資料２－２

農薬評価書

シメコナゾール

（第５版）

２０１６年2月

食品安全委員会

目　次

＜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、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）
2012 年　7 月 18 日	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）

＜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）	（2015 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（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）	熊谷　進
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜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	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	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）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一*	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	*：2009 年 1 月 19 日まで

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明

赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至

加藤美紀　中塚敏夫　與語靖洋

* : 2015 年 6 月 30 日まで
** : 2015 年 9 月 30 日まで

＜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

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。なお、今回、作物残留試験（キャベツ、レタス等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、植物体内運命（水稲、りんご等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

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

発がん性試験において、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。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

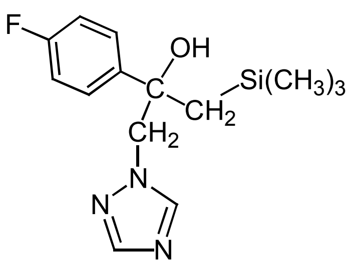
４. 分子式

$C_{14}H_{20}FN_3OSi$

５. 分子量

293.41

６. 構造式



原体中組成　　*R*：*S*＝1：1

７．開発の経緯

シメコナゾールは、三共アグロ株式会社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は、菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合成の阻害であり、ラノステロールの C14 位脱メチル化を阻害する。我が国ではおうとう、りんご、だいず等に農薬登録されている。諸外国では韓国においてきゅうり、ぶどう等に農薬登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：キャベツ、レタス等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、シメコナゾールのトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}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「[phe-^{14}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「[tri-^{14}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µg/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．動物体内運命試験

（１）ラット

① 吸収

a．血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[tri-^{14}C]シメコナゾールを 5 mg/kg 体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は 70 mg/kg 体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。(参照 3)

表 1　全血中薬物動態学的パラメータ

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

b．吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で少なくとも 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-^{14}C]シメコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（14 日間、雌雄各 5 匹）し体内分布試験が実施された。また、排泄試験［1.(1)④a.］の[phe-^{14}C]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2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2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max}付近*	投与168時間後
[tri-^{14}C]シメコナゾール	単回経口	5	雄	肝臓(12.6)、副腎(3.15)、腎臓(1.44)、肺(1.37)、血漿(1.30)	肝臓(1.63)、腎臓(1.47)、血液(0.40)
			雌	肝臓(11.4)、腹腔内脂肪(9.83)、皮下脂肪(7.89)、副腎(6.28)、腎臓(2.89)、卵巣(2.21)、肺(2.06)、甲状腺(1.53)、脳下垂体(1.23)、心臓(1.15)、子宮(1.07)、脳(1.01)、脾臓(0.85)、胸腺(0.83)、筋肉(0.75)、血漿(0.68)	腎臓(0.78)、肺(0.41)、肝臓(0.25)、血液(0.15)
		70	雄	肝臓(107)、腹腔内脂肪(80.1)、皮下脂肪(67.6)、副腎(45.4)、腎臓(27.2)、肺(25.2)、甲状腺(21.0)、脳下垂体(20.5)、心臓(17.8)、精嚢(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	雄		肝臓(10.8)、腎臓(8.23)、血液(5.19)、脾臓(1.85)、血漿(1.66)
			雌		腎臓(4.01)、肺(3.36)、血液(1.42)、肝臓(0.826)、脾臓(0.601)、

					血漿(0.393)
[phe-^{14}C]シメコナゾール	単回経口	5	雄		肝臓(2.00)、腎臓(1.90)、血液(0.47)、肺(0.32)、脾臓(0.16)、血漿(0.08)
			雌		腎臓(0.95)、肺(0.48)、肝臓(0.27)、血液(0.16)、脾臓(0.06)、血漿(0.03)

＊ ：雄では投与 6 時間後、雌では投与 2 時間後
／：実施せず。

③ 代謝

[tri-^{14}C]シメコナゾール又は[phe-^{14}C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (1)④a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]におけるラットの尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (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 3 に、反復経口投与群における尿及び糞中代謝物は表 4 にそれぞれ示されている。

ラットの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、尿中の主要代謝物は、雄では代謝物 I、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であった。糞中では、尿中で検出された代謝物がいずれも少量検出された。糞中に未変化のシメコナゾールは検出されなかった。

血漿中の主要代謝物は、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。

肝臓中の主要代謝物は、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。

胆汁中の主要代謝物は、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、一方ではさらに代謝物 E や I へ酸化されると考えられた。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 3　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(mg/kg 体重)	試料	性別	代謝物
[tri-^{14}C]シメコナゾール	5	尿 1)	雄	I(16.8)、H(8.54)、E(7.74)、J(7.17)、F+G(4.38)、D のグルクロン酸抱合体(2.05)、D の硫酸抱合体(1.00)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)、I(4.81)、D(4.71)、J(1.84)、E(1.79)、F+G(1.26)
		糞 1)	雄	E(10.2)、F のグルクロン酸抱合体(3.55)、D(2.51)、H(1.90)、D の硫酸抱合体(1.65)、F+G(1.53)
			雌	D の硫酸抱合体(31.6)、E(2.33)、D(1.67)
		肝臓 2)	雄	E(2.29)
			雌	D の硫酸抱合体(3.68)
		胆汁 3)	雄	D のグルクロン酸抱合体(56.5)、D+ E (11.5)、F のグルクロン酸抱合体(1.34)
			雌	D のグルクロン酸抱合体(35.6)、D の硫酸抱合体(16.6)、D+E(2.51)
	70 4)	尿	雄	I(12.9)、E(12.3)、J(7.84)、H(7.80)、F+G(5.07)、D のグルクロン酸抱合体(2.24)、D(1.73)、D の硫酸抱合体(1.09)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)、I(5.45)、D(2.92)、J(1.83)、F+G(1.80) 、H(1.45)
		糞	雄	D の硫酸抱合体(8.23) 、E(5.62)、D(5.01)、 F のグルクロン酸抱合体(1.99)、F+G(1.34)、H(1.19)
			雌	D の硫酸抱合体(34.9)
[phe-^{14}C]シメコナゾール	5 1)	尿	雄	I(21.6)、 H(10.5)、 E(8.96)、F+G(5.10)、D のグルクロン酸抱合体(3.32)、D の硫酸抱合体(1.57)
			雌	D の硫酸抱合体(38.4)、I(5.91)、D のグルクロン酸抱合体(2.11)、F+G(1.17)
		糞	雄	E(8.44)、F のグルクロン酸抱合体(4.30)、D(2.09)、D の硫酸抱合体(1.10)、H(1.99)
			雌	D の硫酸抱合体(26.6)、E(1.08)

