体内動態試験

（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 [5.] において「低用量」という。）又は 70 mg/kg 体重（以下 [5.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中薬物動態学的パラメータは表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 全血中薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で少なくとも 83.5%、雌で少なくとも 74.2%であった。(参照 3)

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[tri-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又は低用量で反復経口投与 (14 日間、雌雄各 5 匹) して、体内分布試験が実施された。また、排泄試験 [5.(1)④a.] の[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与したラットの投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

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

表 15 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	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 mg/kg 体重	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 mg/kg 体重	雄	肝臓(107)、腹腔内脂肪 (80.1)、皮下脂肪(67.6)、 副腎(45.4)、腎臓(27.2)、 肺(25.2)、甲状腺(21.0)、 脳下垂体(20.5)、心臓 (17.8)、精囊(15.1)、脾臓 (14.0)、血漿(13.0)	肝臓(17.4)、腎臓(17.0)、 血液(4.42)
			雌	腹腔内脂肪(153)、皮下脂 肪(110)、肝臓(94.0)、副腎 (75.4)、卵巣(38.7)、腎臓 (37.7)、脳下垂体(27.8)、 肺(27.5)、甲状腺(25.5)、 心臓(24.8)、脳(23.9)、胸 腺(19.4)、骨(16.9)、脾臓 (16.8)、子宮(15.7)、筋肉 (15.1)、血漿(9.51)	腎臓(7.52)、肝臓(3.27)、 血液(1.45)
	反復 経口	5 mg/kg 体重/日	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 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(2.00)、腎臓(1.90)、 血液(0.47)、肺(0.32)、脾 臓(0.16)、血漿(0.08)
			雌	/	腎臓(0.95)、肺(0.48)、肝 臓(0.27)、血液(0.16)、脾 臓(0.06)、血漿(0.03)

* : 雄では投与 6 時間後、雌では投与 2 時間後

/ : 実施せず。

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与による尿及び糞中

排泄試験[5.(1)④a.]及び胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]におけるラットの尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[5.(1)②]におけるラットの血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物は表 16 に、反復経口投与群における尿及び糞中代謝物は表 17 にそれぞれ示されている。

ラットの尿及び糞中における代謝物の種類には投与量による顕著な差はみられなかったが、各代謝物の生成量に性差が認められた。いずれの標識体投与群においても、尿中の主要成分は、雄では代謝物 I、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であり、ほかに代謝物 D 及びそのグルクロン酸抱合体並びに代謝物 E、F+G、H 及び J が検出された。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。糞中に未変化のシメコナゾールは検出されなかった。

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

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

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

シメコナゾールはラット体内で代謝物 D へと酸化され、代謝物 D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、一方では更に代謝物 E 及び I へと酸化されることが考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、代謝物 B へ容易に分解することが認められており、消化管内において親化合物の一部が代謝物 B へ変化し、続いて代謝物 F へと代謝され、代謝物 G へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受ける経路が示された。(参照 3、13、15)

表 16 単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	試料	性別	代謝物
[tri- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	5 mg/kg 体重	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 mg/kg 体重 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 mg/kg 体重 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 17 [tri-¹⁴C]シメコナゾールの反復経口投与群における
尿及び糞中代謝物 (%TRR¹⁾)

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

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

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

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

反復経口投与群では、投与期間中は尿及び糞中に一定の割合で排泄されており、投与終了後は経時的に減少した。最終投与後 168 時間の累積尿中排泄量は 50.2%TAR～64.4%TAR、糞中排泄量は 30.8%TAR～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て、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で雄では 70.7%TAR が、雌では 57.3%TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9%TAR、雌で 13.9%TAR であり、糞中へは雄で 0.1%TAR 未満、雌で 0.3%TAR とほとんど排泄されなかった。雌雄とも主に胆汁中へ排泄されると考えられた。また、尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] と比較すると、腸肝循環の存在が推定された。（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 NADPH とともに加えて反応させ、代謝物を精査した。また、[tri-¹⁴C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応させ、生成する代謝物の精査を行った。

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

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

(3) マウス

① 吸収

ICR マウス (雌雄各 6 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与して、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 18 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 18 全血中薬物動態学的パラメータ

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

② 分布

ICR マウス (雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 及び 13 時間後に、雌では投与 2 及び 9 時間後に、組織及び臓器中の放射能濃度が測定された。また、排泄試験[5.(3)④]のマウスを用いて、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

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

3)

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[5.(3)④]に用いたマウスの尿及び糞並びに体内分布試験[5.(3)②]に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 19 に示されている。

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

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

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

マウスにおける主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。（参照 3)

表 19 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試料	性別	シメコナゾール	代謝物
尿	雄	0.63	D のグルクロン酸抱合体(20.7)、I(17.9)、E(6.79)、J(3.08)、H(2.81)、F のグルクロン酸抱合体(1.12)、D(1.92)
	雌	≤LOD	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)

≤LOD：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て、排泄試験が実施された。

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

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

シメコナゾール（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 3）

表 20 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Fischer ラット 雌雄各 5 匹	611	682	<p>投与量：417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重</p> <p>1,037 mg/kg 体重投与群を除く雄、600 mg/kg 体重投与群を除く雌で腹臥位</p> <p>864 mg/kg 体重投与群の雄で痙攣</p> <p>600 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重投与群の雌で昏唾</p> <p>500、720 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雄、417、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で流涙</p> <p>417 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動低下、よろめき歩行、沈静及び呼吸緩徐</p> <p>417 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位</p> <p>417、600、720 及び 864 mg/kg 体重投与群の雄、417 mg/kg 体重以上投与群の雌でうずくまり (投与 1 時間～4 日後)</p> <p>雄：500 mg/kg 体重以上投与群で死亡(投与 1 日～4 日後) 雌：500、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群で死亡(投与 1 日～4 日後)</p>

