

## 9. 変異原性

### 遺伝子突然変異性

#### (1) ウニコナゾールP原体の細菌を用いた復帰変異試験

(資料9-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検 体：ウニコナゾールP原体

純 度：           % (ES体)

試験方法：ネズミチフス菌の5株 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537およびTA1538) および大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下でプレインキュベーション法を用いて試験した。溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用い、試験は2回繰り返し行った。

[投与量設定根拠]

試験結果：試験結果を次頁の表に示す。

試験した全ての条件下において検体処理群の復帰変異コロニー数は溶媒対照値の2倍を越え、濃度依存的に増加することはなかった。

一方、S9mix存在下および非存在下の各菌に対するそれぞれの陽性対照化合物では、明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、ウニコナゾールP原体は本試験条件下で変異原性は有しないと結論した。

化合物 処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9mix	復帰変異コロニー数/プレート <sup>a)</sup>						
		塩基置換型			フレームシフト型			
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	105	9	21	31	14	37	
		132	17	16	37	11	30	
ウニコザール P原体	50	108	13	22	31	7	39	
		135	13	15	30	12	25	
	100	112	12	20	25	4	34	
		149	17	20	28	8	39	
	200	76	10	24	29	11	10	
		84	16	24	27	7	10	
	500	81*	14	21	24	9	18	
		123	12	21	31	8	17	
	1000	77*	10	22	17*	5	14	
		105*	11	25	29*	8	12	
	2000	61*	9*	17	14*	3*	4*	
		57*	8*	19	16*	3*	8*	
	陽性対照 <sup>c)</sup>	—	422	322	286	349	1564	718
			379	360	158	372	2172	560
溶媒対照 <sup>b)</sup>	+	98	14	25	54	17	47	
		106	16	22	52	20	49	
ウニコザール P原体	100	79	9	29	41	20	32	
		92	11	19	41	22	44	
	200	84	11	26	45	15	27	
		85	13	23	35	17	26	
	500	98	9	32	50	24	26	
		81	13	28	39	18	25	
	1000	85	9	26	45	19	30	
		93	15	22	41	10	29	
	2000	74	12	25	35	17	23	
		60	8	23	39	19	24	
	5000	78	8	26	30	6	17	
		67	7	27	28	6	24	
	陽性対照 <sup>d)</sup>	+	818	263	596	470	218	201
			991	324	740	647	276	269

a) : 数値は2枚のプレートの平均値、上段は試験Ⅰ、下段は試験Ⅱの結果を示す。

b) : ジメチルスルホキシド

c) : TA100 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.01  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1535 ; アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

WP2uvrA ; N-エチル-N'-ニトロ-N'-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA98 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1537 ; 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1538 ; 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

d) : TA100 ; ベンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1535 ; 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

WP2uvrA ; 2-アミノアントラセン 20  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA98 ; ベンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1537 ; ベンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

TA1538 ; ベンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

\* : 検体による致死作用が認められた。

アンダーライン : 検体の析出が認められた。

(2) ウニコナゾールP 原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (V79)

を用いた遺伝子突然変異性試験

(資料9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP 原体

純度： % (ES体)

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (V79) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下で検体の HGPRT 遺伝子座における遺伝子突然変異性を検討した。試験は2回行った。

1日間前培養した細胞に検体を添加して5時間処理した。処理後、1日目および4日目に細胞を継代した。7日目に6-チオグアニン (6-TG) を含む培地に交換して、6-TG 感受性から6-TG 耐性への突然変異を指標として突然変異細胞を検出した。また突然変異率を算出するため7日目に上記継代細胞 (100個) を培養し、コロニーを形成させ、コロニー形成率を求めた。

なお、別途処理直後の細胞生存率を求めて、検体の細胞に対する毒性を評価した。

[用量設定根拠]

試験結果：結果を次頁の表に示す。

検体処理群の突然変異率は、S9mix 存在下および非存在下いずれも溶媒対照群と比較して有意に増加しなかった。一方陽性対照群である9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン (S9mix 存在下) および*N*-メチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (S9mix 非存在下) はいずれも突然変異率の顕著な増加を誘発した。

以上の結果からウニコナゾールP 原体は本試験条件下において突然変異性はないと結論した。

試験 No.	化合物	S9mix	濃度 (M)	細胞生存率 <sup>a)</sup> (%)	コロニー形成率 <sup>b)</sup> (%)	突然変異率 <sup>c)</sup> ( $\times 10^{-6}$ )
試験 1	溶媒対照 <sup>d)</sup>	—	0	100	94.8	1.4
	ウニコザールP	—	$5 \times 10^{-5}$	105	89.4	8.6
	原体	—	$1 \times 10^{-4}$	95	88.8	6.4
		—	$2 \times 10^{-4}$	80	95.6	1.7
		—	$3 \times 10^{-4}$	46	80.6	14.1
	陽性対照 <sup>e)</sup>	—	$3 \times 10^{-6}$	88	71.8	758.6
試験 2	溶媒対照 <sup>d)</sup>	—	0	100	90.0	7.4
	ウニコザールP	—	$5 \times 10^{-5}$	102	97.0	5.8
	原体	—	$1 \times 10^{-4}$	91	91.6	3.6
		—	$2 \times 10^{-4}$	70	93.6	4.6
		—	$3 \times 10^{-4}$	36	79.6	3.4
	陽性対照 <sup>e)</sup>	—	$3 \times 10^{-6}$	84	77.6	376.7
試験 1	溶媒対照 <sup>d)</sup>	+	0	100	91.8	7.3
	ウニコザールP	+	$5 \times 10^{-5}$	94	93.8	3.2
	原体	+	$1 \times 10^{-4}$	83	93.6	3.2
		+	$2 \times 10^{-4}$	68	96.0	3.8
		+	$3 \times 10^{-4}$	48	112.0	3.0
	陽性対照 <sup>f)</sup>	+	$3 \times 10^{-5}$	67	102.6	254.1
試験 2	溶媒対照 <sup>d)</sup>	+	0	100	92.4	8.3
	ウニコザールP	+	$5 \times 10^{-5}$	93	91.2	2.2
	原体	+	$1 \times 10^{-4}$	92	93.2	6.8
		+	$2 \times 10^{-4}$	78	80.2	1.7
		+	$3 \times 10^{-4}$	55	93.8	2.5
	陽性対照 <sup>f)</sup>	+	$3 \times 10^{-5}$	91	80.4	214.8

a) : 溶媒対照の値を 100%として示す。

b) : (培地中のコロニー数/培地に播種した細胞数)  $\times 100$

c) : (6-TG 耐性細胞コロニー数/6-TG を含む培地中に播種した細胞数)  $\times (1/\text{コロニー形成率}) \times 100$

d) : ジメチルスルホキシド、濃度 1.0%

e) : *N*-メチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン

f) : 9, 10-ジメチル-1, 2-ベンズアントラセン

(3) ウニコナゾールP 原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞

(CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料9-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP 原体

純度： % (ES 体)

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下 (6時間処理) および非存在下 (24および48時間処理) で検体を処理した後、染色体標本を作製し、顕微鏡下で観察した。濃度あたり2枚のプレートを用い、プレートあたり100個の分裂中期像を観察した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

[濃度設定根拠]

試験結果：染色体異常試験の結果を次頁に要約した。

S9mix 非存在下では、24あるいは48時間処理いずれにおいても検体による染色体構造異常細胞の増加はみられなかった。なお、 $1 \times 10^{-4}$ M および  $2 \times 10^{-4}$ M の24時間処理では、倍数体細胞の出現頻度に統計学的な有意差がみられたが、出現頻度は背景値の範囲内であり、また、48時間処理では倍数体細胞の増加がみられなかったことから、検体に倍数体誘発能はないと判断した。

一方、S9mix 存在下では、 $1 \times 10^{-4}$ M および  $2 \times 10^{-4}$ M で構造異常細胞の出現頻度が有意に上昇した。倍数体細胞の増加はいずれの濃度でも認められなかった。

