

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(14) 生体機能への影響に関する試験

シメコナゾールにおける薬理試験

(資料 27)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度 :

マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

① マウスの一般状態及び体重

供試動物 : ICR 系 SPF マウス、6 週齢、体重 雄 24.5~35.9g 雌 23.8~27.2g、

1 群雌雄各 3 匹

投与方法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、20.5、51.2、128、320、800 及び 2000mg/kg を腹腔内投与し、投与前、投与後 1、3、6 時間、1、2、3、5 及び 7 日目に Irwin の方法に従って一般状態を観察した。体重を投与前、投与後 1、2、3、5 及び 7 日目に測定した。

結果 : 128mg/kg 以上の投与群で、用量に依存して認知力、運動性、姿勢、運動失調、筋緊張、反射及び自律神経系の項目に種々の抑制性の症状が認められた。これらの症状は投与 1 時間以降に発現し、320mg/kg 投与群の雄 1 例、800mg/kg 以上の投与群の雌雄全例が 2 日以内に死亡した。試験終了時まで生存したマウスの症状は、2 日以内に正常に回復した。雌雄とも 320mg/kg 投与群で、体重減少が認められた。

② ラットの一般状態及び体重

供試動物 : F-344 系 SPF ラット、6 週齢、体重 130~152g、1 群雄 5 匹

投与方法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、51.2、128、320、800 及び 2000mg/kg を経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5 及び 7 日目に Irwin の方法に従って一般状態を観察した。体重を投与前、投与後 1、2、3、5 及び 7 日目に測定した。

結果 : 320mg/kg 以上の投与群で、用量に依存して認知力、運動性、姿勢、運動失調、筋緊張、反射及び自律神経系の項目に種々の抑制性の症状が認められた。これらの症状の大部分が投与 6 時間以降に発現し、800mg/kg 投与群の 5 例中 3 例、2000mg/kg 投与群の全例が 2 日以内に死亡した。試験終了時まで生存したラットの症状は、3 日以内に正常に回復した。800mg/kg 以上の投与群で体重減少が認められたが、3 日以降は対照群と同様の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

③ ラットの体温に対する作用

供試動物：F-344系 SPF ラット、6週齢、体重 130～152g、1群雄5匹

〔②のラットを使用〕

投与方法：検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、51.2、128、320、800及び2000mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1、6時間、1、2、3、5及び7日目に直腸温を測定した。

結 果： 体 温 (°C)

投与量 (mg/kg)	投与前	投 与 後 時 間						
		1時間	6時間	1日	2日	3日	5日	7日

128mg/kg以上の投与群で、投与後1時間から1日にかけて体温低下が認められた。

④ マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

供試動物：ICR系 SPF マウス、6週齢、体重 試験Ⅰ 30.4～37.9g 試験Ⅱ 30.5～36.9g、1群雄8匹

投与方法：検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、0.21、0.52、1.31mg/kg(試験Ⅰ)、0、3.28、8.19、20.5、51.2、128、320mg/kg(試験Ⅱ)を腹腔内投与し、1時間後にヘキソバルビタール100mg/kgを皮下投与して正向反射の消失から回復までの時間を6時間後まで測定した。

結 果：

試験	投与量 (mg/kg)	平均睡眠時間	
		(分)	(%)

1.31mg/kg以上の投与群で、用量に依存した睡眠時間の延長が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

⑤ マウスのペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用

供試動物：ICR系 SPF マウス、6週齢、体重 27.2～36.0g、1群雄 10匹

投与方法：検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、8.19、20.5、51.2、128及び320mg/kgを腹腔内投与し、1時間後にペンチレンテトラゾール150mg/kgを皮下投与して攣縮、間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡が発現するまでの時間を30分後まで測定した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	攣 縮		間代性痙攣		強直性痙攣		死 亡	
	時間(秒)	率	時間(秒)	率	時間(秒)	率	時間(秒)	率

51.2mg/kg以上の投与群では痙攣発現時間の延長が、320mg/kg投与群では死亡発現時間の延長、強直性痙攣ならびに死亡発現率の低下も認められた。

ラットの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物：F-344系 SPF ラット、6週齢、体重 120～134g、1群雄 5匹

投与方法：検体を1%Tween 80水溶液に懸濁させ、0、128、320、800及び2000mg/kgを経口投与し、投与前、投与後1、6時間、1、2、3、5及び7日目に最高血圧及び心拍数を測定した。

結 果：

項目	投与量 (mg/kg)	投与前	投 与 後 時 間						
			1時間	6時間	1日	2日	3日	5日	7日

320mg/kg以上の投与群で投与1時間以降に心拍数の減少がみられたが、7日目には正常に回復した。2000mg/kg投与群では、投与後1日に血圧の低下がみられ、翌日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