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	<p>投与量：500、600、720、864、1,037、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重</p> <p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で流涙</p> <p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群雌で昏睡</p> <p>720、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で痙攣</p> <p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で削瘦</p> <p>1,037 mg/kg 体重投与群の雌で異常呼吸音</p> <p>864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で呼吸緩徐</p> <p>864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500、600、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌でうずくまり</p> <p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位</p> <p>864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で腹臥位</p> <p>720 mg/kg 体重以上投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で鎮静</p> <p>600、720、864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動低下</p> <p>500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄でよろめき歩行 (投与 1 時間～11 日後)</p> <p>雄：1,037 mg/kg 体重以上投与群で死亡(投与 1 日～11 日後) 雌：864 mg/kg 体重以上投与群で死亡(投与 1 日～11 日後)</p>

(2) 一般薬理試験

ラット、マウス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 21 に示されている。(参照 3)

表 21 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態及び体重 (Irwin 法)	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上投与群で抑制性症状 800 mg/kg 体重投与群で 3 例、2,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	一般状態及び体重 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、20.5、51.2、128、320、800、2,000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上投与群で抑制性症状 320 mg/kg 体重投与群で雄 1 例、800 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	体温	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上投与群で投与後 1 時間～1 日にかけて体温低下
	ヘキサバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、0.21、0.52、1.31、3.28、8.19、20.5、51.2、128、320 (腹腔内)	0.52	1.31	1.31 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
	ペンチレンテトラゾール痙攣	ICR マウス	雄 10	0、8.19、20.5、51.2、128、320 (腹腔内)	20.5	51.2	51.2 mg/kg 体重以上投与群で痙攣発現時間延長、320 mg/kg 体重投与群で死亡発現時間延長、強直性痙攣及び死亡発現率低下
呼吸循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雄 5	0、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上投与群で心拍数減少、2,000 mg/kg 体重投与群で血圧低下 800 mg/kg 体重投与群で 1 例、2,000 mg/kg 体重投与群で 4 例死亡

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
自律神経系	瞳孔径	Fischer ラット	雄 5 0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で投与 1 日後に瞳孔径増加、2 日後に全例死亡
消化器	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 8 0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で炭末輸送能抑制 2,000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4 0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上でアゴニスト収縮
骨格筋	握力	Fischer ラット	雄 5 0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で握力低下
	横隔膜神経筋	Fischer ラット	雄 4 0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で神経刺激による収縮の抑制
血液	溶血、凝固	Fischer ラット	雄 5 0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上投与群で PT 延長 2,000 mg/kg 体重投与群で APTT 延長

7. 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) を用いた混餌投与 (原体 : 0、20、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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臓の絶対及び比重量³増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.92 mg/kg 体

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

重/日、雌：6.43 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

表 23 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(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Hb、RBC 及び MCH 減少 ・MCHC 及び PLT 増加 ・GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・Glu 及びクロール減少 ・脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、RBC 及び MCV 減少 ・MCHC 及び PLT 増加 ・GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・TG、Glu 及びクロール減少 ・腎絶対重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 及び MCV 減少 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 	<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）を用いた混餌投与（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 25 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ことから、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 25 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"> ・ 体重減少(投与 1 週後)及び体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ ALP 及び AST 増加 ・ A/G 比及び TG 減少 ・ 肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)^a ・ 摂餌量減少(投与 1 週) ・ 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 及び T.Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 及び AST 増加 ・ Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・ TP 減少^b ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化^c 	100 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

a : 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

b : 500 ppm 投与群のみ

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝臓の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ことから、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）

8. 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）を用いた混餌投与（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28 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ことから、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 28 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 及び 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	・び慢性肝細胞肥大 ^a	・び慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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

（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 35 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

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

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(肝細胞腺腫に関連したメカニズム試験は [12.(1)] を参照)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降)、摂餌量減少(投与2~5週)、食餌効率低下^a ・MCHC及びPLT増加 ・MCV、Ht及びRBC減少 ・GGT、BUN、TP、Alb及びA/G比増加 ・TG、T.Chol及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・精巢間細胞過形成 ・甲状腺小型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与24週以降)、摂餌量減少(投与1週及び20週以降) ・MCHC及びPLT増加 ・MCV、Ht及びRBC減少 ・GGT、BUN及びT.Chol増加 ・Alb、A/G比、TG及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫及び変異肝細胞巢(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

^a: 統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 31 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			
		0 ppm	25 ppm	200 ppm	1,600 ppm
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)を用いた混餌投与(原体:0、25、100及び400ppm:平均検体摂取量は表32参照)による18か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 34 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。更に、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ことから、無毒性量は雄で 25 ppm (2.54 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3）

（肝細胞腺腫の腫瘍に関連したメカニズム試験は [12. (1)] を参照）

表 33 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 10 週以降) ・食餌効率低下^a ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び慢性肝細胞肥大及び変異肝細胞巢(好酸性細胞、明細胞^a) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 16 週以降) ・食餌効率低下^a ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化、肝細胞単細胞壊死及び変異肝細胞巢(好酸性細胞)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 34 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

所見		投与量			
		0 ppm	25 ppm	100 ppm	400 ppm
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

9. 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）を用いた混餌投与（原体：0、20、130 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）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 36 に示されている。

表 35 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（分娩異常に関連したメカニズム試験は [12. (2)]、児動物で認められた腎盂拡張に関連したメカニズム試験は [12. (3)] を参照）

表 36 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1～3週)、摂餌量減少(投与2週) ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び慢性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚^a ・子宮大型着床痕に褐色色素を含んだマクロファージの集簇 ・卵巣大型黄体 ・出産率低下(分娩時死亡4例、死産2例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大及び慢性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・子宮大型着床痕に褐色色素を含んだマクロファージの集簇 ・卵巣大型黄体
	130 ppm以上	130 ppm以下 毒性所見なし	・摂餌量減少	130 ppm以下 毒性所見なし	・下垂体絶対重量増加
	20 ppm		毒性所見なし		
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率(4日)低下^a ・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	