陽性対照であるマイトマイシンC (S9mix 非存在下) およびベンゾ[a]ピレン (S9mix 存在下) は染色体異常細胞数を顕著に増加させた。

以上の結果より、本試験条件下ではウニコナゾールP 原体は S9mix の存在下においてのみ CHO-K1 細胞に対して弱い染色体異常誘発性を示すと結論した。

S 9 m i x	処 理 時 間 (h)	標 本 作 製 時 間 (h)	被 験 物 質	濃 度 (M) ×10 <sup>-5</sup>	観 察 細 胞 数	構 造 異 常							倍 数 体 細 胞 (%)	増 殖 率 (%)	
						各異常の出現数					異常細胞 (%)				
						ギ ャ ッ プ	染 色 分 体 型		染 色 体 型		他 <sup>a)</sup>	ギ ャ ッ プ を 含 む			ギ ャ ッ プ を 除 く
							切 断	交 換	切 断	交 換					
-	24	24	溶媒対照 <sup>c)</sup> (DMSO)	0	200	2	2	0	1	1	0	3.0	2.0	1.3	-
			ウニコザールP 原 体	2	200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	2.0	-
				5	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	1.0	-
				10	200	0	2	0	0	0	0	1.0	1.0	4.3**	-
				20	200	2	4	1	0	0	0	3.0	2.0	4.5**	-
陽性対照 (MMC)	0.015	200	9	34	83	2	1	1	45.0**	43.0**	2.0	-			
-	48	48	溶媒対照 <sup>c)</sup> (DMSO)	0	200	4	2	0	1	0	0	3.5	1.5	1.5	100
			ウニコザールP 原 体	2	200	2	2	0	0	0	0	1.5	1.0	2.3	101.9
				5	200	2	3	2	0	1	0	3.0	2.5	2.0	103.4
				10	200	4	1	2	1	1	1	4.5	2.5	3.3	48.0
				20	200	3	1	0	0	0	0	2.0	0.5	2.5	18.8
陽性対照 (MMC)	0.015	200	12	63	78	3	0	3	55.0**	52.0**	1.3	59.2			
+	6	24	溶媒対照 <sup>c)</sup> (DMSO)	0	200	13	3	2	0	0	0	9.0	2.5	3.0	100
			ウニコザールP 原 体	5	200	9	3	4	1	1	0	8.5	4.5	2.5	103.9
				10	200	9	8	5	0	1	0	10.5	7.0*	4.0	105.5
				20	200	10	13	9	4	0	0	16.0*	12.0**	2.3	90.8
				30	- <sup>d)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.7
陽性対照 (B[a]P)	2.5	200	21	35	172	6	1	2	63.5**	61.5**	3.0	82.6			

DMSO : ジメチルスルホキシド, MMC : マイトマイシン C, B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

a) 10 個以上の異常を持つ細胞

b) 各濃度 400 個の細胞を観察した。

c) 試験系中の濃度は 0.5%

d) 分裂中期細胞が観察できなかった。

統計学的解析 : 構造異常細胞出現頻度 (ギャップを含む場合および除く場合) および倍数体細胞頻度について、カイ 2 乗検定を行った。

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01

(3a) ウニコナゾールP 原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞  
を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料9-3a)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2006年 [非GLP対応]

検 体：ウニコナゾールP 原体

純 度：

試験目的：ウニコナゾールP 原体の *in vitro* 染色体異常試験 (資料9-3) は、1987年住友化学で実施され、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S 9 mix) 存在下で染色体異常がわずかに誘発された。しかしながら、当該試験では、S 9 mix存在下の6時間処理において、血清を含まない培養液を使用していた。

通常、S 9 mix存在下で3時間以上処理する場合、血清の欠乏が細胞に不適切な影響を及ぼすことを避けるために、血清を含んだ培養液を用いることが推奨されている。そのため、本試験は、血清を含む培養液を用いた場合のウニコナゾールPの染色体異常誘発能を確認するために行った。

(申請者注：本試験は、追加検討試験のため、GLP対応としなかった。)

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用い、短時間処理法および連続処理法で、濃度あたり2枚のシャーレを用いて *in vitro* 染色体異常試験を行った。短時間処理法では、S 9 mixの存在下および非存在下で検体で6時間処理した後、新鮮培地中で18時間培養した。連続処理法では、S 9 mix非存在下で検体で24時間連続処理した。その後、染色体標本を作製し、シャーレあたり100細胞を顕微鏡下で観察した。尚、供試細胞は、仔牛血清10%を含むイーグルMEM培地を用いて37℃、高湿度、5% CO<sub>2</sub> 大気条件で単層培養した。

[用量設定根拠]

試験結果：染色体異常の観察は、細胞毒性の発現状況(増殖率)を考慮して観察濃度を選定し、盲検的に行った。すなわち、短時間処理法のS 9 mix存在下では、増殖率が50%以下に抑制された135  $\mu$ g/mLを最高濃度として、以下、3濃度(130、125および120  $\mu$ g/mL)を選択、S 9 非存在下では増殖率が50%以下であった120  $\mu$ g/mLを最高濃度として、以下、3濃度(110、100および80  $\mu$ g/mL)を選択して標本を精査した。

一方、連続処理法(S 9 非存在下)では増殖率が50%以下に抑制された90  $\mu$ g/mLを最高濃度として、以下、2濃度(60、30  $\mu$ g/mL)を選択して標本を精査した。

構造異常細胞(ギャップを除く)あるいは数的異常細胞(倍数体および核内倍加)の出現頻度が5%未満であれば陰性、5%以上10%未満であれば疑陽性、10%以上であれば陽性と判定した。

その結果を次頁に要約した。

S 9 mix存在下、非存在下とも、分裂中期像の観察が可能であり、顕著な細胞周期の遅延は見られなかった。また、構造異常あるいは数的異常を持つ細胞の出現頻度の上昇は認められなかった。

一方、陽性対照であるマイトマイシンC(S 9 mix非存在下)およびシクロホスファミド(S 9 mix存在下)は、いずれも構造異常を持つ細胞の出現頻度の明らかな増加が認められ、染色体異常の増加を引き起こした。

以上の結果より、本実験条件下ではウニコナゾールP原体はチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞(CHL/IU)に対して染色体異常を誘発しないと結論された。



時間 <sup>a)</sup> (h)	処理濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S9 mix	構造異常を有する細胞数						構造異常 細胞出現 頻度 (%) <sup>b)</sup>		数的異常 細胞出現 頻度 <sup>c)</sup> (%)	増殖率 (%) <sup>d)</sup>		
			ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	TAG	TA				
				切断	交換	切断	交換							
6-18	溶媒対照 <sup>e)</sup>	-	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	1.0	100		
	ウニコナゾールP	80	-	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	0.0	72.9	
		100	-	1	2	0	0	0	0	1.5	1.0	1.0	63.8	
		110	-	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	0.0	55.7	
		120	-	1	3	1	0	0	0	2.5	2.0	0.5	23.4	
	溶媒対照 <sup>e)</sup>	ウニコナゾールP	120	+	3	4	0	0	1	0	3.5	2.0	0.5	100
			125	+	0	2	0	0	0	0	1.0	1.0	0.5	82.3
			130	+	0	3	1	0	0	0	2.0	2.0	1.0	67.6
			135	+	1	1	4	0	0	0	2.5	2.0	0.5	51.6
			135	+	2	6	6	0	0	0	4.5	4.0	0.5	23.9
	陽性対照 <sup>f)</sup>	10	+	1	8	19	0	0	0	38.0	36.0	0.0	-	
24-0	溶媒対照 <sup>e)</sup>	-	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.5	100		
	ウニコナゾールP	30	-	0	2	0	0	1	0	1.5	1.5	0.0	73.1	
		60	-	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	0.0	60.9	
		90	-	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	0.5	41.0	
		陽性対照 <sup>g)</sup>	0.02	-	0	7	14	0	0	0	24.0	24.0	0.0	-

a) ; 処理時間 - 回復時間

b) ; 各濃度当り200個の細胞を観察

TA : ギャップを除く異常をもつ細胞

TAG : ギャップを含む異常をもつ細胞

但し、陽性対照であるシクロホスファミド、マイトマイシンC処理では50個を観察した時点で明らかに陽性と判断されたため、観察を打ち切った

c) ; 倍数体および核内倍加の出現頻度

d) ; 溶媒対照の細胞数に対する各処理での細胞数の割合

e) ; DMSO 1%

f) ; シクロホスファミド 10  $\mu\text{g/mL}$

g) ; マイトマイシンC 0.02  $\mu\text{g/mL}$

(4) ウニコナゾールP原体のICR系雄マウス骨髓細胞を用いた小核試験

(資料9-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年[GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