1)：投与後 48 時間
2)：雄で投与 6 時間後、雌で投与 2 時間後
3)：投与後 24 時間
4)：雄で投与後 72 時間、雌で 48 時間

表 4　[tri-^{14}C]シメコナゾールの反復経口投与群における尿及び糞中代謝物（%TRR[1)]）

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-^{14}C]シメコナゾール若しくは[phe-^{14}C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与又は[tri-^{14}C]シメコナゾールを低用量で反復経口投与（14 日間）し、排泄試験が実施された。

単回経口投与群では、投与後 72 時間で大部分（82.6～94.4%TAR）が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄量は 49.9～57%TAR、糞中排泄量は 27.9～41.9%TAR であった。また、[tri-^{14}C]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 50.2～64.4%TAR、糞中排泄量は 30.8～47.6%TAR であった。（参照 3、13、15）

b．胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[tri-^{14}C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で雄では 70.7%TAR が、雌では 57.3%TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9%TAR、雌で 13.9%TAR であり、糞中へは雄で 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［1.(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-^{14}C]シメコナゾール、[tri-^{14}C]代謝物 B 又は[tri-^{14}C]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-^{14}C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応させ、生成する代謝物の精査を行った。

ラット肝 9,000 g 上清を用いた代謝試験では、NADPH 依存的な酸化的代謝によって、代謝物 D、E、F、G、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-^{14}C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

雌雄とも投与 2 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに消失した。（参照 3）

表 5　全血中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	5	
性別	雄	雌
T_{max}（hr）	2	2
C_{max}（μg/g）	1.28	1.70
$T_{1/2}$（hr）	13	9
$AUC_{0\text{-}168}$（hr・μg/g）	114	84.3

② 分布

ICR マウス（雌雄各 3 匹）に、[tri-^{14}C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 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[1. (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-^{14}C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (3)④]に用いたマウスの尿及び糞並びに体内分布試験[1. (3)②]に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

雌雄マウスの血漿中の主な代謝物は代謝物 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 3.63～3.65%TAR 及び 4.02～4.40%TAR、腎臓中で 0.26～0.32%TAR 及び 0.28～0.31%TAR）であった。

雌雄マウスの胆汁中の主な代謝物は代謝物 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 6　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	ND	D のグルクロン酸抱合体(21.5)、I(15.2)、E(11.5)、J(3.11)、H(2.83)
糞	雄	1.22	D(7.67)、E(3.85)、F のグルクロン酸抱合体(3.56)、F+G(1.03)
	雌	1.07	D(5.41)、F のグルクロン酸抱合体(3.67)、E(2.40)、I(1.55)、F+G(1.39)

ND：検出限界以下

④　排泄

ICR マウス（雌雄各 5 匹）に、[tri-^{14}C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

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

２．植物体内運命試験

（１）水稲①

水稲（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-^{14}C]シメコナゾール又

は[phe-^{14}C]シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で田面水に処理し、[tri-^{14}C]シメコナゾール処理区では処理 15、30 及び 120 日後（収穫期）、[phe-^{14}C]シメコナゾール処理区では処理 120 日後に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、各処理区とも処理 3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 120 日後に土壌が採取された。

処理 30 日後の茎葉部における放射能は、7.1～13.9%TAR であった。

処理 120 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の合量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 31.3～38.0%TRR（1.39～2.75 mg/kg）及び 15.9～19.5%TRR（0.74～1.20 mg/kg）検出された。玄米中では、未変化のシメコナゾールが 6.1～9.7%TRR 検出されたほか、代謝物 K 及び L がそれぞれ 39.7～49.2%TRR（0.08～0.13 mg/kg）及び 36.5～39.7%TRR（0.08～0.09 mg/kg）検出された。もみ殻中の放射能には多数の成分が認められ、代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 25.2～29.7%TRR（0.17～0.19 mg/kg）及び 24.3～31.2%TRR（0.12～0.17 mg/kg）検出された。

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

（２）水稲②

水稲（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-^{14}C]シメコナゾールを 560 g ai/ha の用量で田面水に処理し、処理 15、30 及び 98 日後（収穫期）に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、処理 0、3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 98 日後に土壌が採取された。

稲体における放射能は、処理 30 日後の茎葉部で 6.4～8.5%TAR であった。処理 98 日後の稲わら中の放射能は 8.5～12.5%TAR であったが、玄米及びもみ殻では 0.6%TAR 以下であった。