^a：統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

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

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重減少（妊娠 6～7 日）及び増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）及び補正体重⁴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、更に、用量設定試験においても 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に高かったことから、検体投与との関連が示唆された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量の増加及び骨格変異（腰肋）の腹当たりの出現頻度の有意な増加が認められた。これらの所見も用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。一方、外表、内臓及び骨格奇形並びに内臓変異の

⁴ 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

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ことから、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 日に強制経口投与（原体：0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

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

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても影響が認められなかったことから、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）

10. 遺伝毒性試験

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

試験結果は表 37 に示されているとおり全て陰性であったことから、シメコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	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
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	試験 I : 500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後) 試験 II : 125、250、500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間後)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 予備試験の結果から最大耐量と考えられた。

1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

シメコナゾール（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 38 に示されている。（参照 3）

表 38 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
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 ^a	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 及び鼻吻部赤色付着物
		>5.17	>5.17	

a : 4 時間ばく露（ダスト）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

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

② 雌 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

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

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

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

(2) 分娩異常発現機序検討試験

① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験

ラットの 2 世代繁殖試験[9.(1)]において認められた分娩異常の原因を考察するために、発情前期の SD ラット（一群雌 8 匹）を用いた 28 日間混餌投与（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は 1.28、8.21 及び 51.0 mg/kg 体重/日）による血清中ホルモン測定試験が実施された。

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

(3) 腎盂拡張発現機序検討試験

SD ラットの 2 世代繁殖試験[9.(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[9.(2)]では認められなかった原因を考察するため、母動物の血圧調節及び血管収縮に及ぼす影響、並びに胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施された。

① 妊娠 SD ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）で約 7 週間（交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで）投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響について検討が実施された。

表 39 血圧調節に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

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

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

② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験

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

検討された。

シメコナゾールは、 $3.4 \times 10^{-7} \sim 3.4 \times 10^{-5}$ 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）の妊娠 0～20 日又は哺育 0～21 日に混餌投与（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 40 参照）を実施して、胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響について検討された。

表 40 胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1世代繁殖試験）の平均検体摂取量

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

妊娠期ばく露試験では、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。哺育期ばく露試験では、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）ため、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ばく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 [12. (3)①] 及び血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験 [12. (3)②] の結果から、この腎盂拡張は、シメコナゾールのレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害（特に、アンギオテンシン受容体拮抗作用）に起因する可能性があると考えられた。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

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（aa、bb、cc、dd 及び ee）の急性毒性試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。（参照 3）

表 41 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	641	600	自発運動低下及び消失、よろめき歩行、うづくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡
代謝物 C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,690	1,300	自発運動低下及び消失、うづくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡、よろめき歩行
代謝物 D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、よろめき歩行、うづくまり姿勢、呼吸緩徐 5,000 mg/kg 体重で雌 1 例死亡
代謝物 F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,280	2,710	腹臥位、自発運動低下又は消失、体温低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 L	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	5,000	6,120	自発運動低下、よろめき歩行、うづくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐
原体混在物 aa	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	745	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 bb	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	1,090	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 cc	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,280	1,540	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
原体混在物 dd	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,950	2,050	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 ee	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

2. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）

代謝物 B 及び C（植物及び環境由来）、代謝物 D 及び F（動物及び植物由来）、代謝物 K 及び L（植物由来）並びに原体混在物 aa、bb、cc、dd 及び ee の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。このほかに、原体混在物 bb 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 42 に示されている。

原体混在物 bb 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ばく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 42 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9、各 2 回)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/プレート 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100～5,000 µg/プレート 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	100～5,000 µg/プレート (-S9) 200～5,000 µg/プレート (+S9) 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200～5,000 µg/プレート 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21～5,000 µg/プレート 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200～5,000 µg/プレート 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/プレート 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 aa	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/プレート 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 bb	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/プレート 156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	21~5,000 µg/プレート 500~4,000 µg/プレート (+/-S9)	-S9 : 弱い陽性 +S9 : 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)	254~2,030 µg/mL (+/-S9)	陰性
原体混在物 cc	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/プレート 125~4,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 dd	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/プレート 56.3~1,800 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 ee	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/プレート 156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

IV. 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。第7版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（水稻）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）及び畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の成績等が新たに提出された。

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

シメコナゾール並びに代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、シメコナゾールでしそ（葉）の 21.2 mg/kg、代謝物 D で茶（荒茶）の 1.70 mg/kg、代謝物 F でもも（果肉）及び茶（荒茶）の 0.04 mg/kg であった。

¹⁴C で標識したシメコナゾールを用いた家畜代謝試験の結果、可食部における主要成分として、ヤギでは未変化のシメコナゾールのほか、シメコナゾールのグルクロン酸抱合体、代謝物 D のグルクロン酸抱合体、E 及び J、ニワトリでは未変化のシメコナゾールのほか、代謝物 H、J、N 及び O が 10%TRR を超えて認められた。

シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）並びに代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）、E、J 及び O を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、泌乳牛における各分析対象化合物の最大残留値は、シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）で 0.24 µg/g（肝臓）、代謝物 D（グルクロン酸抱合体を含む。）で 0.25 µg/g（腎臓）、代謝物 E で 0.16 µg/g（肝臓）、代謝物 O で 0.11 µg/g（肝臓）であった。代謝物 J はいずれの試料においても定量限界未満であった。乳汁中では分析対象化合物の残留値はいずれも定量限界未満であった。産卵鶏では分析対象化合物の残留値は分析したいずれの試料においても定量限界未満であった。

また、魚介類における最大推定残留値は 0.0102 mg/kg であった。

¹⁴C で標識したシメコナゾールを用いた動物体内動態試験の結果、ラットに経口投与されたシメコナゾールの体内吸収率は雄で少なくとも 83.5%、雌で少なくとも 74.2%であった。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。尿中における主要成分は、雄で代謝物 I、雌で代謝物 D の硫酸抱合体であり、ほかに代謝物 D 及びそのグルクロン酸抱合体並びに代謝物 E、F+G、H 及び J が検出された。糞中では尿中で検出された代謝物が少量検出された。血漿、肝臓及び胆汁中の主要成分として、雄では代謝物 D のグルクロン酸抱合体並びに代謝物 E 及び F、雌では未変化のシメコナゾール並びに代謝物 D のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。