供試動物：ICR系マウス，8週齢，1群雄6匹

試験方法：検体はコーンオイルに懸濁し，腹腔内に単回投与した。試験は二つの方法で行い，経時変化試験(試験I)では400 mg/kgを投与して24, 48 および72時間後に，また，用量反応性試験(試験II)では100, 200 および400 mg/kgを投与して72時間後に，各動物から大腿骨を採取して骨髓塗抹標本を作製した。標本はメタノールで固定後，5%ギムザ液で染色した。

動物あたり1000個の多染性赤血球を観察し，小核を有する細胞の出現頻度を求め，1000個の赤血球(多染性赤血球および正染性赤血球)中の多染性赤血球の割合も求めた。

[用量設定根拠]

試験結果：結果を表1に示す。また，検体投与群において，比較的大きな小核(小核の直径  $\geq$  細胞の直径の1/4)が散見されたため，これを表2にまとめた。

試験Iおよび試験IIのいずれにおいても，400 mg/kg投与の72時間群において，わずかな小核頻度の上昇が観察され，また，骨髓細胞に対する毒性の指標である多染性赤血球の割合が低下した。この投与量では，毒性症状として顕著な自発運動の減少および四肢麻痺が認められて投与後の体重は減少した。一方，200mg/kg投与群では，毒性症状として自発運動減少が認められて投与後の体重が減少したが，いずれの処理時間においても小核頻度の上昇はみられなかった。

400mg/kg群の投与後3日間摂餌量および摂水量は極めて小さく，飢餓状態にあったと考えられた。そこで小核誘発に及ぼす飢餓の影響を調べるため，コーンオイ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ルを腹腔内投与し、その後3日間絶食および絶水させたマウスの小核頻度を調べた。その結果は表3の通りであり、多染性赤血球の割合の顕著な低下、およびわずかではあるが統計学的に有意な小核頻度の上昇が認められた。

したがって、400 mg/kg投与群で認められた小核頻度のわずかな上昇は、検体投与による摂餌・摂水の抑制（飢餓）に起因するものと推定された。

一方、陽性対照化合物は本試験条件下において顕著な小核誘発作用を示した。

以上の結果から、ウニコナゾールP原体は、重篤な毒性症状を発現する400 mg/kgの用量で小核頻度をわずかに上昇させるが、最大耐量以下では雄マウス骨髄細胞に小核を誘発しないと結論した。

表 1 小核試験結果

試験	薬物	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	処理時間 (時間)	動物数	PCE/(PCE+NCE) <sup>b)</sup> (%, 平均±SD)	MNPCE <sup>c)</sup> (%, 平均±SD)
I	陰性対照 (コーンオイル)	0	24	6	45.4±5.9	0.17±0.08
	ウニコナールP 原体	400	24	6	48.1±3.1	0.13±0.12
		400	48	6 <sup>d)</sup>	52.6±6.8	0.18±0.08
		400	72	6 <sup>e)</sup>	36.7±13.5	0.42±0.37**
	陽性対照 (CP)	80	24	6	42.3±9.1	5.17±1.71**
II	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6	51.2±7.2	0.08±0.08
	ウニコナールP 原体	100	72	6	51.4±5.9	0.17±0.08
		200	72	5 <sup>f)</sup>	44.7±5.8	0.08±0.13
		400	72	6	26.7±7.1**	0.52±0.15**
	陽性対照 (DMBA)	25	72	6	23.0±7.5**	1.03±0.26**
50		72	6	11.0±9.1** <sup>g)</sup>	6.80±3.88** <sup>h)</sup>	

PCE:多染性赤血球 NCE:正染性赤血球 MNPCE:小核を有する多染性赤血球  
 CP:シクロホスファミド DMBA:9,10-ジメチル1-1,2-ベンズアントラセン

a) 単回腹腔内投与, 10mL/kg

b) 1個体につき1000個の赤血球を観察した。

c) 1個体につき1000個の多染性赤血球を観察した。

d) 1匹の動物が骨髄採取前に死亡したので予備動物から追加した。

e) 3匹の動物が骨髄採取前に死亡したので予備動物から追加した。

f) 1匹の動物が骨髄採取前に死亡した。

g) 多染性赤血球の数が非常に少なかったので, 1匹は500個の赤血球を観察した。

h) 多染性赤血球の数が非常に少なかったので, 1匹は100個, 他の1匹は200個の多染性赤血球を観察した。

統計学的解析:小核を有する多染性赤血球の出現頻度はKastenbaum and Bowmanの方法で行い, 全赤血球に対する多染性赤血球の割合についてはt検定を行った。

\*\* : p<0.01

表 2 比較的大きな小核の出現状況

試験	薬物	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	処理時間 (時間)	細胞数	MNPCE		
					合計	<1/4 <sup>b)</sup>	≥1/4 <sup>c)</sup>
I	陰性対照 (コーンオイル)	0	24	6000	10	10	0
	ウニコザールP 原体	400	24	6000	8	8	0
		400	48	6000	11	11	0
		400	72	6000	25	22	3
陽性対照 (CP)	80	24	6000	310	310	0	
II	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6000	5	5	0
	ウニコザールP 原体	100	72	6000	10	9	1
		200	72	5000 <sup>d)</sup>	4	4	0
		400	72	6000	31	17	14
	陽性対照 (DMBA)	25	72	6000	62	62	0
		50	72	4300 <sup>e)</sup>	247	247	0

MNPCE: 小核を有する多染性赤血球

CP: シクロホスファミド DMBA: 9, 10-ジメチル-1, 2-ベンズアントラセン

a) 単回腹腔内投与, 10mL/kg

b) 赤血球の直径の 1/4 より小さな大きさの小核の出現数。

c) 赤血球の直径の 1/4 以上の大きさの小核の出現数。

d) 1 匹の動物が骨髄採取前に死亡した。

e) 多染性赤血球の数が非常に少なかったため、1 匹は 100 個、他の 1 匹は 200 個の多染性赤血球を観察した。

表 3 飢餓の小核頻度に及ぼす影響

絶食 および 絶水 <sup>a)</sup>	処置 時間 (時間)	細胞数	PCE /(PCE+NCE) (%, 平均±SD)	MNPCE			
				(%, 平均±SD)	合計	<1/4 <sup>b)</sup>	≥1/4 <sup>c)</sup>
無し	72	6000	53.3±4.3	0.12±0.08	7	7	0
有り	72	7000 <sup>d)</sup>	22.5±8.7**	0.27±0.26*	19	19	0

PCE: 多染性赤血球

NCE: 正染性赤血球

MNPCE: 小核を有する多染性赤血球

a) コーンオイルを 10mL/kg の割合で単回腹腔内投与後に処置した。

b) 赤血球の直径の 1/4 より小さな小核の出現数。

c) 赤血球の直径の 1/4 以上の大きさの小核の出現数。

d) 処置後 2 および 3 日後の生存率はそれぞれ 15/18 および 7/18 であった。

統計学的解析: 小核を有する多染性赤血球の出現頻度は Kastenbaum and Bowman の方法で行い、全赤血球に対する多染性赤血球の割合については t 検定を行った。

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

(5) ウニコナゾールP原体のICR系雌マウスを用いた小核試験

(資料9-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年[GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

供試動物：ICR系マウス，8～9週齢，1群雌6匹

試験方法：検体はコーンオイルに懸濁して腹腔内に単回投与した。試験は二つの方法で行い、経時変化試験（試験Ⅰ）では400 mg/kgを投与して24，48および72時間後に，また，用量反応性試験（試験Ⅱ）では検体を100，200および400mg/kg投与して72時間後に，各動物から大腿骨を採取して骨髓塗抹標本を作製した。標本はメタノールで固定後，5%ギムザ液で染色した。

動物あたり1000個の多染性赤血球を観察し，小核を有する細胞の出現頻度を求め，1000個の赤血球（多染性赤血球および正染性赤血球）中の多染性赤血球の割合も求めた。

[用量設定根拠]

試験結果：結果を表1に示す。また，検体投与群において，比較的大きな小核（小核の直径  $\geq$  細胞の直径の1/4）が散見されたため，これを表2にまとめた。