処理 98 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の合量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 21.2～24.8%TRR（1.0～1.6 mg/kg）及び 21.6～23.5%TRR（1.1～1.5 mg/kg）検出された。精米では代謝物 L が 13.2～14.2%TRR（0.034～0.044 mg/kg）、糠では代謝物 K 及び L がそれぞれ 22.9～24.8%TRR（0.430～0.718 mg/kg）及び 32.9～41.3%TRR（0.776～0.954 mg/kg）検出された。もみ殻中では代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 17.7～26.9%TRR（0.220～0.269 mg/kg）及び 22.1～28.7%TRR（0.181～0.437 mg/kg）検出された。

田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 30 日後では 1.1%TAR 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-^{14}C]シメコナゾール又は[phe-^{14}C]

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-^{14}C]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-^{14}C]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が採取され、植物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、果実及び葉からの放射能の消失は速やかで、処理 45 日後に果実で 15.8～18.0%TAR、葉で 15.7～18.2%TAR 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 35.8～38.4%TRR（0.017～0.023 mg/kg）検出された。10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の合量）及び F がそれぞれ 14.2～21.4%TRR（0.008～0.010 mg/kg）及び 9.8～10.0%TRR（0.005～0.006 mg/kg）認められた。

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 52.9～59.9%TRR（2.26～2.62 mg/kg）検出され、主な代謝物として代謝物 D の糖抱合体（モノグルコシド）が 21.8～23.5%TRR（0.83～1.15 mg/kg）認められた。

また、りんご（品種：ふじ）の葉に[tri-^{14}C]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 日後に未処理果実が採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から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-^{14}C]シメコナゾール又は[phe-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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 日後に根が採取され、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は処理 37 日後にさや全体で 39.3～48.2%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 1.7～4.3%TRR（0.029～0.062 mg/kg）であったのに対し、さや内部で 87.4～89.7%TRR（1.26～1.29 mg/kg）、豆で 6.0～10.8%TRR（0.103～0.198 mg/kg）であった。処理 37 日後に葉全体で 27.7～29.9%TAR 認められ、葉の表面洗液で 2.4～5.3%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）

及び豆でそれぞれ15.3～19.9%TRR（0.233～0.302 mg/kg）及び2.4～3.6%TRR（0.041～0.065 mg/kg）であった。主要代謝物として代謝物Dの糖抱合体（グルコシド類の合量）が、さや（表面洗液を含む）で 23.7～29.2%TRR（0.343～0.417 mg/kg）、豆で1.9～2.1%TRR（0.032～0.038 mg/kg）検出された。そのほかに代謝物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4.0～9.1%TRR（0.100～0.257 mg/kg）であり、代謝物Dの糖抱合体（グルコシド類の合量）が67.5～72.6%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-^{14}C]シメコナゾールを3.2 μg/cm^2（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が採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から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）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

埴壌土（岩手）及び軽埴土（石川）の水分含量を最大容水量の60%に調整し25℃の暗条件下で19日間プレインキュベートした後、[tri-^{14}C]シメコナゾールを3 mg/kg乾土となるように添加し、25℃の暗所で揮発性有機物質及びCO_2を捕集しながら最長120日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。両土壌における$^{14}CO_2$の発生量は少なく、処理120日後で0.23～0.80%TARであった。非抽出放射能は時間の経過とともに増加し、処理120日後で38.2～52.9%TARであった。主要分解物は分解物B、C及びJで、岩手土壌では処理120日後に最高値として分解物Bが19.5%TAR、分解物Cが2.00%TAR、分解物Jが4.58%TAR検出された。石川土壌では処理120日後に分解物Jが27.7%TARと最高値を示したが、分解物Bは処理7日後、分解物Cは処理15日後にそれぞれ最高値73.2及び3.12%TARを示した後漸減した。シメコナゾールの推定半減期は、岩手土壌で59日、石川土壌で3.5日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも*R*体及び*S*体の存在比はおよそ1:1であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。（参照3）

（２）湛水土壌中運命試験①

埴壌土（岩手）を湛水し25℃の暗所で10日間以上プレインキュベートした後、[tri-^{14}C]シメコナゾールを1.2 mg/kg乾土又は[phe-^{14}C]シメコナゾールを1.3 mg/kg乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を1 cmとし、25℃の暗所で最長360日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施

された。また、滅菌土壌に湛水（1 cm）し、[tri-^{14}C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土で添加する湛水土壌中運命試験も実施された。なお、試験期間中は揮発性有機物質及び CO_2 が捕集された。

非滅菌土壌において、[tri-^{14}C]シメコナゾール処理区の $^{14}CO_2$ の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.01%TAR と少なかった。[phe-^{14}C]シメコナゾール処理区の $^{14}CO_2$ の発生量は緩やかに増加し、処理 360 日後には 23.0%TAR に達した。いずれの標識体処理においても表面水及び土壌の抽出放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 60 日後に最高値として 36%TAR 以上検出され、少量の分解物として分解物 C が 180 日後に 2.22%TAR 検出された。ほかに[tri-^{14}C]シメコナゾール処理では分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 13.1%TAR 検出された。

滅菌土壌では分解物 J は検出されず、分解物 B が処理 120 日後に最大 25.6%TAR、分解物 C が少量（0.67%TAR）検出された。

シメコナゾールの湛水土壌における推定半減期は、非滅菌土壌の[tri-^{14}C]シメコナゾール処理区で 19 日、[phe-^{14}C]シメコナゾール処理区で 20 日、滅菌土壌で 93 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも *R* 体及び *S* 体の存在比はおよそ 1:1 であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。（参照 3）