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

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増

加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では D の糖抱合体、F、K 及び L が認められ、家畜の可食部ではシメコナゾールのグルクロン酸抱合体、代謝物 D のグルクロン酸抱合体、E、H、J、N 及び O が認められた。代謝物 D、E、F、H 及び J はラットにおいても検出された代謝物であったこと、代謝物 D、F、K 及び L の急性経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと、代謝物 J（1,2,4-トリアゾール）の経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であったこと（参照 44）、家畜代謝試験及び畜産物残留試験の結果から、予想飼料最大負荷量における代謝物 J、H、N 及び O の残留値はいずれも僅かであり、畜産物残留試験において代謝物 E はウシの肝臓のみで認められたこと、ヤギの家畜代謝試験において、シメコナゾールのグルクロン酸抱合体はシメコナゾールと同等又は多く検出されており、畜産物残留試験においてはシメコナゾールがグルクロン酸抱合体と併せて分析されていることから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をシメコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をシメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 44 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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

シメコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 9.00 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.09 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

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

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

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

表 43 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			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：5.92 雌：6.43	雄：5.92 雌：6.43
		雄：0、1.19、5.92、 30.2、152 雌：0、1.30、6.43、 32.3、158	雌雄：肝絶対及び比 重量増加等	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 (雄で肝細胞腺腫増 加)	雌雄：近位尿細管褐 色色素沈着等 (雄で肝細胞腺腫増 加)
2 世代 繁殖試験		0、20、130、800 ppm	親動物 P 雄：8.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：1.63 児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 繁殖能 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物 雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少等 児動物：生存率低下 等 繁殖能：出産率低下	親動物及び繁殖能 P 雄：1.25 P 雌：1.42 F ₁ 雄：1.48 F ₁ 雌：1.63 児動物 P 雄：8.25 P 雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物及び繁殖能： 卵巣比重量増加、包 皮分離日齢早期化等 児動物：生存率低下 等
		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		
	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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、2,500 ppm 雄：0、2.15、11.5、 55.1、263 雌：0、2.69、13.6、 66.1、316	雄：2.15 雌：13.6 雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大及び脂肪化 等	雄：2.15 雌：13.6 雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大及び脂肪化 等
	18か月間 発がん性 試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、2.54、10.6、 42.9 雌：0、2.41、9.84、 41.3	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び漫性肝細胞脂 肪化等 (雌雄で肝細胞腺腫 増加)	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び漫性肝細胞脂 肪化等 (雌雄で肝細胞腺腫 増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、30、150	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.03、5.08、 25.8 雌：0、1.10、5.51、 29.0	雄：5.08 雌：5.51 雌雄：ALP 増加等	雄：5.08 雌：5.51 雌雄：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 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：び漫性肝細胞 肥大	雄：0.96 雌：0.97 雌雄：び漫性肝細胞 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：許容一日摂取量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 44-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

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

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

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 44-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

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

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

*：ニワトリを用いた家畜代謝試験においては、LC-MS 解析によって構造推定された代謝物。

<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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デアルキラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

略称	名称
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (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	<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	
78				<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			
水稲 (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			
水稲 (玄米) 2003年度	1	600 ^G	2	21 ^a 28 ^a 42	0.04 0.04 0.02	0.04 0.04 0.02				
水稲 (稲わら) 2003年度	1	600 ^G	2	21 ^a 28 ^a 42	3.62 2.09 0.74	3.36 1.70 0.72				
水稲 (玄米) 2014年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	45	<0.01	<0.01				
				60	<0.01	<0.01				
	75			<0.01	<0.01					
	1		2	45	0.01	0.01				
60		<0.01		<0.01						
75		<0.01		<0.01						
水稲 (稲わら) 2014年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	45	1.35	1.34				
				60	0.65	0.64				
				75	0.61	0.60				
	1		2	45	0.71	0.70				
				60	0.44	0.43				
				75	0.49	0.49				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2015 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	45	0.01	0.01				
				60	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
	1		2	45	<0.01	<0.01				
				60	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
	1		2	45	0.03	0.02				
				60	0.03	0.03				
				75	0.04	0.04				
	1	2	45	0.01	0.01					
			60	<0.01	<0.01					
			75	<0.01	<0.01					
水稲 (稲わら) 2015 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	45	0.37	0.36				
				60	0.24	0.24				
				75	0.24	0.24				
	1		2	45	0.18	0.18				
				60	0.22	0.22				
				75	0.18	0.18				
	1		2	45	0.65	0.65				
				60	0.67	0.67				
				75	0.88	0.88				
	1	2	45	0.76	0.76					
			60	0.78	0.77					
			75	0.55	0.55					
水稲 (粳米) 2015 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	45	0.05	0.05				
				60	0.03	0.03				
				75	0.03	0.03				
	1		2	45	0.01	0.01				
				60	0.02	0.02				
				75	0.01	0.01				
	1		2	45	0.09	0.09				
				60	0.10	0.10				
				75	0.13	0.12				
	1	2	45	0.06	0.06					
			60	0.04	0.04					
			75	0.04	0.04					
水稲 (玄米) 2016 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				35	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
		600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.04	0.04	<0.01	<0.01		
				30	0.05	0.05	<0.01	<0.01		
				35	0.05	0.05	<0.01	<0.01		
		600 ^G	2	21 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				30	0.04	0.04	<0.01	<0.01		
				35	0.02	0.02	<0.01	<0.01		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 2016年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.31	0.31	0.18	0.18		
				30	0.26	0.26	0.15	0.15		
				35	0.31	0.31	0.17	0.17		
	1	600 ^G	2	21 ^a	0.15	0.15	0.09	0.09		
				30	0.17	0.17	0.12	0.12		
				35	0.11	0.11	0.07	0.07		
	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.75	0.74	0.26	0.26		
				30	0.87	0.86	0.34	0.32		
35				1.13	1.12	0.44	0.44			
1	600 ^G	2	21 ^a	0.69	0.69	0.16	0.16			
			30	0.87	0.86	0.25	0.25			
			35	0.42	0.42	0.15	0.15			
水稲 (玄米) 2017年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				35	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21 ^a	0.06	0.05	<0.01	<0.01		
				30	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
	1	600 ^G	2	21 ^a	0.06	0.05	<0.01	<0.01		
				30	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				35	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				50	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				21 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				28	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
			35	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
			49	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
			21 ^a	0.04	0.04	<0.01	<0.01			
			28	0.04	0.04	<0.01	<0.01			
			35	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
1	600 ^G	2	21 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			21 ^a	0.03	0.03	<0.01	<0.01			
			30	0.05	0.05	<0.01	<0.01			
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.06	0.06	<0.01	<0.01			
			35	0.06	0.06	<0.01	<0.01			
			50	0.04	0.04	<0.01	<0.01			
			21 ^a	0.05	0.05	<0.01	<0.01			
			30	0.11	0.10	<0.01	<0.01			
			35	0.11	0.10	<0.01	<0.01			
1	600 ^G	2	21 ^a	0.06	0.06	<0.01	<0.01			
			30	0.06	0.06	<0.01	<0.01			
			50	0.06	0.06	<0.01	<0.01			