試験Ⅰではいずれの検体投与群においても小核頻度の上昇は認められなかった。なお，400mg/kg投与の24時間群において，骨髓細胞に対する毒性の指標である全赤血球に対する多染性赤血球の割合が上昇したが，毒性学的に意味のある変化ではなく，偶発的なものと考えられた。試験Ⅱでは400 mg/kg投与群でわずかな小核頻度の上昇が観察され，また，多染性赤血球の割合も低下した。しかし，試験Ⅰではこの様な変化を認めていなかったため，確認のために追加試験を行った。その結果，400 mg/kg投与群で小核頻度のわずかな上昇を認めた。

一方，200 mg/kg投与群では，毒性症状として自発運動減少が認められて投与後の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

体重増加が抑制されたが、いずれの処理時間においても小核頻度の上昇はみられなかった。

陽性対照化合物は本試験条件下において顕著な小核誘発作用を示した。

以上の結果から、ウニコナゾールP原体は雌マウスにおいて重篤な毒性症状を発現する400 mg/kgの用量で小核頻度をわずかに上昇させる傾向を示した。しかし、毒性症状発現量である200 mg/kgでは雌マウス骨髓赤血球に小核を誘発しないと結論した。

表1 小核試験結果

試験	薬物	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	処理時間 (時間)	動物数	PCE/(PCE+NCE) <sup>b)</sup> (%, 平均±SD)	MNPCE <sup>c)</sup> (%, 平均±SD)
I	陰性対照 (コーンオイル)	0	24	6	47.0±5.9	0.18±0.08
	ウニコナゾールP 原体	400	24	6	56.5±5.9*	0.08±0.08
		400	48	6	52.5±5.3	0.10±0.09
		400	72	6	43.4±15.4	0.22±0.10
	陽性対照 (CP)	80	24	6	47.1±9.0	4.12±1.86**
II	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6	48.0±6.8	0.20±0.17
	ウニコナゾールP 原体	100	72	6	50.0±5.1	0.17±0.08
		200	72	6	44.0±6.4	0.12±0.08
		400	72	6	24.8±7.7**	0.47±0.64**
	陽性対照 (DMBA)	25	72	6	18.9±10.5**	0.76±0.23** <sup>d)</sup>
50		72	6	9.5±11.0**	1.83±0.21** <sup>e)</sup>	
II 追加	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6	51.5±7.3	0.13±0.15
	ウニコナゾールP 原体	200	72	6	47.9±4.7	0.15±0.12
		400	72	6	44.7±7.1	0.57±0.23**
	陽性対照 (DMBA)	50	72	6	14.3±13.4	1.90±0.72** <sup>d)</sup>

PCE: 多染性赤血球      NCE: 正染性赤血球      MNPCE: 小核を有する多染性赤血球

CP: シクロホスファミド      DMBA: 9, 10-ジメチル-1, 2-ベンズアントラセン

a) 単回腹腔内投与, 10mL/kg

b) 1個体につき1000個の赤血球を観察した。

c) 1個体につき1000個の多染性赤血球を観察した。

d) 1匹は, 多染性赤血球の数が非常に少なかったため, 観察しなかった。

e) 3匹は, 多染性赤血球の数が非常に少なかったため, 観察しなかった。

統計学的解析: 小核を有する多染性赤血球の出現頻度はKastenbaum and Bowmanの方法で行い, 全赤血球に対する多染性赤血球の割合についてはt検定を行った。

\*: p<0.05      \*\*: p<0.01



表2 比較的大きな小核の出現状況

試験	薬物	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	処理時間 (時間)	細胞数	MNPCE		
					合計	<1/4 <sup>b)</sup>	≥1/4 <sup>c)</sup>
I	陰性対照 (コーンオイル)	0	24	6000	11	11	0
	ウニコナゾールP 原体	400	24	6000	5	5	0
		400	48	6000	6	6	0
		400	72	6000	13	13	0
陽性対照 (CP)	80	24	6000	247	246	0	
II	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6000	12	12	0
	ウニコナゾールP 原体	100	72	6000	10	10	0
		200	72	6000	7	7	0
		400	72	6000	28	25	3
	陽性対照 (DMBA)	25	72	5000 <sup>d)</sup>	38	38	0
		50	72	3000 <sup>e)</sup>	55	55	0
II 追加	陰性対照 (コーンオイル)	0	72	6000	8	8	0
	ウニコナゾールP 原体	400	72	6000	9	9	0
		400	72	6000	34	29	5
	陽性対照 (DMBA)	50	72	5000 <sup>d)</sup>	95	95	0

MNPCE:小核を有する多染性赤血球

CP:シクロホスファミド DMBA:9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン

a) 単回腹腔内投与,10mL/kg

b) 赤血球の直径の1/4より小さな大きさの小核の出現数。

c) 赤血球の直径の1/4以上の大きさの小核の出現数。

d) 1匹は,多染性赤血球の数が非常に少なかったので,観察しなかった。

e) 3匹は,多染性赤血球の数が非常に少なかったので,観察しなかった。

(6) ウニコナゾールP 原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞  
(CHO-K1) を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験

(資料9-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP 原体

純度： % (ES体)

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下で検体を2時間処理した。処理後、細胞を  $3 \mu\text{M}$  の5-プロモデオキシウリジン存在下で28時間培養し、標本を作製した。濃度あたり4枚のプレートを用い、合計50個の分裂中期細胞を観察した。検体はシメチルスルホキシドに溶解して用いた。

[濃度設定根拠]

試験結果：結果を次頁の表に示した。

S9mix 非存在下では、検体処理群のいずれの濃度においても SCE の頻度は上昇しなかった。なお、 $2 \times 10^{-4}\text{M}$  以上の濃度では細胞毒性が強く、分裂中期細胞が観察できなかった。

S9mix 存在下の試験は2回行った。最初の試験 (試験1) では、 $2 \times 10^{-4}\text{M}$  で SCE 頻度が軽度上昇した。この濃度においては強い細胞毒性 (生存率 6.4%) が認められ、29 個の分裂中期細胞しか観察できなかった。より低濃度では SCE 頻度の上昇は観察されなかった。2 回目の試験 (試験2) においても同様な結果を示し、細胞毒性が強く現れた (生存率 18.5% 以下)  $2 \times 10^{-4}\text{M}$  以上の濃度のみで、SCE 頻度の軽度の上昇が観察された。生存率が 18.5% 以下となるような、細胞に極端に強い毒性が発現するような濃度は、検体の SCE 誘発能を評価するには不相当と考えられた。

本試験に用いた陽性対照物質マイトマイシンC (S9mix 非存在下) およびシクロホスファミド (S9mix 存在下) は SCE の頻度を顕著に上昇させた。

以上の結果から、ウニコナゾールP 原体は、本試験条件下において評価に適した濃度では S9mix 存在の有無にかかわらず CHO-K1 細胞に姉妹染色分体交換を誘発しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

化合物	濃度 (M)	観察細胞数	SCE の頻度 (平均値)		生存率 <sup>a)</sup> (%)
			SCE/細胞	SCE/染色体	
S9mix 非存在下					
溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	50	9.6	0.48	100
ウニコナゾールP	$5 \times 10^{-5}$	50	10.3	0.51	79.9
	$1 \times 10^{-4}$	50	10.1	0.50	55.1
	$2 \times 10^{-4}$	— <sup>c)</sup>			5.2
	$3 \times 10^{-4}$	— <sup>c)</sup>			2.7
陽性対照 (MMC)	$1 \times 10^{-7}$	50	28.3**	1.41**	73.6
S9mix 存在下 (試験1)					
溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	50	10.9	0.54	100
ウニコナゾールP	$5 \times 10^{-5}$	50	10.1	0.50	99.4
	$1 \times 10^{-4}$	50	11.5	0.57	98.9
	$2 \times 10^{-4}$	29	14.7**	0.73**	6.4
	$3 \times 10^{-4}$	— <sup>c)</sup>			3.0
陽性対照 (CP)	$1 \times 10^{-5}$	50	26.7**	1.33**	124 <sup>d)</sup>
S9mix 存在下 (試験2)					
溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	50	12.5	0.63	100
ウニコナゾールP	$1 \times 10^{-4}$	50	11.5	0.58	92.7
	$1.5 \times 10^{-4}$	50	13.3	0.66	75.8
	$2 \times 10^{-4}$	50	15.7**	0.79**	18.5
	$2.5 \times 10^{-4}$	27	14.7**	0.73*	4.3
	$3 \times 10^{-4}$	— <sup>c)</sup>			3.3
陽性対照 (CP)	$1 \times 10^{-5}$	50	27.8**	1.38**	101

