

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
 I. 評価対象農薬の概要	 7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
 II. 安全性に係る試験の概要	 8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	10
(3) マウス	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 水稻	12
(2) りんご	13
(3) だいず	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 湛水土壌中運命試験①	14
(3) 湛水土壌中運命試験②	15
(4) 土壌溶脱試験	15
(5) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験①	16
(2) 加水分解試験②	16
(3) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17

(2) 魚介類における最大推定残留値	17
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の試験	30
(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	30
(2) 分娩異常発現機序検討試験	31
(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	31
Ⅲ. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	37
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・別紙4: 推定摂取量	45
・参照	46

＜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 厚生労働大臣より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 3）
- 2007年 2月 8日 第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）
- 2007年 5月 28日 第 4 回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照 5）
- 2007年 6月 1日 農林水産省より厚生労働省へ残留基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 6月 5日 厚生労働大臣より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 6、7）
- 2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 8）
- 2007年 6月 20日 第 20 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）
- 2007年 6月 28日 第 196 回食品安全委員会（報告）
- 2007年 6月 28日 より 7月 27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 10）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照 11）

－第2版関係－

- 2008年 9月 3日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びうめ）
- 2008年 10月 7日 厚生労働大臣より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 12、13）
- 2008年 10月 9日 第 257 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 14）
- 2008年 12月 9日 第 46 回農薬専門調査会幹事会（参照 15）
- 2009年 3月 10日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪 (委員長)
 小泉直子 (委員長代理)
 長尾 拓
 野村一正
 畑江敬子
 廣瀬雅雄*
 本間清一

*: 2007 年 4 月 1 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
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
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎***

吉田 緑
若栗 忍

*:2007年4月11日から

** :2007年4月25日から

***:2007年6月30日まで

**** :2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

*:2009年1月19日まで

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」(CAS No.149508-90-7)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、りんご及びだいず)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラット及びマウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シメコナゾール

英名：simeconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-
3-(トリメチルシリル)プロパン-2-オール

英名：(RS)-2-(4-fluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-
3-(trimethylsilyl)propan-2-ol

CAS (No.149508-90-7)

和名：α-(4-フルオロフェニル)-α-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,4-
トリアゾール-1-エタノール

英名：α-(4-fluorophenyl)-α-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-1,2,4-
triazole-1-ethanol

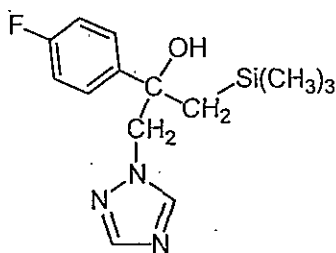
4. 分子式

C₁₄H₂₀FN₃OSi

5. 分子量

293.41

6. 構造式



原体中組成 R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

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

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006 年）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.1～4）は、シメコナゾールのトリアゾール環の 3、5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]シメコナゾール）、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]シメコナゾール）及び代謝物 B または D のトリアゾール環の 3、5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]代謝物 B または D）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はシメコナゾールに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 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ならびに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で 84%、雌で 74%であった。（参照 2）

b. 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。）または 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。

血液中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

両投与群とも血液中放射能濃度は速やかな消失を示し、最高濃度は投与後 8 時間までに測定された。（参照 2）

表 1 血液中放射濃度推移

投与量(mg/kg 体重)	5		70	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	8	1	4	2
C _{max} (μg/g)	1.14	0.58	10.4	8.08
T _{1/2} (時間)	48	26	86	16

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または高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 6 及び 48 時間後に、雌では投与 2 及び 24 時間後に、組織及び臓器中放射能濃度が測定された。投与 168 時間後の測定は、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (1)④a.]に用いたラットで実施された。また、Fischer ラット（雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

低用量群では、投与 6 時間後の雄において肝臓の放射能濃度が最も高く（12.6 µg/g）、次いで副腎、腎臓であった。雌では投与 2 時間後の肝臓で最も高く（11.4 µg/g）、次いで腹腔内脂肪、皮下脂肪、副腎、腎臓であった。高用量群では、放射能は脂肪に比較的多く分布し、時間の経過とともに速やかに減少した。いずれの標識体投与群においても、投与 168 時間後ではほとんどの組織で少量の放射能しか検出されなかったが、雄の組織中放射能濃度は雌に比べて高かった。（参照 2）

③ 代謝物同定・定量

[tri-¹⁴C]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)④]に用いたラットの尿、糞及び胆汁、体内分布試験[1. (1)②]に用いたラットの血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、Fischer ラット（雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、糞尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