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 2017 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.37	0.36	0.06	0.06		
				30	0.42	0.42	0.08	0.08		
	35			0.56	0.54	0.08	0.08			
	50			0.43	0.43	0.10	0.10			
	600 ^G	2	21 ^a	0.29	0.29	<0.05	<0.05			
			30	0.55	0.54	0.08	0.08			
			35	0.59	0.59	0.07	0.07			
			50	0.36	0.35	0.08	0.08			
	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	1.42	1.36	0.22	0.22		
				30	0.65	0.65	0.20	0.20		
	35			0.88	0.88	0.31	0.30			
	50			0.76	0.76	0.27	0.26			
600 ^G	2	21 ^a	8.40	8.05	0.98	0.96				
		30	2.72	2.68	0.66	0.66				
		35	2.12	2.12	0.60	0.60				
		50	2.50	2.50	0.73	0.72				
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	1.70	1.64	0.35	0.34			
			28 ^a	2.33	2.22	0.42	0.42			
35			0.73	0.73	0.21	0.21				
49			0.70	0.70	0.22	0.22				
600 ^G	2	21 ^a	2.21	2.20	0.30	0.30				
		28 ^a	1.99	1.94	0.28	0.28				
		35	0.71	0.70	0.18	0.18				
		49	0.43	0.42	0.13	0.13				
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	1.08	1.08	0.19	0.18			
			30	0.95	0.94	0.23	0.23			
35			1.40	1.39	0.37	0.37				
50			0.80	0.80	0.25	0.24				
600 ^G	2	21 ^a	1.47	1.46	0.20	0.20				
		30	2.08	2.04	0.36	0.36				
		35	1.95	1.94	0.41	0.40				
		50	1.32	1.30	0.40	0.40				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (粳米) 2017 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/
				30	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
				35	0.03	0.02	<0.01	<0.01		
				50	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
	1	600 ^G	2	21 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/
				30	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
				35	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
				50	0.02	0.02	<0.01	<0.01		
	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.05	0.05	<0.01	<0.01	/	/
				30	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
				35	0.11	0.10	<0.01	<0.01		
				50	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
1	600 ^G	2	21 ^a	0.59	0.58	0.07	0.06	/	/	
			30	0.14	0.14	0.02	0.02			
			35	0.13	0.12	0.02	0.02			
			50	0.13	0.13	0.02	0.02			
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.11	0.11	0.01	0.01	/	/	
			28 ^a	0.13	0.13	0.01	0.01			
			35	0.07	0.07	<0.01	<0.01			
			49	0.07	0.07	<0.01	<0.01			
1	600 ^G	2	21 ^a	0.18	0.18	0.02	0.02	/	/	
			28 ^a	0.14	0.14	0.01	0.01			
			35	0.07	0.07	<0.01	<0.01			
			49	0.04	0.04	<0.01	<0.01			
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.12	0.12	<0.01	<0.01	/	/	
			30	0.17	0.17	0.01	0.01			
			35	0.22	0.22	0.02	0.02			
			50	0.13	0.13	<0.01	<0.01			
1	600 ^G	2	21 ^a	0.18	0.18	0.01	0.01	/	/	
			30	0.50	0.46	0.02	0.02			
			35	0.34	0.34	0.02	0.02			
			50	0.20	0.20	0.01	0.01			
水稲 (WCS) 2016 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.14	0.14	0.03	0.03	/	/
				30	0.16	0.16	0.04	0.04		
				35	0.25	0.24	0.07	0.07		
				21 ^a	0.12	0.12	0.02	0.02		
	1	600 ^G	2	30	0.16	0.16	0.04	0.04	/	/
				35	0.19	0.19	0.05	0.05		
				21 ^a	0.15	0.14	0.02	0.02		
				30	0.13	0.13	0.02	0.02		
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	35	0.19	0.19	0.04	0.04	/	/	
			21 ^a	0.08	0.08	0.01	0.01			
			30	0.06	0.06	0.01	0.01			
			35	0.06	0.06	0.02	0.02			