DMSO : ジメチルスルホキシド, MMC : マイトマイシン C, CP : シクロホスファミド

a) 2日間培養後の細胞数を計数した (2個の培養の平均値)。

b) 試験系中の濃度は0.5%。

c) 細胞毒性が強く、分裂中期細胞が観察できなかった。

d) 1枚のプレートの値を示す。

統計学的手法 : SCE の頻度について, t 検定を行った。

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$

## DNA 損傷誘発性

### (7) ウニコナゾールP 原体の細菌を用いたDNA 修復試験

(資料9-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

検体：ウニコナゾールP 原体

純度： % (ES 体)

試験方法：*Bacillus subtilis* (枯草菌) の DNA 組換修復欠損株 (M45) と野生株 (H17) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9) の存在下および非存在下で胞子法を用いて DNA 損傷誘発性を検定した。試験は 2 回繰り返し行った。

[用量設定根拠]

試験結果：試験結果を次頁の表に示す。

S9 非存在下において、H17 株では 1000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以上の濃度で、M45 株では 5000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  の濃度で、いずれも生育阻止円が認められたが両菌株間で生育阻止円径に有意な差は認められなかった。S9 存在下では両菌株ともに生育阻止円は認められなかった。

一方、陰性対照のカナマイシンは両菌株に同程度の生育阻止円径を示し、また陽性対照のマイトマイシン C (S9 非存在下) およびステリグマトシスチン (S9 存在下) では両菌株における生育阻止円径に明瞭な差が認められた。

以上の結果より、本試験条件下ではウニコナゾールP 原体に DNA 損傷性はないと結論した。

化合物名	S9	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	試験 I			試験 II		
			阻止円径 (mm)		差 <sup>a)</sup> (mm)	阻止円径 (mm)		差 <sup>a)</sup> (mm)
			M45 株	H17 株		M45 株	H17 株	
溶媒対照 (DMSO)	-	0	<8	<8	0	<8	<8	0
ウニコザール P 原体	-	100	<8	<8	0	<8	<8	0
	-	200	<8	<8	0	<8	<8	0
	-	500	<8	<8	0	<8	<8	0
	-	1000	<8	9.8	-1.8	<8	10.1	-2.1
	-	2000	<8	9.8	-1.8	<8	9.7	-1.7
	-	5000	12.0	12.6	-0.6	10.6	12.4	-1.8
カナマイシン	-	3	19.9	23.4	-3.5	19.1	22.2	-3.1
マトマイシン C	-	0.3	54.4	32.9	21.5	52.2	33.3	18.9
溶媒対照 (DMSO)	+	0	<8	<8	0	<8	<8	0
ウニコザール P 原体	+	100	<8	<8	0	<8	<8	0
	+	200	<8	<8	0	<8	<8	0
	+	500	<8	<8	0	<8	<8	0
	+	1000	<8	<8	0	<8	<8	0
	+	2000	<8	<8	0	<8	<8	0
	+	5000	<8	<8	0	<8	<8	0
カナマイシン	+	3	16.2	17.9	-1.7	16.8	14.0	2.8
ステリガマトシチン	+	3	12.4	<8	4.4	14.3	<8	6.3

a) : 差 = (M45 株における阻止円径) - (H17 株における阻止円径)

表中の数字は 2 枚のディスクの平均値を示す。

(8) ウニコナゾールP 原体のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro*  
不定期DNA合成試験

(資料9-8)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [G L P 対応]

検 体：ウニコナゾールP 原体

純 度： % (E S 体)

試験動物：SD 系雄ラット (8 週令, 体重 320~357g) , 1 群 3 匹

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し, 300 mg/kg の投与量でラットへ 1 回経口投与した。

投与量は急性毒性試験 (資料 1-1) の結果に基づき最大耐量と考えられる量を選択した。なお, 本試験において溶媒対照群にはコーンオイルのみを, また, 陽性対照群には 2-アセチルアミノフルオレン 50 mg/kg (溶媒; コーンオイル) を同様に経口投与した。

肝細胞の調製および <sup>3</sup>H-チミジン処理; 検体等の投与 12, 24 および 48 時間後に, ラットの肝臓からコラーゲン灌流法を用いて肝細胞浮遊液を調製した。

調製した肝細胞浮遊液の細胞生存率を調べ, 生細胞濃度を  $3 \times 10^5$  または  $9 \times 10^5$  細胞/ml に調整した。この細胞浮遊液 5ml を 3 枚のカバーグラス上に播種し, 1.5 時間培養 (5% CO<sub>2</sub> 含有空气中, 37℃) して, 細胞をカバーグラス上に付着させた。カバーグラス上に付着させた細胞を <sup>3</sup>H-チミジン (10 μCi/ml) を含む Williams' E 培地で 4 時間培養し, 更に非標識チミジンを含む培地で 18 時間培養した。その後, 低張処理 (1% クエン酸ナトリウム, 室温 10 分間) し, 氷冷固定液 (メタノール/酢酸 = 3/1) で固定した。

得られた細胞標本のマイクロオートラジオグラムをとり (4℃, 2 週間曝露), ヘマトキシリンおよびエオジン Y で染色し不定期 DNA 合成 (UDS) の測定に用いた。

測 定; 各動物より 50 個の細胞を観察した。観察は顕微鏡下で行い, コロニーカウンターを用いて銀粒子数を測定した。

試験結果：結果を次表に示した。

化 合 物	投与量 (mg/kg)	曝露時間 (hr)	動物数 (匹)	細 胞 生存率 <sup>a)</sup> (%)	核内銀粒 子数 <sup>a, b)</sup>	UDS 陽性 細胞数 <sup>c)</sup>
コーンオイル ウニコナゾール P	— <sup>d)</sup>	12	3	86.7	0.90	12/150
		12	3	86.1	1.17	10/150
	300	24	3	76.3 <sup>e)</sup>	-0.61 <sup>e)</sup>	13/100 <sup>f)</sup>
		48	3	65.9**	0.17	17/150
2-AAF <sup>g)</sup>	50	12	3	74.0*	42.20**	150/150**

a) : 3 匹の平均値

b) : 正味の核内銀粒子数 = 核銀粒子数 - 細胞質銀粒子数

c) : 細胞 50 個/匹あたり正味の核内銀粒子数を 5.90 個より多く有する細胞数

(3 匹の合計値)

d) : 10ml/kg

e) : 2 匹の平均値 (1 匹は観察し得る十分な数の細胞が得られなかった)

f) : 2 匹の合計値 (1 匹は観察し得る十分な数の細胞が得られなかった)

g) : 2-アセチルアミノフルオレン

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

検体投与 24 および 48 時間後の肝細胞の生存率は溶媒対照と比べて軽度 (48 時間後では統計学的に有意) に減少した。しかし、各測定時点における核内銀粒子数は対照群と差はなく、また、UDS 陽性細胞数にも有意な差はなかった。

一方、陽性対照の 2-アセチルアミノフルオレンは核内銀粒子数および UDS 陽性細胞数のいずれをも有意に増加させた。

以上の結果から、ウニコナゾール P 原体は、本試験条件下において不定期 DNA 合成を誘発せず、*in vivo* でラット肝細胞に対して DNA 損傷作用を示さないと結論した。

## 10. 生体の機能に及ぼす影響

### ウニコナゾールP 原体の一般薬理作用

(資料10)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1989年

検 体：ウニコナゾールP 原体

純 度： % (ES体)

試験動物：ddy系雄マウス (体重 15.5~29.0g)

Wistar系雄ラット (体重 160~265g)

Hartley系雌雄モルモット (体重 170~440g)

日本在来白色種雌ウサギ (体重 1.9~2.8kg)

雑種雌雄イヌ (体重 7.0~8.0kg)

雑種雌雄ネコ (体重 2.0~3.1kg)

適用方法：経口および皮下投与試験では、コーンオイルに溶解して用いた。また、静脈内投与による試験および摘出標本、溶血作用、血液凝固についての試験ではジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、眼に対する局所麻酔作用の試験では Glycerol formal に溶解して用いた。対照群には、それぞれの溶媒を処置した。尚、in vitro の試験における検体の適用量は、反応液中の終濃度で示した。

