

検出された。精米では L が 13.2~14.2%TRR (0.034~0.044 mg/kg)、糠では 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 L 及び親化合物がそれぞれ 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 日後では総処理放射能の 1.1%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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール又は[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを 600 g ai/ha の用量で塗布し、[tri-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 45 日後(収穫期)に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、収穫期の放射能は、果実で 15.8~18.0%TRR、葉で 15.7~18.2%TRR であった。

収穫期の果実では、親化合物が 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 D の糖抱合体(モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量)及び 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。

収穫期の葉では、親化合物が 52.9~59.9%TRR (2.26~2.62 mg/kg) 検出され、主な代謝物として 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。

[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾールをりんご(品種:ふじ)の葉に塗布し、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、処理 3、7、14 及び 28 日後に無処理葉、処理 28 日後に無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、処理葉から無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-<sup>14</sup>C]シメコナゾール又は[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを 160 g ai/ha の 2 回散布に相当する用量で塗布し、[tri-<sup>14</sup>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)にさや及び葉、37 日後に根、[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後にさや及び葉、37 日後に根が採取され、植物体内運命試験が実施された。

収穫期におけるさや全体の放射能は、39.3～48.2% TAR であった。さや表面に付着している放射能は経時的にさや内部に取り込まれ、収穫期における放射能はさや表面で 1.7～4.3% TRR (0.029～0.062 mg/kg) であつたのに対して、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) であつた。収穫期における葉全体の放射能は 27.7～29.9% TAR であり、葉表面の放射能は 2.4～5.3% TRR (0.054～0.135 mg/kg) であつた。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つた。

収穫期における親化合物の残留量は、さや及び豆でそれぞれ 15.3～19.9% TRR (0.233～0.302 mg/kg) 及び 2.4～3.6% TRR (0.041～0.065 mg/kg) であつた。主要代謝物として D の糖抱合体 (モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量) が、さやで 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。その他に D、K 及び L が少量認められた。

葉中では、親化合物の残留量は 4.0～9.1% TRR (0.100～0.257 mg/kg) であつた。主要代謝物として D の糖抱合体 (モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量) が収穫期の葉で 67.5～72.6% TRR (1.53～1.74 mg/kg) 検出された。

だいで (品種: タマホマレ) の葉に [tri-<sup>14</sup>C] シメコナゾールを 160 g ai/ha の 2 回散布に相当する用量で塗布し、処理 0、3、7 及び 14 日後に処理葉、処理 3、7 及び 14 日後に無処理葉、処理 14 日後に無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、処理葉から無処理葉又はさやへの移行は認められなかつた。(参照 3、13)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

[tri-<sup>14</sup>C] シメコナゾールを 2 種類の畑地土壤 [埴壤土 (岩手)、軽埴土 (石川)] に乾土あたり 3 mg/kg の用量で添加し、25℃ の暗所で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

両土壤における <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は少なく、処理 120 日後で 0.2～0.8% TAR であつた。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 であつた。主要分解物は B、C 及び J で、岩手土壤では処理 120 日後に最高値として B が 19.5% TAR、C が 2.0% TAR、J が 4.6% TAR 検出された。石川土壤では処理 120 日後に J が 27.7% TAR と最高値を示したが、B は処理 7 日後、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、岩手土壤で 59 日、石川土壤で 3.5 日であつた。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) 湛水土壤中運命試験①

水田土壌 [埴壤土 (岩手)] に、[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを乾土あたり 1.2 mg/kg 又は[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを乾土あたり 1.3 mg/kg の用量で添加し、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートして、湛水土壤中運命試験が実施された。また、[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを滅菌した水田土壌 (同上) に乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、滅菌条件下での湛水土壤中運命試験も実施された。

[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾール処理した非滅菌土壌では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 1.0% TAR と少なかった。[phe-<sup>14</sup>C]シメコナゾール処理では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量はゆるやかに増加し、処理 360 日後には 23.0% TAR に達した。いずれの標識体処理においても主要分解物は 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 C が 180 日後に 2.2% TAR 検出された。その他に[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾール処理では 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 J は検出されず、B が 120 日後に最大 25.6% TAR、C が少量 (0.67% TAR) 検出された。