に 5 例中 4 例が死亡した。800mg/kg 投与群でも 1 例が死亡した。

320mg/kg 投与群で投与後 1 時間の血圧に統計学的有意差がみられたが、変化量が小さく、用量依存性も認められなかったことから、偶発的な変化と思われた。

ラットの自律神経系に対する作用

供試動物：F-344 系 SPF ラット、6 週齢、体重 130~152g、1 群雄 5 匹

[中枢神経系に対する作用の②のラットを使用]

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、51.2、128、320、800 及び 2000mg/kg を経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5 及び 7 日目に瞳孔径を測定した。

結 果： 瞳孔径 (mm)

投与量 (mg/kg)	投与前	投 与 後 時 間						
		1 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日

2000mg/kg 投与群で投与 1 日後に瞳孔径の増加が認められ、全例が翌日に死亡した。

マウス及びモルモットの消化器に対する作用

① マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物：ICR 系 SPF マウス、6 週齢、体重 24.6~30.4g、1 群雄 8 匹

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、20.5、51.2、128、320、800 及び 2000mg/kg を腹腔内投与し、1 時間後に炭末懸濁液を経口投与した。30 分後にマウスを屠殺し、小腸を摘出して炭末移動距離の比率 (%) を求めた。

結 果：

投与量 (mg/kg)	平均炭末移動率	
	(%)	対照群に対する%

800mg/kg 以上の投与群で用量に依存した炭末輸送能の抑制が認められ、2000 mg/kg 投与群では対照群に比べて 15%まで減少し、2 例が死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

② モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley系 SPF モルモット、6週齢、体重 394～458g、雄 4 匹 [4 標本/濃度]

方 法：モルモットの回腸を摘出し、マ' 双管に懸垂させた。検体を DMSO に溶解し、0.1% Tween 80 Krebs Ringer 氏液で希釈してマ' 双管での終濃度が 0、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL となるように適用して、5 分間自発運動を観察した。その後、アゴニストとしてアセチルコリン、ヒスタミン及び高濃度カリウムを 30 秒間適用した時の収縮高に対する検体の影響を調べた。

結 果：

濃 度 (g/mL)	アゴニスト収縮		
	アセチルコリン	ヒスタミン	高濃度カリウム

10^{-4} g/mL の濃度においても、明確な自発運動の変化は認められなかったが、アゴニスト収縮は、 10^{-5} g/mL 以上で濃度に依存して抑制された。

ラットの骨格筋に対する作用

① ラットの握力に対する作用

供試動物：F-344 系 SPF ラット、6 週齢、体重 130～152g、1 群雄 5 匹

[中枢神経系に対する作用の②のラットを使用]

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、51.2、128、320、800 及び 2000mg/kg を経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5 及び 7 日目に握力を測定した。

結 果： 握 力 (g)

投与量 (mg/kg)	投与前	投 与 後 時 間						
		1 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日

2000mg/kg 投与群では、投与 6 時間後に有意な握力の減少が認められた。

さらに、投与 1 日後の生存例のうち 800mg/kg 投与群の 2 例、2000mg/kg 投与群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

の全例がグリッドにつかまれず計測不能であったが、筋緊張の減少により腹這い状態であったことから著明な握力低下が発現していたことを示唆していた。

② ラットの横隔膜神経筋標本に対する作用

供試動物：F-344系 SPF ラット、6週齢、体重 98~112g、1群雄4匹 [4標本/濃度]

方 法：ラットの横隔膜神経筋標本を作製し、マグ双管に懸垂させた。

検体をDMSOに溶解し、0.1% Tween 80 Krebs Ringer 氏液で希釈してマグ双管での終濃度が 0、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL となるように5分おきに漸増適用して、神経刺激及び筋刺激によって惹起した筋収縮(張力)に対する影響を調べた。

結 果：

濃度 (g/mL)	筋 収 縮	
	筋 刺 激	神 経 刺 激

10^{-4} g/mL の濃度でも筋刺激による収縮に明確な変化はみられないが、神経刺激による収縮は完全に抑制された。

ラットの血液(溶血及び凝固)に対する作用

供試動物：F-344系 SPF ラット、試験Ⅰ；7週齢、体重 120~150g、1群雄5匹

試験Ⅱ；6週齢、体重 110~130g、1群雄各5匹

投与方法：検体を1% Tween 80 水溶液に懸濁させ、0、51.2、128mg/kg (試験Ⅰ) 及び 0、320、800、2000mg/kg (試験Ⅱ) を経口投与し、1日後に腹部下行大静脈より採血した。

溶血の指標として血漿中ヘパリン濃度を、凝固の指標として血漿のプロトロン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結 果：

試験	投与量 (mg/kg)	ヘパリン濃度 (mg/dL)	プロトロン時間 (秒)	活性化部分トロンボ プラスチン時間 (秒)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2000mg/kg 投与群でも血漿中ヘプタリン濃度に影響はみられなかったが、128mg/kg 以上の投与群で用量に依存したプロトロン時間延長がみられ、2000mg/kg 投与群でのみ活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。