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (WCS) 2017 年度	1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.41	0.39	0.05	0.05	/	/
				30	0.36	0.34	0.06	0.06		
				35	0.45	0.44	0.08	0.08		
				50	0.19	0.18	0.04	0.04		
	1	600 ^G	2	21 ^a	0.48	0.48	0.05	0.05	/	/
				30	0.43	0.42	0.07	0.07		
				35	0.47	0.46	0.07	0.07		
				50	0.19	0.19	0.04	0.04		
1	2.25 g ai/箱 ^G 、 600 ^G	2	21 ^a	0.15	0.14	0.03	0.03	/	/	
			30	0.16	0.15	0.04	0.04			
			35	0.26	0.26	0.07	0.07			
			50	0.16	0.16	0.06	0.06			
1	600 ^G	2	21 ^a	0.28	0.28	0.04	0.04	/	/	
			30	0.27	0.25	0.04	0.04			
			35	0.23	0.23	0.05	0.05			
			50	0.14	0.14	0.04	0.04			
未成熟とうも ろこし (種子) 2016 年度	1	915 ^{G a}	2	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01				
				18	<0.01	<0.01				
	1	900 ^G	2	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				13	<0.01	<0.01				
				15	<0.01	<0.01				
1	900 ^G	2	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
			14	<0.01	<0.01					
			19	<0.01	<0.01					
だいず (乾燥子実) 2000 年度	2	160 ^{D a}	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.05	0.04	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.04	0.03	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
			4	14	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.10	0.08	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.05	0.03	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 2002 年度	2	300	2	14	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				30	0.04	0.04				
				60	0.03	0.02				
			4 ^a	14	0.05	0.04	/	/	/	/
				30	0.13	0.08				
				60	0.04	0.03				
だいず (乾燥子実) 2004 年度	2	500	2	14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				29-30 59-60	0.02 0.01	0.01 0.01*				
葉ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3 ^a	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (茎葉) 2003 年度	1	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				21	<0.02	<0.02				
				18	<0.02	<0.02				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
根深ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3 ^a	0.18	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	0.14	0.07*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2003 年度	1	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
				18	<0.02	<0.02				
にんにく (鱗茎) 2001 年度	2	100~ 150	3	7	<0.02	<0.02				
				14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
にんにく (鱗茎) 2010 年度	2	2,700 ^G +120× 3、 2,700 ^G +100 ×3	4	7	<0.01	<0.01				
にんにく (鱗茎) 2013 年度	2	2,700 ^G +900 ^G ×2 +78.4 ×3	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
ごぼう [露地] (根部) 2008 年度	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	148 151 155	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01				
こんにゃく [露地] (球茎) 2007 年度	1	900 ^G	3	137	<0.01	<0.01				
				144	<0.01	<0.01				
				151	<0.01	<0.01				
	1	900 ^G	3	86 ^a	0.03	0.03				
				93 ^a 100 ^a	0.03 0.02	0.02 0.02*				
ほうれん そう [施設] (茎葉) 2008 年度	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				
				35 39	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01				
トマト [施設] (果実) 2002 年度	2	75	3 ^a	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 ^a	1	0.11	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3 7	0.07 0.04	0.04 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぼちゃ (果実) 2006年度	2	80	2	21 30 45	<0.05 <0.05 <0.05	<0.03 <0.03 <0.03				
かぼちゃ (果実) 2014年度	1	93.2	2	14 ^a 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
すいか [施設] (果肉) 2003年度	2	75~ 150	5	1 ^a 7-8 14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
メロン [施設] (果肉) 2000年度	2	125	3	1 ^a 7 14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
			5	1 ^a 7 14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
みかん [施設,無袋] (果肉) 2000年度	2	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.02 <0.02 <0.02	0.02* <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
みかん [施設,無袋] (果皮) 2000年度	2	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.30 0.15 0.08	0.20 0.11 0.08	0.05 0.06 0.03	0.02 0.03 0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
みかん [施設,無袋] (全果実§) 2000年度	1	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.07 0.05 0.04					
	1	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.06 0.05 0.04					
夏みかん [無袋] (果実) 2000年度	2	319~ 350	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.20 0.08 0.06	0.11 0.04* 0.04*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ゆず [無袋] (果実) 2000年度	2	250~ 400	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.23 0.11 0.09	0.12 0.06 0.05*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

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

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
もも [無袋] (全果実 ^{§§}) 2000 年度	1	36~40	3	1 7 14	0.63 0.26 0.08						
	1	36~40	3	1 7 14	1.56 0.71 0.24						
ネクタリン [無袋] (果実) 2003 年度	2	270~ 400	3	1 ^a 7 14	0.39 0.14 0.04	0.32 0.08 0.03*					
あんず [露地,無袋] (果実) 2006 年度	2	400	3	1 3 7	0.41 0.32 0.09	0.34 0.27 0.08					
すもも [無袋] (果実) 2005 年度	2	400~ 500	3	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05					
うめ [無袋] (果実) 2007 年度	2	400	3	1 3 7	0.51 0.26 0.06	0.41 0.18 0.06*					
おうとう [施設] (果実) 2001 年度	2	400~ 625	3	1 3 7 14	1.13 0.86 0.60 0.30	0.80 0.60 0.49 0.17					
いちご [施設] (果実) 2004 年度	2	200	3	1 3 7	1.49 1.09 0.67	0.76 0.59 0.34					
ぶどう [施設,無袋] (果実) 2001 年度	2	150~ 200	3 ^a	14 ^a 21 ^a 28 ^a	0.13 0.07 0.07	0.07* 0.04* 0.04*					
かき [無袋] (果実) 1999 年度	2	175~ 218	4 ^a	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.10 0.09 0.07	0.06 0.06 0.04*	<0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
茶 (荒茶) 1999 年度 摘採 10 日前か ら簡易被覆	2	100	1	7 14 21	4.58 0.88 0.10	2.65 0.65 0.08	1.70 0.76 0.31	1.10 0.66 0.28	0.04 0.02 <0.02	0.03 0.02* <0.02	
			2 ^a	7 14 21	4.80 0.91 0.12	3.18 0.64 0.09	1.91 0.94 0.34	1.48 0.77 0.33	0.04 0.02 <0.02	0.03 0.02* <0.02	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (浸出液) 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 ^a	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 ^a	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 ^a	7	2.58	2.09	/	/	/	/
				14	0.78	0.67	/	/	/	/
				21	0.10	0.08	/	/	/	/
キャベツ (葉球) 2013年度	2	900 ^G	1	69	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				75	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				81	<0.01	<0.01	/	/	/	/
			1	68	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				75	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				82	<0.01	<0.01	/	/	/	/
結球レタス [施設] (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	44	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				49	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				54	<0.01	<0.01	/	/	/	/
			1	45	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				51	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				57	<0.01	<0.01	/	/	/	/
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	19	0.26	0.25	/	/	/	/
				26	0.20	0.20	/	/	/	/
				33	0.18	0.18	/	/	/	/
			1	32	0.13	0.12	/	/	/	/
				39	0.05	0.04	/	/	/	/
				46	0.04	0.04	/	/	/	/
リーフレタス [施設] (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	22	0.12	0.12	/	/	/	/
				29	0.03	0.03	/	/	/	/
				36	0.04	0.04	/	/	/	/
			1	32	0.07	0.07	/	/	/	/
				39	0.02	0.02	/	/	/	/
				46	0.01	0.01	/	/	/	/
にら [施設] (茎葉) 2012年度	2	900 ^G	1	156	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				163	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				170	<0.01	<0.01	/	/	/	/
			1	98	0.02	0.02	/	/	/	/
				105	0.02	0.02	/	/	/	/
				112	<0.01	<0.01	/	/	/	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
しょうが (根茎) 2011 年度	1	333	5	7	0.07	0.07	/	/	/	/
				14	0.04	0.04				
				21	0.05	0.05				
	1	400	5	7	0.02	0.02	/	/	/	/
				14	0.02	0.02				
				21	0.01	0.01				
しそ [施設] (葉) 2012 年度	2	80	3	1	3.78	3.76	/	/	/	/
				3	2.17	2.13				
				7	0.61	0.59				
			3	1	21.2	21.0				
				3	13.4	13.4				
				7	5.61	5.58				
しそ [施設] (葉) 2013 年度	1	80	3	1	6.90	6.90	/	/	/	/
				3	3.08	3.06				
				7	0.88	0.88				