（３）湛水土壌中運命試験②

軽埴土（石川）を湛水し 25℃の暗所で 7 日間プレインキュベートした後、[tri-^{14}C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を 1 cm とし、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。

$^{14}CO_2$ の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.56%TAR と少なかった。表面水及び土壌の抽出性放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 15 日後に最高値として 21.9%TAR 検出され、その後は量的に大きな変動は認められなかった。ほかに分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.49%TAR 検出され、分解物 C が少量（0.8%TAR 以下）検出された。

シメコナゾールの湛水土壌中における推定半減期は 122 日であった。（参照 3）

（４）土壌溶脱試験

埴壌土（滋賀、岩手及び岡山）及び軽埴土（石川）を用いて、[tri-^{14}C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌カラムの表層に処理し、2 日間で約 400 mL の蒸留水を流下させる土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌においても、放射能は土壌表層のみで検出され、溶出液及び土

壌下層では検出されなかった。土壌表層には未変化のシメコナゾールが 76.2～92.5%TAR、分解物 B が 0.6～11.1%TAR 検出され、シメコナゾールの下方移行性は低いと考えられた。（参照 3）

（５）土壌吸着試験

軽埴土（石川及び茨城）、微砂質埴壌土（茨城）及び砂質埴壌土（愛知）を用いて土壌吸着試験が実施された。

シメコナゾールの土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads}は 3.19～28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 219～2,330 であり、土壌吸着性が高いことが認められた。（参照 3）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験①

[tri-^{14}C]シメコナゾールを pH 4.0 の滅菌緩衝液（酢酸）に 0.97 mg/L の濃度で添加し、25±1℃の暗所で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

シメコナゾールの分解は速やかで、処理 30 日後の残存率は 48.8%TAR（0.47 mg/L）であった。分解物として B が認められ、処理 30 日後の分解物 B の生成量は 50.2%TAR（0.48 mg/L）であった。シメコナゾールの緩衝液中での推定半減期は 29.1 日であった。（参照 3）

（２）加水分解試験②

シメコナゾールを pH 4.0（リン酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 28 mg/L の濃度で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50、60 及び 70℃で、それ以外は 50℃で最長 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 4.0 の緩衝液中での推定半減期は 22.9 日（25℃）であった。pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液中ではシメコナゾールの分解は認められなかった。（参照 3）

（３）水中光分解試験

[phe-^{14}C]シメコナゾールを滅菌蒸留水（pH 6.75）及び自然水［土壌浸出水（滋賀）、pH 5.3］に 1.19 mg/L の濃度で添加し、25±2℃でキセノンランプの 14 日間照射（光強度：99.5 W/m^2、波長：295 nm 以下をフィルターでカット）を行い、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められなかった。自然水中では、未変化のシメコナゾールは照射 14 日後に 21.6%TAR 認められ、主要分解物として B が最大 15.9%TAR（照射 10 日後）検出された。シメコナゾールの照射区における推定半減期は 7.2 日であった。（参照 3）

５．土壌残留試験

沖積土・埴壌土（埼玉）、火山灰土・軽壌土（熊本）、火山灰土・埴壌土（青森）及び洪積土・埴壌土（福島）を用いて、シメコナゾール、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。

結果は表 7 に示されている。分解物 J については、湛水状態では容器内及びほ場試験のいずれにおいても検出限界未満（<0.01 mg/kg）であり、畑状態ではほ場試験の 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。（参照 3）

表 7　土壌残留試験成績

試験		濃度[1]	土壌	推定半減期（日）	
				シメコナゾール	シメコナゾール＋B
容器内試験	湛水	0.6 mg/kg	沖積土・埴壌土	100	101
			火山灰土・軽壌土	52	52
	畑地	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壌土	1 以内	45
			洪積土・埴壌土	130	166
ほ場試験	湛水	600 g ai/ha（2 回）	沖積土・埴壌土	5	5
			火山灰土・軽壌土	7	7
	畑地	350 g ai/ha（3 回）	火山灰土・埴壌土	26	80
			洪積土・埴壌土	60	73

[1]　容器内試験では純品、ほ場試験では湛水状態で 1%粒剤、畑地で 20%水和剤を使用。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験（国内）

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

結果は別紙 3 に示されている。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、最終散布 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）及び最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.04 mg/kg であった。（参照 26、27）

（２）作物残留試験（海外）

海外において作物（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 3 に示されている。シメコナゾールの最大残留値は、最終散布 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）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）

（４）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、シメコナゾールを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表 8 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている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 8　食品中より摂取されるシメコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：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)	60.3	22.5	30.7	84.3

７．一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 3）

表 9　一般薬理試験概要

<table>
<tr><th colspan="2">試験の種類</th><th>動物種</th><th>動物数
/群</th><th>投与量
(mg/kg 体重)
(投与経路)</th><th>最大
無作用量
(mg/kg 体重)</th><th>最小
作用量
(mg/kg 体重)</th><th>結果の概要</th></tr>
<tr><td rowspan="2">中枢神経系</td><td>一般状態
及び体重
(Irwin 法)</td><td>Fischer
ラット</td><td>雄 5</td><td>0、51.2、128、
320、800、
2,000
(経口)</td><td>128</td><td>320</td><td>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</td></tr>
<tr><td>一般状態
及び体重
(Irwin 法)</td><td>ICR
マウス</td><td>雄 3
雌 3</td><td>0、20.5、51.2、
128、320、
800、2,000
(腹腔内)</td><td>51.2</td><td>128</td><td>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、</td></tr>
</table>

