

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 I 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 2)

## 5. 土壌残留試験

湛水状態の沖積・埴壤土 (埼玉) 及び火山灰・軽壤土 (熊本)、畑状態の火山灰・埴壤土 (青森) 及び洪積・埴壤土 (福島) を用いて、シメコナゾール (親化合物)、分解物 I 及び分解物 IX 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 1 に示されている。分解物 IX 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定量限界未満 (<0.01mg/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 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期	
			シメコナゾール	親化合物+分解物 I
容器内試験	湛水状態	沖積・埴壤土	100 日	101 日
		火山灰・軽壤土	52 日	52 日
	畑状態	火山灰・埴壤土	1 日以内	45 日
		洪積・埴壤土	130 日	166 日
圃場試験	湛水状態 (2 回)	沖積・埴壤土	5 日	5 日
		火山灰・軽壤土	7 日	7 日
	畑状態 (3 回)	火山灰・埴壤土	26 日	80 日
		洪積・埴壤土	60 日	73 日

<sup>1)</sup> 容器内試験では原体、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. 作物残留試験

シメコナゾール、代謝物 III 及び代謝物 V 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高値は、もも (果皮) を除くと、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 8.30 mg/kg であった。(参照 2)

## 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 2 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、自律神経系の項目全般にみられた。(参照 2)

表 2 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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)	マウス	雄 3 雌 3	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (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)	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (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、2000 mg/kg 体 重で全例死亡
	体温	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (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	マウス	雄 8	0, 0.21, 0.52, 1.31 0, 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	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	ラット	雄 5	0, 128, 320, 800, 2000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上 で心拍数減少、 2000 mg/kg 体重で 血圧低下、800 mg/kg 体重で1例、 2000 mg/kg 体重で 4例死亡
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (経口)	800	2000	2000 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	マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上 で炭末輸送能抑制、 2000 mg/kg 体重で 2例死亡
	摘出回腸	モルモ ット	雄 4	0, 10 <sup>6</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	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上 で握力低下
	横膈膜 神経筋	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	ラット	雄 5	0.51.2, 128, 0.320, 800, 2000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上 でPT延長、 2000 mg/kg 体重で APTT延長
----	-------	-----	-----	--	------	-----	--

## 8. 急性毒性試験

シメコナゾール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 3 に示されている。また、シメコナゾールの原体混在物及び代謝物のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施されており、結果は原体と同等もしくはより低毒性であった (表 4)。(参照 2)

表 3 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	F344 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	1180	1020	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	F344 ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	中毒症状はみられない
吸入	F344 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	

表 4 急性毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

原体混在物及び代謝物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
AST-200 (代謝物 I) <sup>1)</sup>	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、
AST-474 (代謝物 II) <sup>1)</sup>	1690	1300	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
HMF-155 (代謝物 III)	>5000	>5000	自発運動低下、よろめき歩行、う ずくまり姿勢、呼吸緩徐
ATP-3118 (代謝物 V)	3280	2710	腹臥位、自発運動低下または消 失、体温低下
トリアゾリル-L-アラニン (代謝物 X)	>5000	>5000	中毒症状はみられない
トリアゾリル酢酸 (代謝物 XI)	5000	6120	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
ATP-2474	988	745	腹臥位、自発運動低下または消

(原体混在物)			失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
ARK-158 (原体混在物)	988	1090	腹臥位、円背位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
AST-199 (原体混在物)	1280	1540	腹臥位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
AST-292 (原体混在物)	2950	2050	腹臥位、円背位、自発運動低下または消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
AST-293 (原体混在物)	>5000	>5000	中毒症状はみられない

<sup>1)</sup>: 原体混在物としても存在する。

いずれの試験も ICR マウス雌雄各 5 匹で実施。

## 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、ならびに 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 2)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100、500 及び 2500 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 5 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量<sup>1)</sup> 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) であると考えられた。(参照 2)

表 5 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Hb、RBC、MCH 低下</li> <li>・ MCHC、PLT 増加</li> <li>・ GGT、BUN、Ca 増加</li> <li>・ Glu、Cl 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 低下</li> <li>・ MCHC、PLT 増加</li> <li>・ GGT、BUN、Ca 増加</li> <li>・ TG、Glu、Cl 減少</li> <li>・ 腎絶対重量増加</li> <li>・ 脾絶対・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 低下</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 腎比重量増加</li> </ul>