以上の結果から、本剤はマウス及びラットの生体機能に対して、致死量 (マウスでは 320mg/kg 以上、ラットでは 800mg/kg 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、さらに、マウスでは小腸炭末輸送能の抑制、ラットでは握力及び血圧の低下、瞳孔径の増加及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、致死量よりも低用量の投与で、マウスではヘキサフルオロ睡眠の延長 (1.31mg/kg 以上) 及びベンゾヘプタリン受容体の抑制 (51.2mg/kg 以上)、ラットでは体温の低下及びプロトロン時間延長 (128mg/kg 以上)、心拍数の減少 (320mg/kg 以上) が認められた。試験管内試験で、本剤は回腸のアコニチン収縮を 10^{-5} g/mL 以上の濃度で抑制し、横隔膜神経筋標本の神経刺激による収縮を 10^{-4} g/mL の濃度で完全に抑制した。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態・体重 [Irwin法] (マウス)	腹腔内 (Tween 80)	0, 20, 5, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 3 ♀ 3	128	51.2	128mg/kg以上の群で抑制性の症状がみられ、雄では320mg/kg、雌では800mg/kg以上の群で死亡が認められた。雌雄とも320mg/kg群で体重減少が認められた。
	一般状態・体重 [Irwin法] (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	320	128	320mg/kg以上の群で抑制性の症状がみられ、800mg/kg以上の群で死亡及び一時的な体重減少が認められた。
	体温 (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	128	51.2	128mg/kg以上の群で投与後1時間～1日にかけて体温低下が認められた。
	キガルル ナル睡眠 (マウス)	腹腔内 (Tween 80)	0, 0, 21, 0, 52, 1, 31, 0, 3, 28, 8, 19, 20, 5, 51, 2, 128, 320	♂ 8	1.31	0.52	1.31mg/kg以上の群で、用量に依存した睡眠時間の延長が認められた。
	ハンテ テラール 痙攣 (マウス)	腹腔内 (Tween 80)	0, 8, 19, 20, 5, 51, 2, 128, 320	♂ 10	51.2	20.5	51.2mg/kg以上の群で痙攣発現時間の延長が、320mg/kg群では死亡発現時間の延長、強直性痙攣ならびに死亡発現率の低下も認められた。
呼吸、循環器系 血圧・心拍数 (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	320	128	320mg/kg以上の群で心拍数の減少が、2000mg/kg群では一時的な血圧の低下がみられた。800mg/kg以上の群で死亡が認められた。	
自律神経系 瞳孔径 (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	2000	800	2000mg/kg群で投与1日後に瞳孔径の増加が認められ、全例が翌日に死亡した。	
消化器	小腸炭末 輸送能 (マウス)	腹腔内 (Tween 80)	0, 20, 5, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 8	800	320	800mg/kg以上の群で用量に依存した炭末輸送能の抑制がみられ、2000mg/kg群では死亡が認められた。
	摘出回腸 (モット)	(DMSO・ Tween 80)	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	♂ 4	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	アゴニスト収縮のみが10 ⁻⁵ g/mL以上で濃度に依存して抑制された。
骨格筋	握力 (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	800	320	800mg/kg以上の群で著明な握力低下が認められた。
	横隔膜 神経筋 (ラット)	(DMSO・ Tween 80)	0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	♂ 4	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mLの濃度で神経刺激による収縮のみが完全に抑制された。
血液 溶血、凝固 (ラット)	経口 (Tween 80)	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 5	128	51.2	128mg/kg以上の群で用量に依存したプロトロンビンの延長が、2000mg/kg群でのみ活性化部分トロンボプラスチンの延長が認められた。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(15) その他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物

(1) 急性経口毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 変異原性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 製 剤

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 58)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Crj:CD (SD) IGS ラット、8 週齢、体重 179~192g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、強制経口投与した。投与は 2000mg/kg の用量で 2 段階行った。投与前に約 16 時間、投与後 6 時間動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、1、3、7、14 日及び死亡発見時に体重を測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌 >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後約 4 時間から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌 <2000

2 段階の投与において、各 1 例が死亡したのみであった。

中毒症状として、よろめき歩行、自発運動の減少等が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

死亡例で体重減少が、また、生存例でも投与翌日に体重増加抑制傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 59)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、6 週齢、体重 雄 89~101g 雌 82~90g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を微粉末化し、脱イオン水に懸濁して経口投与した。

投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、死亡発見時、投与後 7
及び 14 日目に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	763, 1221, 1953, 3125, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2714 (2211~3331) 雌 2982 (2320~3832)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 時間から発現 消失せず
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1953