							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
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、0.21、0.52、1.31、3.28、8.19、20.5、51.2、128、320 (腹腔内)	0.52	1.31	1.31 mg/kg 体重以上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
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

８．急性毒性試験

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が実施された。

結果は表 10 に示されている。（参照 3）

表 10　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	611	682	投与量：417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重 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 864 mg/kg 体重投与群の雄で痙攣 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 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 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 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 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） 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）
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	投与量：500、600、720、864、1,037、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重 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

				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 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 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痩 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で異常呼吸音 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 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 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 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 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 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 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） 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）
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		軽度の振戦、眼瞼閉鎖、眼周囲被毛の汚れ、鼻吻部赤色付着物
		>5.17	>5.17	

シメコナゾールの代謝物（B、C、D、F、K 及び L）並びに原体混在物（M、N、O、P 及び Q）の急性毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 3）

表 11　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
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、うずくまり姿勢、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、うずくまり姿勢、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、うずくまり姿勢、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、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐
原体 混在物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	745	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 N	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	1,090	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,280	1,540	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
原体 混在物 P	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,950	2,050	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体 混在物 Q	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12　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 13 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量 [1]増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.92 mg/kg 体重/日、雌：6.43 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

表 13　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	・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	・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	・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	・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　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 15 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 20

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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 15　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	・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	・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	・ALT 増加 ・TP、Alb 及び T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・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	・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（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16　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、肝絶対及び比重量増加並びにび漫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）

１１．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：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施さ

れた。

表 17　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 18 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漫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 18　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	・ALP 増加 ・TG 及び GGT 増加 ・肝絶対重量増加	・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	・び漫性肝細胞肥大 [a]	・び漫性肝細胞肥大
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（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）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。

表 19　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 20 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 21 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）

（肝細胞腺腫に関連したメカニズム試験は［14. (1)］を参照）

表 20　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	・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 ・び漫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 ・精巣間細胞過形成 ・甲状腺小型ろ胞増加	・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巣（好酸性細胞） ・甲状腺小型ろ胞増加
200 ppm 以上	・近位尿細管褐色色素沈着 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞）	・近位尿細管褐色色素沈着 ・び漫性肝細胞脂肪化
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 21　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：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22　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 23 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 24 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 投与群の雌でび漫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)

（肝細胞腺腫の腫瘍に関連したメカニズム試験は［14. (1)］を参照）

表 23　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	・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 ・び漫性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び漫性肝細胞肥大及び変異肝細胞巣（好酸性細胞、明細胞[a]）	・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 ・び漫性肝細胞脂肪化、肝細胞単細胞壊死及び変異肝細胞巣（好酸性細胞）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[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 24　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：平均検体摂取量は表 25 参照）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 26 に示されている。

表 25　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ので、無毒性量は、親動物の雄で 130 ppm（P 雄：8.25 mg/kg 体重/日、F_1雄：9.71 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：1.42 mg/kg 体重/日、F_1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、F_1雄：9.71 mg/kg 体重/日、F_1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ので、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、F_1雄：9.71 mg/kg 体重/日、F_1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［14.(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［14.(3)］を参照）

表 26　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">親：P、児：F_1</td><td colspan="2">親：F_1、児：F_2</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>800 ppm</td><td>・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 び漫性肝細胞脂肪化</td><td>・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巣
・卵巣大型黄体
・出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例）</td><td>・体重増加抑制
・小葉中心性肝細胞肥大及び び漫性肝細胞脂肪化</td><td>・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巣
・卵巣大型黄体</td></tr>
<tr><td>130 ppm 以上</td><td rowspan="2">130 ppm 以下
毒性所見なし</td><td>・摂餌量減少</td><td rowspan="2">130 ppm 以下
毒性所見なし</td><td>・下垂体絶対重量増加</td></tr>
<tr><td>20 ppm</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">児動物</td><td>800 ppm</td><td colspan="2">・生存率（4 日）低下 [a]
・腎盂拡張
・上顎切歯萌出日齢遅延</td><td colspan="2">・生存率（4 日）低下
・腎盂拡張
・上顎切歯萌出日齢遅延</td></tr>
<tr><td>130 ppm 以下</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

[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（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 [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（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

[2] 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

（１）シメコナゾール（原体）

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 27 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 27　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	*Bacillus subtilis* （H-17、M-45 株）	100~5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ 1~200 μg/ﾃﾞｨｽｸ 20~150 μg/ﾃﾞｨｽｸ (+/−S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	7.8~500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9、各 2 回)	陰性
		Escherichia coli （WP2 *uvrA* 株）	78~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−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：0、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。

（２）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 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。このほかに、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 28 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 28　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	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	156~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9、各 2 回)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	20~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 313~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA1537 株）	100~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 156~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
		S. typhimurium （TA98 株）	100~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ(−S9) 200~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ(+S9) 156~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ(+/−S9)	
		E. coli（WP2 *uvrA* 株）	200~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 313~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	
代謝物 F	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	21~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 156~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	200~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 313~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
代謝物 L	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	20~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 313~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
原体混在物 M	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	62~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 313~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
原体混在物 N	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	21~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 156~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
		S. typhimurium （TA98 株）	21~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ 500~4,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−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