注) ・使用量欄に G 印は粒剤、D 印は粉剤、それ以外は水和剤を用いた。

・WCS: ホールクroppサイレージ

・/: 分析せず

・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に<を付して記載した。

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

・みかん及びももの全果実の残留値については、果肉及び果皮 (§) 又は果肉、果皮及び種子 (§§) の重量比から計算した値。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

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

注) ・使用量欄に WP 印は水和剤を用いた。

<別紙5：畜産物残留試験成績>

・ウシ

乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

用量		2.3 mg/kg 飼料相当				5.4 mg/kg 飼料相当				19.2 mg/kg 飼料相当						
試料	試料採取日	シメコナゾール	代謝物				シメコナゾール	代謝物				シメコナゾール	代謝物			
			D	E	J	O		D	E	J	O		D	E	J	O
乳汁	投与 1~28日									<LOQ ^a						
筋肉 ^b	投与 28日 ^d									<LOQ						
肝臓		0.02 (0.03)	0.009* (0.009)	0.023 (0.030)	/	<LOQ	0.08 (0.10)	0.035 (0.038)	0.079 (0.089)	/	0.039* (0.039)	0.19 (0.24)	0.070 (0.076)	0.15 (0.16)	<LOQ	0.10 (0.11)
腎臓		<LOQ	0.012* (0.019)	<LOQ	/	/	<LOQ	0.050 (0.066)	<LOQ	/	/	<LOQ	0.18 (0.25)	0.010* (0.010)	<LOQ	<LOQ
脂肪 ^c										<LOQ						

注) ・数値はシメコナゾール換算値 (換算係数：代謝物 D ; 0.948、代謝物 E ; 0.993、代謝物 J ; 4.248、代謝物 O ; 0.773)

・対照群は全て定量限界未満であった。

・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。

・()内は最大値

・/ : 該当なし

・シメコナゾール及び代謝物 D はグルクロン酸抱合体を含む値

・LOQ : 定量限界 (シメコナゾール : 0.01 µg/g、代謝物 D : 0.009 µg/g、代謝物 E : 0.01 µg/g、代謝物 J : 0.042 µg/g、代謝物 O : 0.039 µg/g)