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

### (3) 湛水土壤中運命試験②

水田土壌 [軽埴土 (石川)] に、[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートして、湛水土壤中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 1.6% TAR と少なかった。主要分解物は 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みられなかった。その他に J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.5% TAR 検出され、C が少量 (0.8% TAR 以下) 検出された。シメコナゾールの水田土壌における推定半減期は 122 日であった。(参照 3)

#### (4) 土壤溶脱試験

国内の4種類の水田土壌〔埴壤土（滋賀、岩手及び岡山）、軽埴土（石川）〕を用いて、[tri-<sup>14</sup>C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌表層に処理し、土壌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。土壌表層には親化合物が 76.2～92.5% TAR、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) 土壤吸着試験

国内の2種類の水田土壌〔軽埴土（石川、茨城）〕及び2種類の畑地土壌〔微砂質埴壤土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）〕を用いて土壌吸着試験が実施された。

シメコナゾールの土壌における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 3.19～28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 219～2,330 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-<sup>14</sup>C]シメコナゾールを pH 4.0 の酢酸緩衝液に 0.97 mg/L の用量で添加し、25±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% (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 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 の用量で添加し、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-<sup>14</sup>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 の用量で添加し、25±2℃でキセノ

ンランプの 14 日間照射（光強度：99.5 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～700 nm）を行い、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められなかった。自然水中では、照射 14 日後で親化合物の残留量は 21.6% TAR であり、主要分解物として 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

湛水状態の沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・軽壤土（熊本）、畑状態の火山灰土・埴壤土（青森）及び洪積土・埴壤土（福島）を用いて、シメコナゾール（親化合物）、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。

推定半減期は表 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圃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、畑状態では圃場試験の 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。（参照 3）

表 7 土壌残留試験成績

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

1) 容器内試験では純品、圃場試験では湛水状態で 1% 粒剤、畑状態で 20% 水和剤を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

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。シメコナゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 6.00 mg/kg であった。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、F の最大残

留値は、最終散布7日後に収穫した茶(荒茶)及び茶(浸出液)の0.04 mg/kgであった。(参照 2、13、14)

## (2) 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110(計算値)、魚介類における最大推定残留値は0.154 mg/kgであった。(参照 7)

## (3) 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(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として食品中から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、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、今回申請されたこんにゃく、ごぼう及びほうれんそうを含むすべ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もとに行った。

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: 53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	43.1	22.7	42.6	49.7

## 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。

マウス及びラットにおいて、致死量(マウスで 320 mg/kg 体重以上、ラットで 800 mg/kg 体重以上)の投与で、種々の抑制性の症状が行動系、神経系及び自律神経系の項目全般にみられた。(参照 3)

表 9 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)	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 体重以上で抑制性症状、320 mg/kg 体重で雄 1 例、800 mg/kg 体重以上で全例死亡
	一般状態及び体重 (Irwin 法)	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で抑制性症状、800 mg/kg 体重で 3 例、2,000 mg/kg 体重で全例死亡
	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	痙攣発現時間延長、320 mg/kg 体重で死亡発現時間延長、強直性痙攣及び死亡発現率低下
呼吸循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雄 5	0、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で心拍数減少、2,000 mg/kg 体重で血圧低下、800 mg/kg 体重で 1 例、2,000 mg/kg 体重で 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 体重以上で炭末輸送能抑制、2,000 mg/kg 体重で 2 例死亡

	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> 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 以上で握力低下
	横隔膜 神経筋	Fischer ラット	雄 4	0、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> 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 以上で PT 延長、 2,000 mg/kg 体 重で APTT 延長

## 8. 急性毒性試験

シメコナゾール（原体）の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 <sub>50</sub> (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	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡、痙攣、削瘦
経皮	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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

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、結果はすべて陰性であった。(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)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表12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<sup>1</sup>増加