試験項目および試験結果：

#### 1) 中枢神経系に対する作用

##### (1) 一般症状および運動量

方法；1群5匹のマウスに検体を200、500、1000および2000mg/kgの用量にて経口投与し、経時的に一般症状を観察した。また、投与直後から10分毎に10分間の運動量を投与後4時間まで運動量測定装置を用いて測定した。試験は各投与群について3回行った。

結果；200mg/kgでは投与後3~4時間に一過性の四肢位置の変化が認められたのみであった。500mg/kg以上の投与量では、さらに体姿勢の変化、歩行失調、正向反射の消失等の抑制症状が認められ、1000mg/kg以上の投与群では死亡例が観察された。500mg/kg以上で認められた症状は96~144時間後にすべて消失した(生存例)。運動量は検体投与群で投与直後に若干の増加が認められたが、その後1000mg/kg以上の投与量では抑制的作用が認められ、対照群および低用量群で認められた投与後120分以降の一時的な運動量の増加は観察されなかった。



(2) 睡眠に対する作用

方法；1群 10 匹のマウスに検体を 0.5、1、5 および 10mg/kg の用量にて経口投与し、その 10 分後にペントバルビタール Na (40mg/kg) を腹腔内投与し、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。尚、検体の 10mg/kg 投与については、催眠薬としてバルビタール Na (200mg/kg) を用いた試験を追加した。

結果；ペントバルビタール Na の睡眠作用に対しては以下の表に示すように検体投与群において用量依存的な延長作用が認められた。一方、バルビタール Na の睡眠作用に対しても同様の増強作用が認められた。このことから検体の睡眠延長作用は、肝臓における薬物代謝酵素を介する影響ではなく、中枢に対する何らかの抑制作用による可能性が示唆された。

投与量 (mg/kg)	睡眠時間 (分)	
	ペントバルビタール Na	バルビタール Na
溶媒対照	48.5	24.3
0.5	50.3	
1	79.8*	
5	114.3**	
10	189.3**	
ウニコナゾール P 原体		44.5*

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  (Student t-test)

(3) 急性脳波

方法；雌ウサギ 4 匹 (1 群 4 例) を用いて試験した。脳波は瀬川らの方法 (Segawa T. et al; 応用薬理 25, 261 (1983)) に従い、皮質運動領、皮質知覚領および海馬より単極誘導し、検査した。検体は 0.1、1、10 および 50mg/kg を静脈内投与し、各投与間隔は 35 分とした。

結果；各投与量とも大脳皮質脳波に変化は認められず、また、皮質下脳波にも異常は観察されなかった。尚、10mg/kg 以上の投与量では投与局所に沈殿物を形成し、血管の閉塞が認められた。

(4) 体温

方法；1群 2 匹の雌ウサギの直腸内 70mm にサーミスター温度計を挿入し、体温を検体投与前 3 時間から 1 時間間隔で 4 回、検体投与後 30 分、1、2、3 および 4 時間に測定した。検体は 200、500、1000 および 2000mg/kg を皮下投与した。

結果；体温に対して検体投与の影響は認められなかった。

## 2) 呼吸、循環器系に対する作用

### (1) 呼吸、血圧

方法；ペントバルビタールで麻酔した雄または雌イヌ3匹(1群1～3匹)を用い、検体を0.05、0.1、0.5、1および5mg/kgの用量にて静脈内投与した。各投与間隔は20～40分とした。血圧は大腿動脈にカニューレを挿入後、血圧用トランスデューサーにより検出し、呼吸運動は気管にカニューレを挿入後、タンブールの動きを等張性トランスデューサーで検出し、それぞれ記録した。本試験ではアセチルコリン(2.5 $\mu$ g/kg)およびノルアドレナリン(1.25 $\mu$ g/kg)の反応に対する検体の影響を調べ、また、検体による血圧変化に対するアトロピン(0.5mg/kg)の影響も調べた。

尚、5mg/kgの投与はカニューレ内に結晶析出し、投与不可能の場合が多く、1例のみ可能であった。

結果；血圧に対しては5mg/kgの投与により軽度の一過性の低下が認められた。この血圧低下はアトロピンの前投与によって影響を受けず、コリン作動性神経系を介する特異的な作用とは考えられなかった。また、検体はアセチルコリンやノルアドレナリンの血圧変化に対しても影響を示さなかった。尚、3例中1例では0.1mg/kg以上の投与量で軽度の血圧低下が観察された。

呼吸運動に対しては各投与量とも検体の影響を示さなかった。

### (2) 心電図

方法；雌ウサギ3匹(1群2～3例)を使用し、第I、第IIおよび第III誘導によりポリグラフに記録した。

検体は0.1、1、10、20および50mg/kgを耳静脈内に、各投与間隔20～40分で投与した。

結果；いずれの投与量においても、投与直後、5および30分後の心電図には変化は認められなかった。なお、10mg/kg以上の投与では投与局所に検体が析出し、沈殿物による閉塞が観察された。本試験において、20mg/kg投与の1例は、投与直後から痙攣、鳴声および呼吸不全を引き起こし、死亡した。

### (3) 摘出心房

方法；雄モルモット4匹を使用した。摘出した心房標本をマグヌス法に従い、Ringer-Locke液中に懸垂し、その収縮を等尺性トランスデューサーを介して記録した。

心房拍動数については拍動に伴う標本の動きを目視により計測した。検体の作用は $10^{-3}$ ～ $10^{-7}$ g/mlの最終濃度で検討し、さらにアセチルコリン( $5 \times 10^{-8}$

g/ml) およびアドレナリン ( $5 \times 10^{-7}$  g/ml) による収縮反応に対する検体 ( $10^{-5}$  g/ml) の影響も検討した。試験は各濃度あたり 2 例について行った。

結果；検体の  $10^{-6}$  g/ml 以下の濃度では心房拍動数に影響はなかった。 $10^{-5}$  g/ml では軽度の振幅の増加および心房拍動数の増加をきたしたが、使用した溶媒においても同様の作用が観察された。 $10^{-4}$  g/ml 以上の高濃度においては Ringer-Locke 液が白濁化し、振幅および心房拍動数の減少、不整脈の出現がみられ、その後心房の自動運動が停止した。

一方、アセチルコリンおよびアドレナリンの作用に対して検体の影響は認められなかった。

### 3) 自律神経系に対する作用

#### (1) モルモット摘出回腸

方法；モルモット (雌 3 匹) から摘出した回腸標本をマグヌス法に従い、Tyrode 液中に懸垂し、その収縮を生体変位計を介してキモレコーダーに記録した。

検体の回腸平滑筋収縮に対する作用は  $10^{-4} \sim 10^{-8}$  g/ml の最終濃度で検討し、さらにアセチルコリン ( $5 \times 10^{-8}$  g/ml)、ヒスタミン ( $10^{-7}$  g/ml)、セロトニン ( $10^{-7}$  g/ml) およびバリウム ( $10^{-4}$  g/ml) によるアゴニスト収縮反応に対する検体 ( $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  g/ml) の作用も検討した。試験は各濃度あたり 2 例について実施した。

結果；検体の  $10^{-6}$  g/ml 以下の濃度では影響しなかった。 $10^{-5}$  g/ml では一部に軽度の収縮作用を示す例が認められ、 $10^{-4}$  g/ml では弛緩作用を示した。

一方、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンおよびバリウムによる回腸収縮に対して検体  $10^{-6}$  g/ml では影響しなかったが、 $10^{-5}$  g/ml ではこれらの作用を抑制した。しかし、アゴニストによる特異性は認められなかった。

#### (2) ウサギ摘出回腸

方法；雌ウサギ 2 匹を使用し、上記モルモット摘出回腸の場合と同様の方法で試験した。

アゴニスト収縮反応に対する検体の作用は  $10^{-6}$  および  $10^{-5}$  g/ml の最終濃度で、アセチルコリン ( $10^{-7}$  g/ml)、バリウム ( $10^{-4}$  g/ml) およびアドレナリン ( $10^{-7}$  g/ml) による作用に対する影響を検討した。