中毒症状としては、雌雄ともに消瘦、腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、自発運動低下あるいは消失、よろめき歩行、脱力、呼吸緩徐、沈静、昏迷、振戦及び流涙等が観察されたが、雌 2 例で認められた眼球混濁(眼球表面の乾燥による二次的変化)を除いて、雄では投与後 2 日、雌では 9 日目までに消失した。剖検所見では、死亡動物にしばしば認められる肺及び消化管の変化が主として認められた。生存例では 3125mg/kg 投与群の雌 2 例に角膜の白濁及び表面粗造が認められた。また、生存例の 14 日目の体重測定では、投与前の体重と比べ減少例は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 60)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、6週齢、体重 雄 29.2~36.4g 雌 21.8~27.9g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を微粉末化し、脱イオン水に懸濁して経口投与した。

投与約2時間前より約3時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、死亡発見時、投与後7
及び14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	1221, 1953, 3125, 5000, 8000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4770 (3451~6595) 雌 6325 (算出不能)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後1時間から発現 消失せず
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 1953 雌 5000

中毒症状としては、雌雄ともに消瘦、腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、自発運動低下あるいは消失、よろめき歩行、脱力、呼吸緩徐、沈静、昏迷、振戦及び流涙等が観察されたが、雄3例で認められた眼球混濁(眼球表面の乾燥による二次的変化)を除いて、雄では投与後12日、雌では13日目までに消失した。

剖検所見では、死亡動物にしばしば認められる肺及び消化管の変化が主として認められた。生存例では5000mg/kg投与群の雄1例に精巢の小型化がみられたが、これは摂餌、摂水不能による低栄養状態による二次的変化と考えられた。

また、生存例の体重変化に検体投与に起因した異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 61)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：4.5%粒剤

供試動物：Crj:CD (SD) ラット、8 週齢、体重 180~185g、1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、強制経口投与した。投与は 2000mg/kg の用量で 2 段階行った。投与前に約 16 時間、投与後 6 時間動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、1、3、7 及び 14 日後に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

2 段階の投与において、死亡例も中毒症状も観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

体重は、ほぼ順調な推移を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 6 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5%粒剤

供試動物：Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrj)、6 週齢、体重 雄 102~108g
雌 82~89g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を微粉末化し、1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。

投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 6 時間から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状としては、雌雄各 1 例で肛門周囲部被毛の汚れが観察された。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 63)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5%粒剤

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、6週齢、体重 雄 29.5~33.9g 雌 23.1~28.2g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を微粉末化し、1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。

投与約2時間前より約3時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

雌雄ともに死亡例は認められず、中毒症状も何ら観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 64)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Crj:CD (SD) IGS ラット、8 週齢、体重 雄 269~283g 雌 202~211g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：蒸留水で湿らせた検体をリント布にのせ、背部に 24 時間閉塞貼付した。貼付終了後、温水及びガーゼを用いて適用部位を清拭した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、3、7 及び 14 日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例はみられず、また、中毒症状も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に検体投与の影響は認められなかった。

体重は、雌雄ともほぼ順調な推移を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 65)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、8 週齢、体重 雄 182~192g
雌 125~136g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を微粉末化し、脱イオン水で湿らせたパッドに均一にのせ、背部に 24 時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残存する検体を微温湯で洗い流した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	0, 2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例は認められず、中毒症状も何ら観察されなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 66)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：4.5%粒剤

供試動物：Crj:CD(SD)ラット、8週齢、体重 雄 267~277g 雌 204~214g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：粉碎した検体を蒸留水で湿らせてリント布にのせ、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。貼付終了後、温水及びガーゼを用いて適用部位を清拭した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、3、7及び14日後に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例はみられず、また、中毒症状も観察されなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に検体投与の影響は認められなかった。
体重では、雌雄ともほぼ順調な推移を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 67)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5%粒剤

供試動物：Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrj)、8週齢、体重 雄 173~195g 雌 129~137g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を微粉末化し、脱イオン水で湿らせたパッドに均一にのせ、背部に24時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残存する検体を微温湯で洗い流した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例は認められず、中毒症状も何ら観察されなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 68)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：20%水和剤

供試動物：Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrj)、8週齢、体重 雄 185~195g

雌 123~132g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体からターンテーブル型ダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4時間全身暴露させた。

積算流量計付き吸引ポンプを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフを用いて定量し、実際濃度を算出した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	20.7
実際濃度 (mg/L)	5.55
粒子径分布 (%) ¹⁾	
>11.0 (μm)	20.4
7.0 ~ 11.0	8.8
4.7 ~ 7.0	26.5
3.3 ~ 4.7	28.3
2.1 ~ 3.3	13.0
1.1 ~ 2.1	2.3
0.65 ~ 1.1	0.8
0.43 ~ 0.65	-
0 ~ 0.43	-
空気力学的質量中位径 (μm)	5.5
吸入可能な粒子 (<15μm) の割合 (%)	95
チャンバー容積 (L)	380
チャンバー内通気量 (L/分)	93~102
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