a : 全採取日の試料において、分析対象化合物はいずれも定量限界未満であった。

b : 側腹部、腰部及び大腿部 (半膜様筋) のおおむね等量混合試料

c : 腎臓周囲、大網及び皮下脂肪のおおむね等量混合試料

d : 最終投与 24 時間以内

<別紙6：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
米	0.10	164.2	16.4	85.7	8.57	105.3	10.5	180.2	18.0
大豆	0.04	39.0	1.56	20.4	0.82	31.3	1.25	46.1	1.84
ごぼう	0.07	3.9	0.27	1.6	0.11	3.9	0.27	4.6	0.32
レタス(サラダ菜及 びちしゃを含む。)	0.25	9.6	2.40	4.4	1.10	11.4	2.85	9.2	2.30
ねぎ(リーキを含 む。)	0.04	9.4	0.38	3.7	0.15	6.8	0.27	10.7	0.43
にら	0.02	2.0	0.04	0.9	0.02	1.8	0.04	2.1	0.04
トマト	0.02	32.1	0.64	19.0	0.38	32.0	0.64	36.6	0.73
きゅうり(ガーキン を含む。)	0.06	20.7	1.24	9.6	0.58	14.2	0.85	25.6	1.54
ほうれんそう	0.02	12.8	0.26	5.9	0.12	14.2	0.28	17.4	0.35
しょうが	0.07	1.5	0.11	0.3	0.02	1.1	0.08	1.7	0.12
なつみかんの果実全 体	0.04	1.3	0.05	0.7	0.03	4.8	0.19	2.1	0.08
その他のかんきつ類 果実	0.05	5.9	0.30	2.7	0.14	2.5	0.13	9.5	0.48
りんご	0.04	24.2	0.97	30.9	1.24	18.8	0.75	32.4	1.30
日本なし	0.12	6.4	0.77	3.4	0.41	9.1	1.09	7.8	0.94
西洋なし	0.12	0.6	0.07	0.2	0.02	0.1	0.01	0.5	0.06
もも	0.21	3.4	0.71	3.7	0.78	5.3	1.11	4.4	0.92
ネクタリン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
あんず(アプリコッ トを含む。)	0.34	0.2	0.07	0.1	0.03	0.1	0.03	0.4	0.14
うめ	0.41	1.4	0.57	0.3	0.12	0.6	0.25	1.8	0.74
おうとう(チェリー を含む。)	0.80	0.4	0.32	0.7	0.56	0.1	0.08	0.3	0.24
いちご	0.76	5.4	4.10	7.8	5.93	5.2	3.95	5.9	4.48
ぶどう	0.04	8.7	0.35	8.2	0.33	20.2	0.81	9.0	0.36
かき	0.04	9.9	0.40	1.7	0.07	3.9	0.16	18.2	0.73
茶	1.55	6.6	10.2	1.0	1.55	3.7	5.74	9.4	14.6
その他のスパイス	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.2	0.02
その他のハーブ	21.0	0.9	18.9	0.3	6.30	0.1	2.10	1.4	29.4
牛・肝臓	0.03	0.1	0.00	0.0	0.00	1.4	0.04	0.0	0.00
牛・その他食用部分	0.03	0.5	0.02	0.0	0.00	3.4	0.10	0.4	0.01
豚・肝臓	0.03	0.1	0.00	0.5	0.02	0.0	0.00	0.1	0.00
豚・その他食用部分	0.03	0.6	0.02	0.3	0.01	0.1	0.00	0.4	0.01
その他陸棲哺乳類・ 筋肉と脂肪と肝臓と 腎臓と食用部分	0.03	0.4	0.01	0.1	0.00	0.4	0.01	0.4	0.01
魚介類	0.0102	93.1	0.95	39.6	0.40	53.2	0.54	115	1.17
合計			62.1		29.8		34.2		81.4

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

- ・畜産物の残留値は、飼料として利用される作物におけるシメコナゾールの残留値を考慮して、泌乳牛の 2.3 mg/kg 飼料相当投与群におけるシメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）の最大残留値を用いた（参照 別紙 5）。なお、産卵鶏については、飼料として利用される作物におけるシメコナゾールの残留値を考慮した結果、0.18 mg/kg 飼料相当投与群におけるシメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）の残留値がいずれも定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
- ・魚介類の残留値には、シメコナゾールの最大推定残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度
- ・摂取量調査（参照 24）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたシメコナゾールの推定摂取量（ μg /人/日）
- ・みかん（果肉）、みかん（果皮）、なつみかん、ゆず、トマト、ぶどう及びかきについては、登録されている使用時期又は回数の試験結果がなかったことから、登録とは異なる使用条件での試験結果のうち、登録されている使用条件に最も近い条件の値を用いた。
- ・『レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）』については、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『その他のかんきつ類果実』については、ゆずの値を用いた。
- ・『西洋なし』については、日本なしの値を用いた。
- ・『茶』については、浸出液の値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかん（果皮）の値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、しそ（葉）の値を用いた。
- ・未成熟とうもろこし、こんにゃくいも、キャベツ、にんにく、すいか、メロン、みかん（果肉）、すもも及びかぼちゃのデータは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。
- ・泌乳牛の 2.3 mg/kg 飼料相当投与群において、泌乳牛の肝臓を除き、シメコナゾール（グルクロン酸抱合体を含む。）はいずれも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。
- ・『牛・その他食用部分』、『豚・肝臓』、『豚・その他食用部分』及び『その他の陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については泌乳牛の肝臓の値を用いた。

<参照>

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

- 会社、2011年、未公表
21. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成25年8月6日付、厚生労働省告示第268号）
 22. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成24年11月12日付け府食第987号）
 23. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成25年3月12日付、厚生労働省告示第45号）
 24. 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日）
 25. 食品健康影響評価について（平成27年10月9日付け厚生労働省発生食1009第3号）
 26. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成26年7月2日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
 27. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012、2013及び2014年、未公表
 28. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成28年2月23日付け府食第93号）
 29. 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29年4月11日付、厚生労働省告示第176号）
 30. 食品健康影響評価について（平成30年4月18日付け厚生労働省発生食0418第24号）
 31. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成30年1月11日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
 32. シメコナゾール（モンガリット）粒剤 未成熟とうもろこし作物残留試験（GLP対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
 33. シメコナゾールを含む飼料を摂取した乳牛における畜産物への移行試験：社団法人日本科学飼料協会 科学飼料研究センター、2011年、未公表
 34. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成30年5月22日付け府食第326号）
 35. 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（令和元年5月30日付け厚生労働省告示第19号）
 36. 食品健康影響評価について（令和4年7月13日付け厚生労働省発生食0713第3号）
 37. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（令和3年6月22日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
 38. シアントラニリプロール・シメコナゾール・トルプロカルブ粒剤 シメコナゾール（モンガリット）粒剤 水稻作物残留試験（GLP対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表

39. シアントラニリプロール・シメコナゾール・トルプロカルブ粒剤 シメコナゾール（モンガリット）粒剤 水稻作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
40. Metabolism of [¹⁴C]simeconazole (2 radiolabels) in the Lactaing Goat（GLP 対応）：Eurofins EAG Agrosience ,LLC（米国）、2020 年、未公表
41. Metabolism of [¹⁴C]simeconazole (2 radiolabels) in Laying Hens（GLP 対応）：Eurofins EAG Agrosience ,LLC（米国）、2020 年、未公表
42. シメコナゾールの泌乳牛における家畜残留試験（GLP 対応）：一般財団法人生物科学安全研究所、2020 年、未公表
43. シメコナゾールの産卵鶏における家畜残留試験（GLP 対応）：一般財団法人生物科学安全研究所、2020 年、未公表
44. 食品安全委員会：トリアゾール共通代謝物（改訂版）、2018 年、公表