

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 ₅₀ (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 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	

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 ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
AST-200 (代謝物 I) ¹⁾	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) ¹⁾	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

0: 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) 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"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Hb、RBC、MCH 低下 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、Ca 増加 ・ Glu、Cl 減少 ・ 脾比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、RBC、MCV 低下 ・ MCHC、PLT 増加 ・ GGT、BUN、Ca 増加 ・ TG、Glu、Cl 減少 ・ 腎絶対重量増加 ・ 脾絶対・比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV 低下 ・ TG 減少 ・ 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 腎比重量増加

¹⁾ 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"> ・体重増加抑制 ・ALP、AST 増加 ・A/G 比、TG 減少 ・肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞単細胞壊死 ・巣状肝細胞壊死 ・肝の小肉芽腫
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・TP、Alb、T.Chol 減少 ・肝絶対・比重量増加 ・肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST 増加 ・Alb、A/G 比、T.Chol 減少 ・TP 減少 (500 ppm のみ) ・肝絶対・比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 	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"> ALP 活性上昇 TG、GGT 増加 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 活性上昇 Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下 肝絶対・比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大
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"> 体重増加抑制、摂餌量減少傾向、食餌効率低下 MCV 減少、MCHC 増加、Ht, RBC 減少、PLT 増加 GGT, BUN 増加、TG, Cl 減少 TP, Alb, A/G 比増加、T.Chol 減少 肝絶対・比重量、腎比重量、脾比重量増加 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 副腎の束状帯細胞空胞化 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少傾向 MCV 減少、MCHC 増加、Ht, RBC 減少、PLT 増加 GGT, BUN 増加、TG, Cl 減少 Alb, A/G 比減少、T.Chol 増加 肝絶対・比重量、腎比重量、脾比重量増加 肝臓の暗調化、腫大、斑点、小葉中心性肝細胞肥大、小肉芽腫
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 近位尿細管褐色色素沈着 変異肝細胞巣(好酸性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> 近位尿細管褐色色素沈着 び慢性肝細胞脂肪化
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対・比重量増加 ・肝臓の斑点、腫瘍増加、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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対・比重量増加 ・肝臓の小葉像明瞭、腫大、腫瘍増加、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)
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、F₁ 雄の精巣上体比重量及び F₁ 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、F₁ 雄に包皮分離日齢早期化、F₁ 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、F₁ 雄：1.48 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.63 mg/kg 体重/日）、児動物では 130 ppm（P 雄：8.25 mg/kg 体重/日、P 雌：9.00 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少（一時的） ・肝比重量増加 ・肝臓の増殖化、小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞増殖化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・肝、副腎絶対・比重量増加、卵巣絶対重量増加 ・肝臓の増殖化、腫大、小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮副卵巣細胞大型集簇 ・出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞増殖化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・肝、副腎及び卵巣絶対・比重量増加 ・肝臓の増殖化、腫大、小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮副卵巣細胞大型集簇
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（一時的） ・卵巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離日齢早期化 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量増加 ・膈開口日齢遅延
	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"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 	
	130 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(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

²⁾ 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 ¹⁾ (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 ¹⁾ (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 ²⁾ (+/-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	185~4500 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

¹⁾ : 原体混在物としても存在する。

²⁾ : 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1600ppm)

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、 3.4×10^{-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 2)

③ 胎児また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）に、妊娠 0~20 日または哺育 0~21 日に原体を 0、20、130 及び 800 ppm の用量で混餌投与し、胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響について検討された。

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 2）

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）に起因すると考えられた。本所見に対する無毒性量は 130 ppm と考えられた。

Ⅲ. 総合評価

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。

動物体内運命試験において、シメコナゾールは速やかに吸収及び排泄された。ラットでは主な排泄経路は胆汁中で、投与後 72 時間に 80%TAR 以上が糞尿中に排泄された。糞尿中に親化合物は認められず、主要代謝物として雄では尿中に VIII が、雌では糞尿中に III の硫酸抱合体が検出された。胆汁中の主要代謝物は III のグルクロン酸抱合体であった。組織及び器官への蓄積性は認められなかった。主な代謝経路は代謝物 III への酸化で、さらに硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受ける経路と考えられた。マウスにおいてもラットと同様にシメコナゾールの吸収及び排泄は速やかで、組織及び器官への蓄積性も認められなかった。主要代謝物は雌雄とも III のグルクロン酸抱合体であった。