¹⁾ アンダーセンサンプラーにより2回測定した平均

- 捕集できず

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露直前、暴露後7及び14日目に体重を測定した。

試験終了時の全動物につき肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.55
LC50 (mg/L)	雌雄とも >5.55
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露終了直後から発現* 暴露後4日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.55

* 暴露開始後2時間目の観察は、ダストによる視界不良のためできなかった。

雌雄ともに死亡例は認められなかった。

中毒症状としては、雌雄ともに鼻吻部赤色付着物、下腹部被毛湿潤、行動不活発及び異常呼吸音等が観察された。

体重は、全ての個体で順調に増加していた。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 69)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]
報告書作成年 2004 年

検体の純度：50%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 50.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、18週齢、体重 2.99~3.42kg、1群雌 3匹

観察期間：72時間

投与方法：リント布 (2.5×2.5cm) に粉碎した検体 0.5g をのせ、注射用水で均一に湿らせて刈毛した背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は4時間とし、適用部位を注射用水で清拭した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。また、暴露直後、1、4、5 時間後及び 3 日後までは 1 日 1 回一般状態を観察し、暴露日及び観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

また、一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 50%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 70)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 20.0%
鋳物質微粉・界面活性剤等 80.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、12 週齢、
体重 2621~2863g、1 群雌 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：投与部位として、剪毛、剃毛した背部皮膚 (2.54×2.54cm) を 2 カ所設けた。微粉末化した検体 0.5g を脱イオン水で湿らせ背部皮膚 1 カ所に適用し、残る 1 カ所は陰性対照区として脱イオン水 0.5ml を適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に臨床症状及び塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
陰性 対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
検体	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	1.0	0	0	0

表の点数は 6 匹の平均値である。

検体投与区では、非常に軽度の紅斑が 6 例全例に認められたが、24 時間後には全て消失した。体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 20%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験（1000倍希釈液）

（資料 71）

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：20%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 20.0%
鋳物質微粉・界面活性剤等 80.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、12週齢、
体重 2227~2751g、1群雌6匹

観察期間：72時間

投与方法：投与部位として、剪毛、剃毛した背部皮膚(2.54×2.54cm)を2カ所設けた。

微粉末化した検体に脱イオン水を加えて1000倍希釈液を調製した。この希釈液0.5mLを背部皮膚1カ所に適用し、残る1カ所は陰性対照区として脱イオン水0.5mLを適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後1、24、48及び72時間に臨床症状及び塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドライン及びDraize法に従って採点した。投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	
陰性 対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
検体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

表の点数は6匹の平均値である。

検体投与区及び陰性対照区とも、いずれの観察時においても刺激性変化は認められなかった。ごく軽度の体重減少が2例にみられたが、その他の動物では投与前に比べ体重増加が認められた。

以上の結果から、シメコナゾール20%水和剤1000倍希釈液はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 72)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度 : 4.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 4.5%
鋳物質微粉等 95.5%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18 週齢、体重 2.90~3.00kg、1 群雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : リント布 (2.5×2.5cm) に粉碎した検体 0.5g をのせ、注射用水で均一に湿らせて刈毛した背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、適用部位を注射用水で清拭した。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。また、一般状態を毎日観察し、暴露日及び観察終了日に体重を測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

また、一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 4.5% 粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 73)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 1.5%
 鉱物質微粉等 98.5%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、12 週齢、体重 2498~3033g、
 1 群雌 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：投与部位として、剪毛、剃毛した背部皮膚 (2.54×2.54cm) を 2 カ所設けた。

微粉末化した検体 0.5g を、脱イオン水で湿らせたガーゼパッチで背部皮膚 1
カ所に適用し、残る 1 カ所は陰性対照区として脱イオン水 0.5mL を同様に適用
し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水
で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、
浮腫) の有無等を観察し、農水省が「トライン」及び Draize 法に従って採点した。
投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
陰性 対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0
検 体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0

表の点数は 6 匹の平均値である。

検体投与区及び陰性対照区とも、いずれの観察時においても刺激性変化は認め
られなかった。わずかな体重減少が 1 例にみられたが、その他の動物では投与
前に比べ体重増加が認められた。

以上の結果から、シメコナゾール 1.5% 粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないも
のと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 74)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：50%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 50.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.52~2.78kg、1 群雌 3 匹

観察期間：6 日間

投与方法：粉碎した検体 0.1g を左眼に適用し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。

他の 3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1、24、48、72、96 時間及び 5、6 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。