試験は各濃度あたり 2 例について実施した。

結果；検体の  $10^{-6}$  g/ml 以下の濃度では回腸の自動律動に影響しなかった。 $10^{-5}$  g/ml では軽度の自動収縮抑制作用を、また  $10^{-4}$  g/ml で自動収縮抑制、停止作用を示した。

一方、アセチルコリンあるいはバリウムによる収縮促進作用に対して検体  $10^{-6}$

g/ml では影響しなかったが、 $10^{-5}$ g/ml では抑制的に作用した。アドレナリンの腸管運動抑制作用に対しては検体は影響しなかった。

### (3) 腸管輸送能

方法；試験前 12 時間絶食した雄マウスを 1 群 8 匹使用した。検体は 200、500、1000 および 2000mg/kg を皮下投与し、その 1 時間後に 10% 骨炭末懸濁液 (溶媒 0.5% アラビアゴム液) を経口投与した。動物は炭末投与後 20 分に屠殺し、腸管 (噴門部から直腸末端まで) を摘出し、腸管全長に対する炭末移動距離の比率を求めた。  
結果；検体の投与による影響は認められなかった。

### (4) 瞬膜

方法；ペントバルビタール麻酔した雄および雌ネコを 4 匹 (1 群 1 ~ 3 匹) を用いた。動物も背位に固定し、左側の瞬膜の中央部をセルフインでつまみ、糸および滑車を介して等張性トランスデューサーに連結し、レクチコーダーで瞬膜収縮を記録した。瞬膜の収縮はアドレナリン (10 または  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 大腿静脈内投与あるいは上頸神経節後線維の電気刺激 (2V、0.5msec、20Hz、2 秒間) により惹起した。  
検体は 0.1、1、5、10 および 50mg/kg を大腿静脈内投与 (各投与間隔 20 ~ 40 分) し、上記収縮反応に対する影響を検討した。  
結果；検体は 10mg/kg 以下の投与では、アドレナリンあるいは電気刺激による瞬膜の収縮に対しては影響を示さなかった。50mg/kg では投与直後に死亡した。

### (5) 摘出輸精管

方法；モルモット (雄 3 匹) から摘出した輸精管標本を用い、摘出回腸の場合と同様にマグヌス法に従ってその収縮を記録した。  
検体 ( $10^{-4}$  ~  $10^{-8}$ g/ml) を適用し、直接的な作用を調べたほか電気刺激 (50V、50msec、0.1Hz) あるいはアドレナリン ( $10^{-6}$ g/ml) による収縮反応に対する検体の影響も検討した。試験は各濃度あたり 1 ~ 2 例について実施した。  
結果；検体はいずれの適用濃度 (但し、 $10^{-4}$ g/ml 適用時には影響液が白濁) においても輸精管の筋緊張度に影響を示さなかった。  
電気刺激による収縮に対して検体は  $10^{-6}$ g/ml 以下の濃度では影響を示さなかったが、 $10^{-5}$ g/ml では電気刺激条件下の筋緊張度の低下をきたし、 $10^{-4}$ g/ml では、さらに電気刺激による収縮に抑制作用を示した。尚、この作用は対応する使用溶媒によっても観察されたが、その程度は検体の作用より小さいものであった。アドレナリンによる筋収縮に対しては、検体  $10^{-6}$ g/ml では影響を示さなかったが、 $10^{-5}$ g/ml 以上の濃度においては抑制作用を示した。

#### 4) 末梢神経系に対する作用

##### (1) 神経筋接合部

方法；雄ラット(9匹)を用い、摘出した横隔膜神経筋標本をTyrode液中に懸垂し、矩形波電気刺激[0.1Hz、0.1msec、5V(間接刺激)あるいは10V(直接刺激)]を10秒毎に交互に加え、収縮を記録した。

検体の収縮に対する作用は $10^{-4}$ ~ $10^{-8}$ g/mlの濃度で検討し、さらに、d-ツボクラリン( $2 \times 10^{-6}$ g/ml)、サクシニルコリン( $4 \times 10^{-6}$ g/ml)およびエゼリン( $2 \times 10^{-6}$ g/ml)による収縮への反応に対する検体( $10^{-5}$ g/ml)の影響についても検討した。試験は各濃度あたり2~5例実施した。

結果；検体は $10^{-5}$ ~ $10^{-8}$ g/mlの濃度で直接あるいは間接刺激による収縮高に影響を示さなかった。 $10^{-4}$ g/mlでは栄養液中に白い析出物を形成し、分離するため試験できなかった。d-ツボクラリンによる間接刺激による収縮が部分的に抑制されている時点で検体を適用してもその抑制作用に影響せず、また前処理によってもd-ツボクラリンの抑制作用に影響しなかった。同様にサクシニルコリンの作用に対して検体は影響せず、また、エゼリンの筋収縮増強作用に対しても影響しなかった。

##### (2) 局所麻酔作用

方法；雌ウサギ4匹を用い、検体の1および10%液0.2mlを点眼し、角膜反射(馬毛による角膜刺激に対する瞬目反応)に対する局所麻酔作用を1%コカインと比較検討した。試験は1試行あたり2眼について行った。

結果；コカインが角膜反射の消失を引き起こしたのに対し、検体は各濃度とも角膜反射に対して影響は示さなかった。

#### 5) 血液に対する作用

##### (1) 血液凝固作用

方法；0.05、0.1および0.5%の最終濃度になるように検体溶液0.025mlを小試験管に分取後、37℃に保温し、これにウサギより採取した血液0.975mlを加え、血液が凝固するまでの時間を測定した。試験は4匹の雌ウサギを使用し、測定は1試行あたり2回行った。

結果；いずれの濃度においても凝固時間に影響はなかった。

##### (2) 溶血作用

方法；雌ウサギ3匹を使用した。ウサギから採取し、3.8%クエン酸ナトリウム液処理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(血液の 1/10 溶添加)を行った血液から血球を分取し、生理食塩水を用いて 10% 赤血球浮遊液を作製した。

0.05、0.1、0.5 および 1% の最終濃度になるように検体溶液 (検体の DMSO 溶液を生理食塩水で希釈) 0.25ml に赤血球浮遊液 0.25ml を加え、37°C で 20 分間振盪した後遠心分離し、上清を得た。この上清 0.2ml に蒸留水 3.3ml を加え、吸光度 (550nm) を測定し、溶血性の有無を調べた。

結果 ; 検体の 0.1、0.5 および 1% 濃度における溶血率はそれぞれ 6.1 ( $p < 0.05$ )、29.2 ( $p < 0.05$ )、および 47.0% ( $p < 0.005$ ) であり、有意の差 (student's t-test) を示した。しかし、この溶血性についてはラット慢性毒性試験の結果では溶血を示唆するような所見はなく、高濃度の検体による in vitro のみの作用と思われた。

以上の結果より、ウニコナゾール P 原体は哺乳動物に対し、運動抑制作用、睡眠増強作用、非特異的な平滑筋抑制作用ならびに in vitro での溶血作用を有する化合物であると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ウニコナゾールP原体 生体機能への影響に関する試験