水稻等を用いた植物体内運命試験において、主要代謝物は代謝物 III の糖抱合体であった。

シメコナゾール、代謝物 III 及び V を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、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。

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、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。また、催奇形性については、2 世代繁殖試験においてラットの子動物に腎盂拡張が認められたが、追加で実施された「胎児また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、これはレニン/アンジオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり、この変化には閾値が存在すると考えられた。また、安全係数は 100 が妥当であると判断された。

各種試験結果から、農産物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。

各試験の無毒性量等は表 15 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 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。

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

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 15 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⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 100, 500, 2500ppm	雄 : 5.92 雌 : 6.43 雌雄 : 肝絶対・比重量増加等
		雄 : 0, 1.19, 5.92, 30.2, 152 雌 : 0, 1.30, 6.43, 32.3, 158	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 25, 200, 1600ppm	雄 : 0.85 雌 : 1.10 雌雄 : 近位尿細管褐色色素沈着等 (雄 : 肝細胞腺腫増加)
		雄 : 0, 0.85, 6.76, 56.8 雌 : 0, 1.10, 8.72, 70.4	
2 世代 繁殖試験	0, 20, 130, 800ppm	親動物、繁殖能 P 雄 : 1.25 F ₁ 雄 : 1.48 P 雌 : 1.42 F ₁ 雌 : 1.63 児動物 P 雄 : 8.25 F ₁ 雄 : 9.71 P 雌 : 9.00 F ₁ 雌 : 10.5 親動物、繁殖能 : 卵巣比重量増加、 包皮分離日齢早期化等 児動物 : 生存率低下等	
	P 雄 : 0, 1.25, 8.25, 50.3 P 雌 : 0, 1.42, 9.00, 56.0 F ₁ 雄 : 0, 1.48, 9.71, 60.8 F ₁ 雌 : 0, 1.63, 10.5, 65.4		
発生毒性 試験	0, 5, 20, 100	母動物 : 20 胎児 : 20 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 死亡率上昇等 (催奇形性は認められない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 100, 500, 2500ppm	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 : 0, 2.15, 11.5, 55.1, 263 雌 : 0, 2.69, 13.6, 66.1, 316	
18 カ月間 発がん性 試験	0, 25, 100, 400ppm	雄 : 2.54 雌 : 9.84 雄 : 肝細胞腺腫 雌 : びまん性肝細胞脂肪化等 (雌雄 : 肝細胞腺腫増加)	
		雄 : 0, 2.54, 10.6, 42.9 雌 : 0, 2.41, 9.84, 41.3	
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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 40, 200, 1000ppm ----- 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 活性上昇、肝絶対・比重量増 加、び慢性肝細胞肥大
		0, 40, 200, 1000ppm ----- 雄：0, 0.96, 4.78, 22.4 雌：0, 0.97, 4.88, 25.0	雄：0.96 雌：0.97 雌雄：び慢性肝細胞肥大
ADI			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

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：無毒性量欄には、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/分解物等略称>

記号	略称	化学名
I	AST-200 ¹⁾	1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
II	AST-474 ¹⁾	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
III	HMF-155	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチルジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
IV	ATP-3501	2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
V	ATP-3118	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
VI	ATP-3502	2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
VII	R5	3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)酪酸
VIII	R11	2-(4-フルオロフェニル)-1-ジヒドロキシメチルシリル-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
IX	トリアゾール	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
X	トリアゾリル-L-アラニン	3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-L-アラニン
XI	トリアゾリル酪酸	(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)酪酸
	ATP-2474 ²⁾	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
	ARK-158 ²⁾	4-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
	AST-199 ²⁾	2-(4-フルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-オール
	AST-292 ²⁾	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-トリメチルシリルプロパン-1-オール
	AST-293 ²⁾	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-イル)-3-トリメチルシリルプロパン-2-オール

I~XI : 代謝物、¹⁾ : 原体混在物としても存在、²⁾ : 原体混在物