また、適用直後及び 1 時間後から 6 時間後までは 1 時間ごとに、投与翌日以降は 6 日後まで 1 日 1 回一般状態を観察し、適用日及び観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5 日	6 日	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0	0
		面積	4	1.7	2.0	1.3	1.3	0.3	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.7	1.7	0.7	0.3	0
		浮腫	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0
		分泌物	3	1.7	1.7	0.7	0	0	0	0
		合計*	110	15.7	19.3	13.3	12.0	3.0	0.7	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0
		面積	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0.3	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.0	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	1.0	1.0	0.7	0	0	0
		分泌物	3	1.0	1.0	0.3	0	0	0	0
		合計*	110	11.0	14.7	4.7	3.3	0	0	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 6 日までに消失した。

一方、洗眼群では角膜の混濁、虹彩の変化、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 96 時間までに消失し、洗眼効果が認められた。

一般状態及び体重推移に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験（12倍希釈液）

（資料 75）

試験機関 (株) ポソリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：50%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 50.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、14週齢、体重 2.55～2.89kg、1群雌 3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体の12倍注射用水希釈液 0.1mL を左眼に適用し、3匹は30秒後に洗眼した。
他の3匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの基準に従って採点した。

また、適用直後及び1時間後から6時間後までは1時間ごとに、投与翌日以降は3日後まで1日1回一般状態を観察し、適用日及び観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*		110	2.0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*		110	1.3	0	0	0

* Draize法による評価点（最高110点）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群及び洗眼群で評点 1 の結膜の発赤が認められたが、適用 24 時間後には消失した。

洗眼群と非洗眼群との間に大きな差異はなく、刺激性が極く弱かったため、洗眼効果は確認できなかった。

一般状態及び体重推移に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 50%水和剤 12 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して實際上刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 76)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 20.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 80.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、体重 2354~2640g、
1 群雌 3~6 匹

観察期間：10 日間

投与方法：微粉末化した検体 0.1g を左眼に適用し、30 秒後あるいは 2 分後に各 3 匹を洗
眼し、6 匹については洗眼しなかった。各動物の右眼を無処置対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48、72 時間、4、7 及び 10 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化
を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。投与直前及び観察
終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日	10日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0.8	1.0	1.0	0.7	0.3	0.2	0
		面 積	4	1.7	2.3	1.7	1.2	0.5	0.2	0
	虹 彩		2	0.5	0.3	0.3	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.8	1.8	1.3	1.2	0.2	0
		浮 腫	4	2.2	1.8	1.2	1.0	0.3	0	0
		分泌物	3	2.0	2.0	1.2	0.2	0	0	0
	合 計*		110	21.2	24.7	18.3	10.8	5.5	1.2	0
30 秒 後 洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.7	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	1.3	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1.3	0	0	0	0	0	0
	合 計*		110	10.7	2.0	0	0	0	0	0
2 分 後 洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0.3	0.7	0.7	0	0	0	0
		面 積	4	0.7	1.7	1.0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.3	0.7	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.7	1.3	0.7	0.7	0	0
		浮 腫	4	1.7	1.3	1.0	0.7	0	0	0
		分泌物	3	1.3	1.0	0.7	0	0	0	0
	合 計*		110	13.0	19.7	11.0	2.7	1.3	0	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化が認められたが、全ての変化は、10日後には消失した。

洗眼群でも同様の刺激性変化がみられたが、その程度は軽く、30秒後洗眼群では投与48時間後に、2分後洗眼群では投与7日後には消失した。従って、投与30秒後ないし2分後の洗眼は刺激性変化を軽減する効果があると判断された。軽度な体重減少が1例にみられたが、その他の動物では投与前に比べ体重増加が認められた。

以上の結果から、シメコナゾール 20%水和剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験（1000倍希釈液）

（資料 77）

試験機関 （財）残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：20%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 20.0%

鉱物質微粉・界面活性剤等 80.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kb1: NZW)、11週齢、

体重 2431~2644g、1群雌6匹

観察期間：72時間

投与方法：微粉末化した検体に脱イオン水を加えて1000倍希釈液を調製し、0.1mLを左眼に適用した。洗眼は行わなかった。各動物の右眼を無処置対照とした。

観察項目：適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及びDraize法に従って採点した。適用直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹	彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計*		110	0	0	0	0

* Draize法による評価点（最高110点）

角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化は何ら認められなかった。

軽度な体重減少が1例にみられたが、その他の動物では投与前に比べ体重増加が認められた。

以上の結果から、シメコナゾール20%水和剤1000倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 78)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：4.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 4.5%
 鋳物質微粉等 95.5%

供試動物：日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.39~2.81kg、1 群雌 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：粉碎した検体 0.1g を左眼に適用し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。

他の 3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、適用日及び観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌物	3	1.0	0	0	0
	合計*		110	6.0	2.0	2.0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌物	3	0.3	0	0	0
	合計*		110	4.7	0.7	0	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では結膜の発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められたが、適用 72 時間後に消失した。

一方、洗眼群では結膜の発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められたが、適用 48 時間後に消失し、洗眼効果が認められた。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 4.5% 粒剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 79)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 1.5%