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物O	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	18.5~4,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 125~4,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
原体混在物P	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	7.4~1,800 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 56.3~1,800 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
原体混在物Q	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA100、TA1535、TA98、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	21~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

１４．その他の試験

（１）肝腫瘍発現機序検討試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた肝細胞腫瘍の発生機序を解明するために、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能について検討された。

① 雄 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は 1.51、12.1 及び 86.9 mg/kg 体重/日）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、肝腫大及びび漫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[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、平均検体摂取量は 1.55、12.5 及び 94.1 mg/kg 体重/日）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、肝腫大及びび漫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[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、発情前期の SD ラット（一群雌 8 匹）を用いた混餌（原体：0、20、130 又は 800 ppm、平均検体摂取量は 1.28、8.21 及び 51.0 mg/kg 体重/日）で 28 日間投与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[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 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 29 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 29　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）の頚動脈を用いて、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、3.4×10^{-7}～3.4×10^{-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（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与を実施して、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 30 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）に起因する可能性があると考えられた。

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（キャベツ、レタス等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したシメコナゾールを用いた動物体内運命試験の結果、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。

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

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、可食部におけるシメコナゾール、代謝物 D 及び F の最大残留値は、それぞれしそ（葉）の 21.2 mg/kg、茶（荒茶）の 1.70 mg/kg、もも（果肉）及び茶（荒茶）の 0.04 mg/kg 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。

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。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体、F、K 及び L が認められた。代謝物 D 及び F 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 K 及び L の急性経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性の結果が陰性であったことから、農産物及び魚介類中の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 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 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。

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 31 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 (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 (雄で肝細胞腺腫増加)	雄:0.85 雌:1.10 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 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 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

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）
	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 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	0、40、200、1,000 ppm	雄：0.96 雌：0.97	雄：0.96 雌：0.97

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）
	試験	雄：0、0.96、4.78、22.4 雌：0、0.97、4.88、25.0	雌雄：び漫性肝細胞肥大	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：一日摂取許容量
[1]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 32-1　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	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
	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）
	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 32-2　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	発生毒性試験	0、5、20、100	胎児：20 胎児：骨格変異（腰肋）
	2 世代繁殖試験	0、20、130、800 ppm P 雌：0、1.42、9.00、56.0 F_1雌：0、1.63、10.5、65.4	児動物：9.00 児動物：腎盂拡張
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*H*-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*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	HMF-155（③）	(*RS*)-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*H*-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*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
F	ATP-3118（⑤）	(*RS*)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1*H*-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*H*-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*H*-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*H*-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*H*-1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾリル-L-アラニン（⑩）	3-(1*H*-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*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M		原体混在物
N		原体混在物
O		原体混在物
P		原体混在物
Q		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ペプチダーゼ（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 *O*-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

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	 代謝物 D 最高値	 平均値	 代謝物 F 最高値	 平均値
稲 (玄米) 1997 年度	1	600[G]	1	43[a]	<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[a]	<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[a]	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[a]	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[a]	0.04	0.04				
				28[a]	0.04	0.04				
				42[a]	0.02	0.02				
稲 (稲わら) 2003 年度	1	600[G]	2	21[a]	3.62	3.36				
				28[a]	2.09	1.70				
				42[a]	0.74	0.72				
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	0.02	0.01				
				59-60	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
葉ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3[a] 7[a] 14 21	0.03 <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 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
葉ねぎ (茎葉) 2003 年度	2	900[G]	3	14 21 18	<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
根深ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	75	3	3[a] 7[a] 14 21	0.18 0.14 0.05 0.05	0.12 0.07* 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	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000 年度	2	900[G]	3	14 21 18	<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
にんにく (鱗茎) 2001 年度	2	100~ 150	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02				
にんにく (鱗茎) 2010 年度	2	2,700[G] +1,000 ×3、 2,700[G] +833 ×3	4	7	<0.01	<0.01				
にんにく (鱗茎) 2013 年度	2	2,700[G] +900[G] ×2 +653 ×3	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
ごぼう (根部) 2008 年	1	2,700[G]	1	188 191 195	0.08 0.11 0.09	0.06 0.07 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 (球茎) 2007 年	1	900[G]	3	137 144 151	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
	1	900[G]	3	86[a] 93[a] 100[a]	0.03 0.03 0.02	0.03 0.02 0.02*				
ほうれんそう ［施設］ (茎葉) 2007 年	1	900[G]	1	43 46 50	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02* <0.01				
	1	900[G]	1	32 35 39	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <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
トマト ［施設］ (果実) 2002 年度	2	75	3[a]	1 7 14	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01 0.01*				
きゅうり ［施設］ (果実) 2000 年度	2	79.5~ 125	3	1 3 7	0.08 0.06 0.03	0.06 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 <0.02
			5[a]	1 3 7	0.11 0.07 0.04	0.07 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 <0.02
かぼちゃ (果実) 2006 年度	2	80	2	21[a] 30 45	<0.05 <0.05 <0.05	<0.03 <0.03 <0.03				
すいか ［施設］ (果実) 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］ (果実) 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
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
りんご ［無袋］ (果実) 1997 年度	2	350	1	14 21 30 59-60	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
			2	14 21 30 59-60	0.04 <0.03 0.05 <0.03	0.03* <0.03 0.03* <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<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 最高値	 シメコナゾール 平均値	 代謝物 D 最高値	 代謝物 D 平均値	 代謝物 F 最高値	 代謝物 F 平均値
			3	14 21 30 59-60	0.04 0.04 <0.03 <0.03	0.04* 0.03* <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
りんご ［無袋］ (果実) 2000 年度	2	700~ 830	3	7 14 21	0.14 0.04 0.03	0.08 0.03* 0.02*	<0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
なし ［無袋］ (果実) 1998 年度	2	200	2	1[a] 14 21 28	0.21 0.07 <0.03 <0.03	0.15 0.04* <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
			3	1[a] 14 21 28	0.29 0.07 0.03 <0.03	0.21 0.06 0.03* <0.03	<0.03 0.03 0.03 <0.03	<0.03 0.03* 0.03* <0.03	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
なし ［無袋］ (果実) 2003 年度	2	350~ 400	3	7 14 21	0.18 0.15 0.10	0.12 0.09 0.04*				
もも ［無袋］ (果肉) 1998 年度	2	150~ 200	2	14 21 28	0.04 <0.03 <0.03	0.03* <0.03 <0.03	0.03 <0.03 0.04	0.03* <0.03 0.03*	<0.02 <0.02 0.02	<0.02 <0.02 0.02*
			3	14 21 28	0.04 <0.03 <0.03	0.03* <0.03 <0.03	0.04 0.03 <0.03	0.03* 0.03* <0.03	0.03 0.04 0.03	0.02* 0.02* 0.02*
もも ［無袋］ (果皮) 1998 年度	2	150~ 200	2	14 21 28	0.67 0.24 0.12	0.39 0.18 0.06*	0.07 0.06 0.04	0.05* 0.04* 0.04*	0.04 0.03 0.04	0.03* 0.02* 0.03*
			3	14 21 28	0.60 0.31 0.15	0.33 0.20 0.10*	0.10 0.09 0.10	0.06* 0.04* 0.05*	0.07 0.06 0.06	0.04* 0.04* 0.04*
もも ［無袋］ (果肉) 2000 年度	2	36~40	3	1 7 14	0.31 0.18 0.08	0.21 0.13 0.05				
もも ［無袋］ (果皮) 2000 年度	2	36~40	3	1 7 14	10.3 4.47 1.27	6.20 2.55 0.80				
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				