ラットの糞尿中における代謝物の種類には投与量による顕著な差はみられなかった。代謝物の種類に性差はみられなかったが、その量比は異なっていた。いずれの標識体投与群においても、尿中の主要代謝物は雄では I で、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 12.9～16.8% TAR、[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 21.6% TAR 検出された。その他にも多くの代謝物（D、D のグルクロン酸抱合体、D の硫酸抱合体、E、F のグルクロン酸抱合体、F+G、H、J）が検出されたが、いずれも 10% TAR 以下であった。ただし、J は[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群の尿中でのみ認められた。雌の尿中の主要代謝物は D の硫酸抱合体で、いずれの投与群においても 30% TAR 以上検出された。糞中では、尿中で検出された代謝物がいずれも少量検出された。雌の糞中の主要代謝物は D の硫酸抱合体で、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 31.6～34.9% TAR、[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 26.6% TAR 検出された。糞中に親化合物は検出されず、シメコナゾールは消化管から完全に吸収されたと考えられた。

血漿中の主要代謝物は雄では E 及び F で、それぞれ血漿中放射能の 50 及び 17.6% 検出された。雌では親化合物が 48.5% を占め、主要代謝物として D の硫酸抱合体が 23.5% 検出された。他の代謝物は糞尿中で検出され

たものと同種であった。

肝臓中の主要代謝物は雄では E で、肝臓中放射能の 26.7% 検出された。雌では D の硫酸抱合体が肝臓中放射能の 59.1% を占め、次いで親化合物が 28.2% 検出された。他には糞尿中と同様の代謝物が少量検出された。

胆汁中の主要代謝物は雄では D のグルクロン酸抱合体で、投与後 24 時間に 56.5% TAR 検出され、雌では D のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体で、投与後 24 時間にそれぞれ 35.6 及び 16.6% TAR 検出された。

シメコナゾールはラット体内で D へと酸化され、D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、さらに E や I へと酸化されたと考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、B へ容易に分解することが認められており、消化管内において親化合物の一部が B へ変化し、続いて F へと代謝され、G へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受ける経路が示された。(参照 2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールまたは [phe-¹⁴C]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。

いずれの標識体投与群においても、投与後 72 時間で総投与放射能 (TAR) の大部分 (82.6~94.4%) が糞尿中に排泄され、尿中排泄量は 49.9~57% TAR、糞中排泄量は 27.9~41.9% TAR であった。呼気中への排泄は予備試験においてほとんど認められなかった。(参照 2)

b. 胆汁中排泄

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

投与後 24 時間で雄では 70.7% TAR が、雌では 57.3% TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9% TAR、雌で 13.9% TAR であり、糞中にはほとんど排泄されなかった。雌雄とも胆汁中排泄が主要な排泄経路であった。(参照 2)

(2) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾール、[tri-¹⁴C]代謝物 B または [tri-¹⁴C]代謝物 D を雄ラットの肝 9,000g 上清にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADPH) とともに加えて反応させ、代謝物を精査した。また、[tri-¹⁴C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応

させ、生成する代謝物の精査を行った。

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

代謝物 D の *in vitro* 代謝試験では、生成する代謝物は親化合物の場合と同様であり、シメコナゾールの代謝が D を経由していることが認められた。(参照 2)

(3) マウス

① 吸収

ICR マウス (雌雄各 6 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、血中放射能濃度が測定された。

T_{max} は雌雄とも 2 時間、C_{max} は雄で 1.28 µg/g、雌で 1.70 µg/g、T_{1/2} は雄で 13 時間、雌で 9 時間であった。(参照 2)

② 分布

ICR マウス (雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 時間後及び 13 時間後に、雌では投与 2 時間後及び 9 時間後に、組織及び臓器中の放射能濃度が測定され、投与 168 時間後の測定は、排泄試験[1. (3)④]に用いたマウスで実施された。

投与 2 時間後の小腸内容物で放射能濃度が最も高く (雄で 222 µg/g、雌で 99 µg/g)、次いで胃腸管、肝臓、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、盲腸またはその内容物を除くすべての組織で速やかに放射能は減少した。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中放射能が最も高かった (雄で 0.487 µg/g、雌で 0.518 µg/g)。

(参照 2)

③ 代謝物同定・定量

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (3)②]に用いたマウスの糞及び尿、ならびに体内分布試験[1. (3)③]に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は D のグルクロン酸抱合体で、雄では 20.7% TAR、雌では 21.5% TAR 検出された。その他に雄では代謝物 I が 17.9% TAR、10% TAR 以下の代謝物として D、E、F のグルクロン酸抱合体、H、J 及び親化合物が同定され、雌では代謝物 I が 15.2% TAR、E が 11.5% TAR、