鉱物質微粉等 98.5%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、

体重 2434~2903g、1 群雌 3~6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：微粉末化した検体 0.1g を左眼に適用し、30 秒後あるいは 2 分後に各 3 匹を洗眼し、6 匹については洗眼しなかった。各動物の右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	1.0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.7	0.8	0
		浮 腫	4	2.0	1.0	0	0
		分泌物	3	3.0	1.2	0	0
	合 計*		110	17.0	7.7	1.7	0
30 秒 後 洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	1.0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	0.3	0
		浮 腫	4	1.3	1.0	0	0
		分泌物	3	2.0	1.0	0	0
	合 計*		110	13.7	6.0	0.7	0
2 分 後 洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	1.0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	0.3	0
		浮 腫	4	2.0	1.0	0	0
		分泌物	3	2.0	1.0	0	0
	合 計*		110	15.0	6.0	0.7	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

角膜の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。
非洗眼群では、虹彩及び結膜の刺激性変化が認められたが、全ての変化は 72 時間後には消失した。
洗眼群でも同様の変化がみられたが、非洗眼群に比べわずかに弱い反応が認められた。
従って、投与 30 秒後ないし 2 分後の洗眼は刺激性変化をわずかに軽減する効果があると考えられた。
体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 1.5% 粒剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 80)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度 : 50%水和剤

[組成] シメコナゾール原体 50.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物 : ハートレー系白色モルモット、6 週齢、体重 312~392g、
1 群雌 10~20 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

用量設定の根拠 ; 粉碎した検体を注射用水に懸濁し、5、10、25、50w/v%の濃度で局所刺激性を試験した結果、50w/v%の濃度で軽度の刺激性変化が認められた。従って、50w/v%を感作濃度とし、25w/v%を惹起濃度とした。更に、初回の惹起で皮膚反応が見られたため、再惹起では 10 及び 25w/v%濃度を設定した。

感作 ; 左側胸部を剪毛、剃毛し、検体の 50w/v%注射用水懸濁液 0.2mL をパッチ (直径 2.5cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹起 ; 感作の 28 日後に剪毛、剃毛した右側胸部に検体の 25w/v%注射用水懸濁液 0.2mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。

更に、再惹起として 7 日後に剪毛、剃毛した右側胸部に検体の 10、25w/v%注射用水懸濁液 0.2mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照群を設定しなかったが、一般的な陽性対照物質である DNCB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いて定期的を実施している。

観察項目 : 惹起及び再惹起の 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。また、毎日一般状態を観察し、感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日、再惹起日及びその観察終了日に各動物の体重を測定した。

[判定基準]	肉眼的変化なし	0
	散在性又は斑状の紅斑	1
	中等度びまん性紅斑	2
	強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率				
				24時間後			48時間後							
				感作	惹起	皮膚反応評点			計	皮膚反応評点			計	24時間
0	1	2 3	0			1	2 3							
惹起	検体	50%検体	25%検体	20	16	4		4/20	17	3	3/20	20%	15%	
		注射用水	25%検体	10	10			0/10	10		0/10	—	—	
再惹起	検体	50%検体	25%検体	20	10	8	2	10/20	11	6	3	9/20	50%	45%
			10%検体		11	9		9/20	12	8		8/20	45%	40%
		注射用水	25%検体	10	10			0/10	10		0/10	—	—	
			10%検体		10			0/10	10		0/10	—	—	
陽性対照	1%DNCB	0.25%DNCB	10		1	9	10/10		4	6	10/10	100%	100%	
	イタノール	0.25%DNCB	5	5			0/5	5		0/5	—	—		

陽性対照群のデータは、バックグラウンドデータ(2004年7月1日～9月24日)を用いた。

初回惹起で検体投与群に皮膚反応がみられ、陽性率は20%であった。
 皮膚反応の再現性を確認するための再惹起でも検体投与群で皮膚反応がみられ、陽性率は25w/v%では50%であり、10w/v%では45%であった。
 検体対照群では、初回及び再惹起とも皮膚反応は認められなかった。
 一般状態及び体重に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール50%水和剤はモルモットに対して皮膚感作性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 81)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成]	シメコナゾール原体	20.0%
	鋳物質微粉・界面活性剤等	80.0%

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、6 週齢、体重 331~409g、
1 群雌 10~20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；同系モルモットを用い、微粉末化した検体を脱イオン水に懸濁し、12.5、25、37.5 及び 50% (w/v) の濃度で局所刺激性を試験した結果、いずれの濃度でも刺激性変化は認められなかった。従って、50% 溶液を感作及び惹起濃度とした。

感作；左肩甲部を剪毛、剃毛し、検体の 50% (w/v) 脱イオン水溶液 0.4mL を滴下したガーゼ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹起；左右側腹部を剪毛、剃毛し、第 1 回感作の 28 日後に検体の 50% (w/v) 脱イオン水溶液 0.4mL を滴下したガーゼ (2×2cm) を左側腹部に、溶媒を右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作には 1% (w/v) エタノール溶液、誘発には 0.1% (w/v) アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目：惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