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 最高値	 シメコナゾール 平均値	 代謝物 D 最高値	 代謝物 D 平均値	 代謝物 F 最高値	 代謝物 F 平均値
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	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<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	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	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
茶 (浸出液) 1999 年度 摘採 10 日前から簡易被覆	2	100	1	7 14 21	1.91 0.31 0.06	1.14 0.28 0.04	1.14 0.59 0.26	0.82 0.53 0.22	0.03 0.02 <0.02	0.02* 0.02* <0.02
			2[a]	7 14 21	2.01 0.34 0.09	1.45 0.28 0.06	1.21 0.68 0.28	1.16 0.64 0.21	0.03 0.02* <0.02	0.03 0.02* <0.02
茶 (荒茶) 2004 年度	2	200	1	7 14 21	6.00 1.60 <0.50	4.08 1.08 0.31*				
			2[a]	7 14 21	8.30 2.10 <0.50	5.92 1.58 0.33*				
茶 (浸出液) 2004 年度	2	200	1	7 14 21	2.17 0.63 0.07	1.55 0.47 0.06*				
			2[a]	7 14 21	2.58 0.78 0.10	2.09 0.67 0.08				

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 最高値	 平均値	 代謝物 D 最高値	 平均値	 代謝物 F 最高値	 平均値
キャベツ (葉球) 2013 年度	2	900[G]	1	69 75 81	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
			1	68 75 82	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
結球レタス ［施設］ (茎葉) 2012 年度	2	1,800[G]	1	44 49 54	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
			1	45 51 57	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
サラダ菜 ［施設］ (茎葉) 2012 年度	2	1,800[G]	1	19 26 33	0.26 0.20 0.18	0.25 0.20 0.18				
			1	32 39 46	0.13 0.05 0.04	0.12 0.04 0.04				
リーフレタス ［施設］ (茎葉) 2012 年度	2	1,800[G]	1	22 29 36	0.12 0.03 0.04	0.12 0.03 0.04				
			1	32 39 46	0.07 0.02 0.01	0.07 0.02 0.01				
にら ［施設］ (茎葉) 2012 年度	2	900[G]	1	156 163 170	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
			1	98 105 112	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02 <0.01				
しょうが (根茎) 2011 年度	1	333	5	7 14 21	0.07 0.04 0.05	0.07 0.04 0.05				
	1	400	5	7 14 21	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02 0.01				
しそ ［施設］ (葉) 2012 年度	2	80	3	1 3 7	3.78 2.17 0.61	3.76 2.13 0.59				
			3	1 3 7	21.2 13.4 5.61	21.0 13.4 5.58				
しそ ［施設］ (葉) 2013 年度	1	80	3	1 3 7	6.90 3.08 0.88	6.90 3.06 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。
・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。

・/ : 分析せず
・農薬の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。

○海外における作物残留試験成績

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 5 7	0.80 0.68 0.55	0.79 0.67 0.51
	1	200 WP	3	3 5 7	0.88 0.73 0.45	0.87 0.72 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：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)
大豆	0.04	39	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	0.04	0.9	0.02	1.8	0.04	2.1	0.04
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
りんご	0.03	24.2	0.73	30.9	0.93	18.8	0.56	32.4	0.97
日本なし	0.12	6.4	0.77	3.4	0.41	9.1	1.09	7.8	0.94
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。）	0.8	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
茶	4.08	6.6	26.9	1	4.08	3.7	15.1	9.4	38.4
その他のハーブ	21	0.9	18.9	0.3	6.30	0.1	2.10	1.4	29.4
魚介類	0.0102	93.1	0.95	39.6	0.40	53.2	0.54	115	1.17
合計			60.3		22.5		30.7		84.3