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

	・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 2500 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 6 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 2)

表 6 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 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・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・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 1000 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、1000 ppm 投与群の雌雄に、ALP 活性の上昇、肝絶対・比重量増加、及び慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.08 mg/kg 体重/日、雌: 5.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

## 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 1000 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 7 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄に慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 0.96 mg/kg 体重/日、雌: 0.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表7 イヌ1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 活性上昇</li> <li>・TG、GGT 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 活性上昇</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性肝細胞肥大</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)

F344 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 1600 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 8 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 9 に示されている。

1600 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 1600 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 以上投与群の雌雄に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 2)

表8 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1600 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, Cl 減少</li> <li>・TP, Alb, A/G 比増加、T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対・比重量、腎比重量、脾比重量増加</li> <li>・肝臓の暗調化、腫大、び慢性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎の束状帯細胞空胞化</li> <li>・精巣間細胞過形成</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, Cl 減少</li> <li>・Alb, A/G 比減少、T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対・比重量、腎比重量、脾比重量増加</li> <li>・肝臓の暗調化、腫大、斑点、小葉中心性肝細胞肥大、小肉芽腫</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>・変異肝細胞巣 (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9 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	1600
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

\*\*：p<0.01

(3) 18カ月間発がん性試験 (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 カ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 10 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 11 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 以上投与群の雄に肝細胞腺腫の増加、400 ppm 投与群の雌に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 2)

表 10 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

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

表 11 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

\*\*：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, 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 12 に示されている。

800 ppm 投与群の親動物では、F<sub>1</sub> 雄の精巣上体比重量及び 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 雌に卵巣重量増加、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) であると考えられた。(参照 2)

表 12 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	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 (一時的)</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝臓の増大、小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞増殖</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・比重量増加、卵巣絶対重量増加</li> <li>・肝臓の増大、腫大、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、子宮卵巣顆粒細胞大型集簇</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、び慢性肝細胞増殖</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・比重量増加</li> <li>・肝臓の増大、腫大、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、子宮卵巣顆粒細胞大型集簇</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 (一時的)</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>・膈開口日齢遅延</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) 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、摂餌量の減少及び補正体重<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%とやや高く、統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲を超えていた。また、胎盤重量の増加、骨格変異(頸肋及び腰肋)の出現頻度及び変異胎児数の増加が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に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とも 20 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 2)

### (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)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みられなかったが、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/日投与群で母動物に体重増加抑制が認められ、胎児にはいずれの投与群で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 150 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 2)

## 1 3. 遺伝毒性試験

シメコナゾール(原体)の各種の標準的な遺伝毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されており、全て陰性であった。

シメコナゾールの原体混在物及び代謝物についても、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表 14 に示されている。原体混在物 ARK-158 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用量のみで対照群の 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低いと想定されることから、生体において特段問題となるものではないものと考えられた。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 2)

表 13 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>B. subtilis</i> H-17、M-45 株	100~5000 µg/ディスク 1~200 µg/ディスク 20~150 µg/ディスク (+/-S9)	陰性

<sup>2)</sup> 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537株	7.8~500 µg/プレート (+/-S9、各2回)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	78~5000 µg/プレート (+/-S9、各2回)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (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	125~500 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

表 14 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

原体混在物及び代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
AST-200 <sup>1)</sup> (代謝物 I)	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	156~5000 µg/プレート (+/-S9、各2回)	陰性
AST-474 <sup>1)</sup> (代謝物 II)	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	20~5000 µg/プレート 313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
HMF-155 (代謝物 III)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537株	100~5000 µg/プレート 156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98株	100~5000 µg/プレート(-S9) 200~5000 µg/プレート(+S9) 156~5000 µg/プレート(+/-S9)	
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	200~5000 µg/プレート 313~5000 µg/プレート (+/-S9)	
ATP-3118 (代謝物 V)	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	21~5000 µg/プレート 156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
トリアゾリル-L-アラニン (代謝物 X)	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	200~5000 µg/プレート 313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