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という(以下、同じ)。

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 12 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"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Hb、RBC、MCH 減少</li> <li>・ MCHC、PLT 増加</li> <li>・ GGT、BUN、カルシウム増加</li> <li>・ Glu、クロール減少</li> <li>・ 脾比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、RBC、MCV 減少</li> <li>・ MCHC、PLT 増加</li> <li>・ GGT、BUN、カルシウム増加</li> <li>・ TG、Glu、クロール減少</li> <li>・ 腎絶対重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、MCV 減少</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加・腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加・腎比重量増加</li> </ul>
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）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（2.15 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（13.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALP、AST 増加</li> <li>・ A/G 比、TG 減少</li> <li>・ 肝細胞単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝細胞単細胞壊死</li> <li>・ 巣状肝細胞壊死</li> <li>・ 肝の小肉芽腫</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ TP、Alb、T.Chol 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT、AST 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比、T.Chol 減少</li> <li>・ TP 減少（500 ppm のみ）</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化</li> </ul>	100 ppm 以下 毒性所見なし

20 ppm	毒性所見なし	
--------	--------	--

### (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝絶対及び比重量増加並びにび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)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄でび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 14 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP 増加</li> <li>TG、GGT 増加・肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP 増加</li> <li>Alb 減少、Glob 増加、A/G 比減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>び漫性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>び漫性肝細胞肥大</li> </ul>
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [一群雌雄各 85 匹 (主群 50 匹、衛星群 35 匹)] を用いた混餌 (原体 : 0、25、200 及び 1,600 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 15 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 16 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。精巣間細胞過形成の増加については、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度は 1,600 ppm 投与群ではむしろ少なく、検体投与による精巣への増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられた。肝細胞腺腫に関しては、同群で変異肝細胞巣 (好酸性細胞) も有意

に増加しており、検体投与に関連した変化と考えられた。

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

表 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少傾向、食餌効率低下</li> <li>・MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・GGT、BUN 増加、TG、クロール減少</li> <li>・TP、Alb、A/G 比増加、T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎束状帯細胞空胞化</li> <li>・精巣間細胞過形成</li> <li>・甲状腺小型ろ胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少傾向</li> <li>・MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・GGT、BUN 増加、TG、クロール減少</li> <li>・Alb、A/G 比減少、T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫、変異肝細胞巢 (好酸性細胞)</li> <li>・甲状腺小型ろ胞増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管褐色色素沈着</li> <li>・変異肝細胞巢 (好酸性細胞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管褐色色素沈着</li> <li>・び慢性肝細胞脂肪化</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 16 精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	200	1,600
精巣間細胞腫	雄	41/80	45/80	42/80	38/80
肝細胞腺腫	雄	0/80	1/80	1/80	8/80**
肝細胞癌	雄	0/80	0/80	1/80	2/80

Fisher の直接確率計算法 \*\* : p<0.01

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、25、100 及び 400 ppm) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 17 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 18 に示されている。

400 ppm 投与群の雌雄及び 100 ppm 投与群の雄で、肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、肝細胞癌の発生頻度もやや増加する傾向にあった。

さらに、雄では肝細胞腺腫の初発時期の早期化傾向も認められ、本検体はマウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の増加、400 ppm 投与群の雌でび慢性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (2.54 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 17 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

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

表 18 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	100	400
肝細胞腺腫	雄	12/52	10/52	22/52*	26/52**
	雌	1/52	1/52	1/52	12/52**
肝細胞癌	雄	2/52	3/52	3/52	7/52
	雌	0/52	0/52	1/51	3/52

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、130 及び 800 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

800 ppm 投与群の親動物では、F<sub>1</sub> 雄の精巢上体比重量及び F<sub>1</sub> 雌の腎絶対及び比重量の増加もみられたが、病理組織学的変化は認められず、投与とは関連のない変化と考えられた。