注）・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）。
・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 24）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたシメコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
・米、こんにゃくいも、キャベツ、にんにく、すいか、メロン、すもも及びかぼちゃ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. 水稲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

参　考

トリアゾール
共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目　次

＜審議の経緯＞

2012 年　2 月　14 日　第 14 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年　3 月　7 日　第 15 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年　8 月　24 日　第 85 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　9 月　3 日　第 445 回食品安全委員会（報告）
2012 年　9 月　4 日　から 10 月 3 日まで　国民からのご意見・情報の募集
2012 年　10 月　11 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　10 月　15 日　第 449 回食品安全委員会（報告）
2013 年　5 月　31 日　第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　7 月　25 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
2013 年　7 月　29 日　第 483 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)
IUPAC
和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

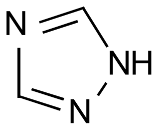
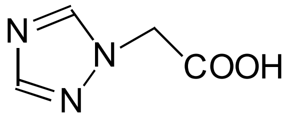
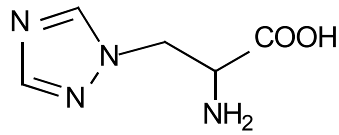
３．分子式

1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

４．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07
トリアゾール酢酸：127.10
トリアゾールアラニン: 172.14

５．構造式

1,2,4-トリアゾール　トリアゾール酢酸　トリアゾールアラニン

６．経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 年に JMPR で評価され ADI が設定された。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験［Ⅱ-1.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール」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 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（２）ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 μg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 μg/g）。

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与経路	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（３）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

２．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD_{50}<5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
経口	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD_{50}<5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC_{50}（mg/ m^3） 2,050 mg/m^3		参照した資料に記載なし
吸入	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m^3		参照した資料に記載なし

３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson＆Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日）	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（２）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm[1]：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日）	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T_3及び T_4に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

[1] 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞 §1 ・脳絶対重量減少 §2 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）§1 ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm（161 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（663 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 9　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
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

５．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

[2] 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F_1世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F_1雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11　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	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（４）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日では有意差なし）が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 1）

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形（腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

６．遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	100~7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

７．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37℃で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。（参照 1）

（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 μmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 μmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 μmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2)

各種運命試験［Ⅱ-2.］は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール酢酸」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トリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解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．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3～103.7%TAR、糞中に 1.2～7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8～3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

（２）ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、背彎姿勢 死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

４．遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2P、WP2P *uvrA* 株）	20~5,120 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	0.0801~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ－３．【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ-3.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾールアラニン」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トリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解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．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど（雄：96.1～97.7%TAR、雌：92.0～99.0%TAR）が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3～7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 μg/g 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72～86 及び 8～19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69～89%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8～19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4～97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6～18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82～93%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13～30%TAR はアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 1）

表 16　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量 [3]増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm

[3] 体重比重量を比重量という。

（370 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,680 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）<参考資料[4]>

Bor:WISW 系ラット（一群雄 10 匹）を用いた飲水（トリアゾールアラニン：0、3,000 及び 10,000 ppm：それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）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（トリアゾールアラニン：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm（850 mg/kg 体重/日）、雌で 8,000 ppm（345 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄各 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、500、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a}で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b}で同腹児重量の減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（929 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（192 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1）

（２）2 世代繁殖試験（ラット）　<参考資料[5]>

Wistar ラット（一群雄各 6 匹、雌 12 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニ

[4] 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。
[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm （1,000 mg/kg 体重/日[6]）、児動物で 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対して 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

５．遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた 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細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli*（pol A^{+}、pol A$_{1}^{-}$）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	500~10,000 μg/0.1mL in water（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（CHO）	500~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞（BALB/3T3）	62.5~1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス （匹数不明）	8,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
		CBC F1 マウス （匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		チャイニーズハムスター （匹数不明）	5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。（参照 4～7）

１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*）

SD ラットの培養胚（9.5 日齢；胚形成期（1～3 体節））にフルコナゾールを 125 μM 若しくはシトラールを 200 μM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7%及び 0.0%であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72%であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。（参照 4）

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール（CYP26 阻害剤）を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚（9.5～10.5 日齢）を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24～48 時間培養されたニワトリ胚（ステージ 10 又は 14）では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。（参照 5）

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25%で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。（参照 6）

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。（参照 7）

Ⅳ. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20　各試験における無毒性量（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄:0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄:体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄:体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄:体重増加抑制等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雄：33 雌：41 雌雄:体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄:体重増加抑制等
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm* P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1雄：0、16.0、32.0 F_1雌：0、18.9、37.5	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、90、356 雌：0、12、60、120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間亜急性毒性試験	0、500、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、487、988 雌：0、105、215、663、1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性 試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。
*：3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20　各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)] JMPR	 EPA	 食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間亜急性毒性試験	雌雄：25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間亜急性毒性試験	0、1,250、5,000、20,000 ppm 雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm F0 雄：0、50、213、1,100 F0 雌：0、51、223、1,110 F1 雄：0、47、192、929 F1 雌：0、49、199、988	親動物：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）
		発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、3,200、8,000、20,000、ppm 雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾール酢酸	ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm 雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙１：検査値等略称＞

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照＞

1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. PartⅡ. Toxicological. p437-490(2008)

2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)

3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)

4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332

5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410

6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195