原体混在物 及び代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
トリアゾリル 酢酸 (代謝物 XI)	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	20~5000 µg/プレート 313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
ATP-2474 (原体混在物)	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	62~5000 µg/プレート 313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
ARK-158 (原体混在物)	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	21~5000 µg/プレート 156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性  -S9 : 弱陽性 +S9 : 陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98 株	21~5000 µg/プレート 500~4000 µg/プレート (+/-S9)	
	染色体 異常試験	チャイニーズハム スター肺由来培養 細胞 (CHL)	254~2030 µg/mL <sup>2)</sup> (+/-S9)	陰性
AST-199 (原体混在物)	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	18.5~4500 µg/プレート 125~4000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
AST-292 (原体混在物)	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	7.4~1800 µg/プレート 56.3~1800 µg/プレート (+/-S9)	陰性
AST-293 (原体混在物)	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	21~5000 µg/プレート 156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> : 原体混在物としても存在する。

<sup>2)</sup> : 2030 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))でみられた肝細胞腺腫の発  
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 F344 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

雄の F344 ラット (一群 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、200 及び 1600 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。

1600 ppm 投与群で肝絶対・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、チトクローム P-450 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、1600 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 以上の投与群に 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2)

## ② 雌 F344 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、雌の F344 ラット(一群12匹)を用いた混餌(原体:0、25、200及び1600 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。

1600 ppm 投与群で肝絶対・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、チトクローム P-450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 含量が有意に増加した。200 ppm 投与群では CYP1A2、CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、200 ppm 以上の投与群の投与3日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与7日後では有意差はみられず、雄と同様であった。

本試験において、200 ppm 以上の投与群で CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用には閾値があることが、雄ラットの場合と同様に示唆された。(参照2)

## ③ 変異肝細胞巢の細胞増殖活性検査

F344 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験(11.(2))における対照群及び1600 ppm 投与群の投与52、78及び104週後の計画殺動物、各群雌雄10匹から得られた肝組織標本を用いて、肝発がん過程で観察された変異肝細胞巢、特に好酸性及び好塩基性細胞巢の細胞増殖活性について比較検討された。

1600 ppm 投与群では、雄の好酸性変異肝細胞巢の PCNA 標識率は対照群に比して高値を示す傾向にあり、本剤の細胞分裂促進効果に起因する変化である可能性が示唆された。雌では変化はみられなかった。また、雌雄とも好酸性及び好塩基性細胞巢の

両細胞巢間における細胞増殖活性の差異は認められなかった。(参照 2)

以上のことから、F344 ラットにおける肝細胞腺腫の発生頻度の増加には、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性の増加が関連していると考えられ、これらの作用には閾値があることが示唆された。

## (2) 分娩異常発現機序検討試験

### ① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験

ラットの 2 世代繁殖試験 (12. (1)) において認められた分娩異常の原因を考察するために、SD ラット (一群雌 12 匹) に原体を 0、20、130 及び 800 ppm の用量で 28 日間混餌投与して、血清中ホルモンが測定された。

800 ppm 投与群で、黄体化ホルモンが有意に増加し、プロゲステロンが上昇傾向を示した。これらのホルモンは分娩時に低下することが知られており、繁殖試験でみられた分娩時死亡及び死産は、検体投与によってこれらのホルモン濃度の低下が阻害されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された可能性が考えられた。(参照 2)

## (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、ならびに胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施された。

### ① 妊娠 SD ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験

SD ラット (一群雌 12 匹) に原体を 0、20、130 及び 800 ppm の用量で約 7 週間 (交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで) 混餌投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響について検討した結果、800 ppm 投与群で母動物の血中レニン活性に低下傾向がみられたが、血圧及び心拍数には群間で差は認められず、本試験における用量では血圧や心拍数に対して影響はないと考えられた。(参照 2)

### ② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験

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

シメコナゾールは、 $3.4 \times 10^{-7}$ ~ $3.4 \times 10^{-5}$ M の濃度範囲において、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II による両収縮反応を同等に濃度依存的に抑制したことから、アンギオテンシン I からアンギオテンシン II に変換するアンギオテンシン変換酵素活性に対する作用は有さず、受容体に対する直接的な拮抗作用を有するものと考えられた。(参照 2)