第 1 回感作前及び観察終了時に各動物の体重を測定した。

[判定基準]	肉眼的に変化なし	0
	非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
	軽度の紅斑 (通常び漫性)	1
	中等度の紅斑	2
	重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数				陽性率 (%)	
				24 時間後		48 時間後			
				感 作	惹 起	皮膚反応評点		皮膚反応評点	
			0 * 1 2 3	計	0 * 1 2 3	計			
検体	50%検体	50%検体	20	20	0/20	20	0/20	0	0
	溶媒	50%検体	20	20	0/20	20	0/20	—	—
陽性 対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10	1 7 2	9/10	3 5 2	7/10	90	70
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0/10	10	0/10	—	—

* 評点 0.5

検体処理群では、何ら変化は認められなかった。

一方、陽性対照群においては9例に軽度ないし中等度の紅斑が認められた。

体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 20%水和剤はモツモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 82)

試験機関 (株) ポゾリサーチセンター
[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：4.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 4.5%
鋳物質微粉等 95.5%

供試動物：ハートレー系白色モルモット、5 週齢、体重 301~361g、1 群雌 10~20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；粉砕した検体を注射用水に懸濁し、5、10、25、50w/v%の濃度で局所刺激性を試験した結果、50%濃度で軽度な刺激がみられ、25%以下の濃度では皮膚反応は認められなかった。

従って、50w/v%を感作濃度とし、25w/v%を惹起濃度とした。

感作；左側胸部を剪毛、剃毛し、検体の 50w/v% 注射用水懸濁液 0.2mL をパッチ (直径 2.5cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹起；感作の 28 日後に剪毛、剃毛した右側胸部に検体の 25w/v% 注射用水懸濁液 0.2mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照群を設定しなかったが、一般的な陽性対照物質である DNCB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いて定期的の実施している。

観察項目；惹起の 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。また、毎日一般状態を観察し、感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に各動物の体重を測定した。

[判定基準]	肉眼的変化なし	0
	散在性又は斑状の紅斑	1
	中等度びまん性紅斑	2
	強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率			
				24時間後			48時間後			24時間	48時間		
				皮膚反応評点			皮膚反応評点						
				0	1	2 3	計	0	1	2 3	計		
検体	50%検体	25%検体	20	20			0/20	20			0/20	0%	0%
	注射用水	25%検体	10	10			0/10	10			0/10	—	—
陽性対照	1%DNCB	0.25%DNCB	10		2	8	10/10		2	8	10/10	100%	100%
	イタノール	0.25%DNCB	5	5			0/5	5			0/5	—	—

陽性対照群のデータは、バックラウンドデータ(2005年1月11日～3月31日)を用いた。

検体投与群及び検体対照群ともに、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。一般状態及び体重に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 4.5%粒剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 83)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：1.5% 粒剤

[組成] シメコナゾール原体 1.5%
 鋳物質微粉等 98.5%

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、6 週齢、体重 329~394g、
1 群雌 10~20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；同系モルモットを用い、微粉末化した検体を脱イオン水に懸濁し、12.5、25、37.5 及び 50% (w/v) の濃度で局所刺激性を試験した結果、いずれの濃度でも刺激性変化は認められなかった。従って、50% 溶液を感作及び惹起濃度とした。

感 作；左肩甲部を剪毛、剃毛し、検体の 50% (w/v) 脱イオン水溶液 0.4mL を滴下したガーゼ (2×2cm) を 6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹 起；左右側腹部を剪毛、剃毛し、第 1 回感作の 28 日後に検体の 50% (w/v) 脱イオン水溶液 0.4mL を滴下したガーゼ (2×2cm) を左側腹部に、溶媒を右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作には 1% (w/v) エタノール溶液、誘発には 0.1% (w/v) アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目：惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

第 1 回感作前及び観察終了時に各動物の体重を測定した。

[判定基準]	肉眼的に変化なし	0
	非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
	軽度の紅斑 (通常び漫性)	1
	中等度の紅斑	2
	重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)	
				24時間後			48時間後				
				感作	惹起	皮膚反応評点 0 * 1 2 3	計	皮膚反応評点 0 * 1 2 3	計	24hr	48hr
検体	50%検体	50%検体	20	20	0/20	20	0/20	0	0		
	溶媒	50%検体	20	20	0/20	20	0/20	—	—		
陽性 対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10	1 5 4	9/10	1 7 2	9/10	90	90		
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0/10	10	0/10	—	—		

* 評点 0.5

検体処理群では、何ら変化は認められなかった。

一方、陽性対照群においては9例に軽度ないし中等度の紅斑が認められた。

体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール 1.5%粒剤はモツモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。