本試験において、親動物では 130 ppm 以上投与群で P 雌に卵巣比重量増加等、F<sub>1</sub> 雄に包皮分離日齢早期化、F<sub>1</sub> 雌に膈開口日齢遅延及び下垂体絶対重量増加が認められ、児動物では 800 ppm 投与群で生存率 (4 日) 低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の一般毒性及び性成熟を含む繁殖能に対して 20 ppm (P 雄 : 1.25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.42 mg/kg

体重/日、F<sub>1</sub>雄：1.48 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>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<sub>1</sub>雄：9.71 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：10.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3)

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量増加 (哺育期間中)</li> <li>・肝、副腎絶対及び比重量増加、卵巣絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎束状層肥厚</li> <li>・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇</li> <li>・出産率低下 (分娩時死亡 4 例、死産 2 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量増加 (哺育期間中)</li> <li>・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎束状層肥厚</li> <li>・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇</li> </ul>
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・卵巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・包皮分離日齢早期化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下垂体絶対重量増加</li> <li>・膣開口日齢遅延</li> </ul>
	20 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率 (4 日) 低下</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・上顎切歯萌出日齢遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率 (4 日) 低下</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・上顎切歯萌出日齢遅延</li> </ul>	
	130 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び補正体重<sup>2</sup>の低下がみられた。同群の胎児では、胚・胎児死亡率が 11%と

<sup>2</sup> 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

やや高かった。これは統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲（2.2～10.0%）を超えており、さらに、用量設定試験においても 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に高かったことから、検体投与との関連が示唆された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量の増加及び骨格変異（頸肋、腰肋等）の出現頻度の有意な増加が認められた。これらの所見も用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。一方、外表、内臓及び骨格奇形並びに内臓変異の出現頻度には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡率の上昇等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 17～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

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

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

## 1 3. 遺伝毒性試験

シメコナゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 20 に示されているとおりすべて陰性であったので、シメコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 20 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) 100~5,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク 1~200 µg/7 <sup>°</sup> イスク 20~150 µg/7 <sup>°</sup> イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 7.8~500 µg/7 <sup>°</sup> レート (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 78~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 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
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 0、125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B、C、D、F、K 及び L) 並びに原体混在物 (M、N、O、P 及び Q) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。この他に、原体混在物 N については CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 21 に示されている。

原体混在物 N は、TA98 株においてのみ代謝活性化系非存在下で弱い復帰突然変異誘発性を示したが、菌株の生育阻害が認められる直前の投与量のみで対照群の 2 倍程度の反応であること、代謝活性化系の導入により陰性となること、含有量が 0.2% 以下の原体混在物であり暴露量は非常に少ないと想定されることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられた。その他の原体混在物及び代謝物の試験結果はすべて陰性であった。(参照 3)

表 21 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レート (+/-S9、各 2 回)	陰性



被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/7°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	100~5,000 µg/7°レト(-S9) 200~5,000 µg/7°レト(+S9) 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
M	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62~5,000 µg/7°レト 313~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7°レト 156~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性 -S9 : 弱い 陽性 +S9 : 陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	21~5,000 µg/7°レト 500~4,000 µg/7°レト (+/-S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来培養細胞 (CHL)	254~2,030 µg/mL <sup>1)</sup> (+/-S9)	陰性
O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	18.5~4,500 µg/7°レト 125~4,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	7.4~1,800 µg/7° レート 56.3~1,800 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7° レート 156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 2,030 µg/mL ではすべての系列で細胞毒性のため観察ができなかった。

#### 1.4. 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) 投与による 7 日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1 及び CYP3A2 含量が有意に増加し、CYP1A2 及び CYP4A1 含量が有意に減少した。200 ppm 投与群においても PROD 活性の有意な増加がみられた。これらの変化はフェノバルビタール (PB) による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、1,600 ppm 投与群の投与 3 日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられなかった。一般に、非変異原性肝発がん物質による細胞増殖効果は、投与開始後 2~3 日でピークに達し、その後は投与を継続しても消失することが知られており、本試験においても同様な傾向が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群に PROD 活性の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm (1.5 mg/kg 体重/日) であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用に閾値があると考えられた。(参照 3)