	試験項目	動物種 (例数/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢 神経系	一般症状・ 運動量	マウス ♂5匹/群	経口	200,500,1000, 2000	200 mg/kg : 一過性の四肢位置の変化 500 mg/kg : 体姿勢・四肢位置の変化、歩行失調、正向反射の消失 ≥1000 mg/kg : 死亡、運動量の増加/抑制、体姿勢・四肢位置の変化、歩行失調、正向反射の消失
	睡眠	マウス ♂10匹/群	経口	0.5,1,5,10	≥1mg/kg : 睡眠延長作用
	急性脳波	ウサギ ♀4匹/群	静脈内	0.1,1,10,50	影響なし
	体温	ウサギ ♀2匹/群	皮下	200,500,1000, 2000	影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸・血圧	イヌ ♀3匹 (1~3例/群)	静脈内	0.05,0.1,0.5,1, 5	≥0.1 mg/kg : 軽度の血圧低下 (1例) 5 mg/kg : 一過性の血圧低下
	心電図	ウサギ ♀3匹 (2~3例/群)	静脈内	0.1,1,10,20,50	影響なし
	摘出心房	モルモット ♂4匹 (2例/群)	in vitro	10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/ml	≥10 <sup>-4</sup> g/ml : 振幅・心房拍動数増加、不整脈、心房の自動運動停止 (Ringer Locke 液白濁化)
自律 神経系	摘出回腸	モルモット ♀3匹 (2例/群)	in vitro	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/ml	10 <sup>-5</sup> g/ml : 軽度の収縮作用、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及びバリウムによる回腸収縮に対する抑制作用 10 <sup>-4</sup> g/ml : 弛緩作用
		ウサギ ♀2匹 (2例/群)	in vitro	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/ml	10 <sup>-5</sup> g/ml : 軽度の自動収縮抑制作用、アセチルコリンまたはバリウムによる収縮抑制作用 10 <sup>-4</sup> g/ml : 自動収縮抑制作用、停止作用
	腸管輸送能	マウス ♂8匹/群	皮下	200,500,1000, 2000	影響なし
	瞬膜	ネコ ♀4匹 (1~3例/群)	静脈内	0.1,1,5,10,50	影響なし (50mg/kg : 投与直後に死亡)
	摘出輸精管	モルモット ♂3匹 (1~2例/群)	in vitro	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/ml	10 <sup>-5</sup> g/ml : 電気刺激条件下の筋緊張度低下、アドレナリンによる筋収縮に対する抑制 10 <sup>-4</sup> g/ml : 電気刺激による収縮の抑制、アドレナリンによる筋収縮に対する抑制
末梢 神経系	神経筋接合部	ラット ♂9匹 (2~5例/群)	in vitro	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> g/ml	影響なし
	局所麻酔作用	ウサギ ♀4匹	点眼	1,10 % 液を 0.2mL	影響なし
血液	血液凝固作用	ウサギ ♀4匹	in vitro	0.05,0.1,0.5 %	影響なし
	溶血作用	ウサギ ♀3匹	in vitro	0.05,0.1,0.5,1 %	≥0.1% : 溶血作用

2. 原体混在物及び代謝物

2-1 原体混在物

(1) 急性毒性

①ウニコナゾールP 原体中の不純物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

検 体：

純 度： %

試験動物：ICR系マウス（7週齢、体重；雄24.3～31.2g、雌；18.8～24.2g）、  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し、3、10、30、100、200mg/mLの投与液を調製し、  
20時間絶食させた動物に10mL/kgの割合で1回経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間目および以後毎日1回観察し、  
投与直前、投与後7および14日目に体重を測定した。観察期間終了後、全動物を肉  
眼的に剖検した

試験結果：

動物種	ICR系マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、30、100、300、1000、2000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	開始；♂♀共 30分後 消失；♂♀共 1日後
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：30
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：2000

中毒症状としては、自発運動減少、失調性歩行、四肢麻痺、正向反射消失および呼吸不規則を認めた。体重は2000mg/kg群雌の14日目に体重および体重増加の低値が認められた。剖検所見では被験物質投与による影響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住友化学株式会社にある。

(2) 変異原性

①ウニコナゾールP原体混在物 の細菌を用いた復帰変異試験

(資料混2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検 体：

純 度： %

試験方法：ネズミチフス菌の5株 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537およびTA1538) および大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下でプレインキュベーション法を用いて試験した。溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

[投与量設定根拠] 濃度設定試験を5000、1500、500、150、50および15  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の濃度で行った。S9mix存在下、非存在下とも1500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で致死作用が認められ、また、S9mix非存在下では1500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で、S9mix存在下では5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の濃度で検体の析出が認められた。

以上の結果から、本試験における最高処理濃度をS9mix存在下、非存在下ともに1500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  とし、以下750、375、188、94および47  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の濃度を設定した。

試験結果：試験結果を次頁の表に示す。

S9mix存在下、非存在下ともに、いずれの試験菌株においても750  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で致死作用が認められた。しかし、検体処理群の復帰変異コロニー数は溶媒対照値の2倍を越え、濃度依存的に増加することはなかった。

一方、S9mix存在下および非存在下の各菌に対するそれぞれの陽性対照化合物では、明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、  
論した。

は本試験条件下で変異原性は有しないと結

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

化合物 処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9mix	復帰変異コロニー数/プレート <sup>a)</sup>					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	86	11	20	26	9	15
47	—	98	15	22	24	7	10
94	—	89	14	18	22	8	15
188	—	107	8	21	20	7	10
375	—	102	6	21	24	8	10
750	—	63*	10*	13*	11*	4*	5*
1500	—	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>13*</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>
陽性対照 <sup>c)</sup>	—	311	315	489	323	1804	700
溶媒対照 <sup>b)</sup>	+	83	14	31	33	28	34
47	+	83	14	30	36	23	35
94	+	89	13	37	37	24	28
188	+	104	11	38	41	21	32
375	+	71	11	33	38	18	32
750	+	60*	7*	23*	37*	14*	18*
1500	+	<u>T</u>	<u>T</u>	19*	24*	<u>T</u>	<u>T</u>
陽性対照 <sup>d)</sup>	+	919	283	998	522	257	213

a) : 数字は2枚のプレートの平均値を示す。

b) : ジメチルスルホキシド

c) : TA100 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.01  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1535 ; アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 WP2 *uvrA* ; *N*-エチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA98 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1537 ; 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1538 ; 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 d) : TA100 ; ペンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1535 ; 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 WP2 *uvrA* ; 2-アミノアントラセン 20  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA98 ; ペンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1537 ; ペンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1538 ; ペンゾ (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

\* : 検体による致死作用が認められた。

アンダーライン : 検体の析出が認められた。

T: 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可。

2-2 代謝物

(1) 急性毒性

①ウニコナゾールPの代謝物のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 代1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年[GLP対応]

検体：ウニコナゾールPの代謝物

純度： %以上

試験動物：ICR系マウス（6週齢、体重；雄 26.7～31.4g、雌；19.9～23.9g）、  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し、10、30、100および500mg/mLの割合で投与液を調製し、約20時間絶食させた動物に10mL/mgの割合で1回経口投与した。対照群にはコーンオイルのみ10mL/kgの割合で投与した。

試験項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以後毎日観察し、体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。観察期間終了後に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、100、300、1000、5000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	開始；♂：10分後、♀：30分後 消失；♂♀共：1日後
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀：100
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：5000

中毒症状として、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則を認めた。  
体重および肉眼的病理検査においては検体投与の影響を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) 変異原性

①ウニコナゾールPの代謝物の細菌を用いた復帰変異試験

(資料代2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP代謝物

純度： %以上

試験方法：ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537およびTA1538) および大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下でプレインキュベーション法を用いて試験した。溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

[投与量設定根拠]

試験結果：試験結果を次頁に示す。

S9mix存在下および非存在下とも検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を越えて濃度依存的に増加することはなかった。

一方、S9mix存在下および非存在下の各菌に対するそれぞれの陽性対照化合物では、明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下では、ウニコナゾールPの代謝物であるには変異原性はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

化合物 処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9mix	復帰変異コロニー数/プレート <sup>a)</sup>					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	105	14	20	34	13	26
50	—	132	16	25	44	9	29
100	—	119	11	13	32	8	17
200	—	<u>122</u>	<u>14</u>	<u>16</u>	<u>23</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
500	—	<u>79</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>35</u>	<u>7</u>	<u>15</u>
1000	—	<u>99</u>	<u>13</u>	<u>19</u>	<u>29</u>	<u>11</u>	<u>15</u>
2000	—	<u>82</u>	<u>11</u>	<u>15</u>	<u>30</u>	<u>7</u>	<u>18</u>
陽性対照 <sup>c)</sup>	—	317	401	243	328	1920	575
溶媒対照 <sup>b)</sup>	+	105	14	22	49	29	43
50	+	105	12	23	48	27	47
100	+	115	14	25	52	19	37
200	+	121	11	22	55	19	33
500	+	85	15	25	55	18	19
1000	+	<u>99</u>	<u>9</u>	<u>20</u>	<u>41</u>	<u>15</u>	<u>23</u>
2000	+	<u>93</u>	<u>8</u>	<u>27</u>	<u>41</u>	<u>11</u>	<u>14</u>
陽性対照 <sup>d)</sup>	+	948	251	602	777	250	274

a) : 数字は2枚のプレートの平均値を示す。

b) : ジメチルスルホキシド

c) : TA100 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.01  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1535 ; アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 WP2 $uvrA$  ; *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N'*-ニトロソグ<sup>\*</sup> アニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA98 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>\*</sup> 0.1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1537 ; 9-アミリアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1538 ; 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 d) : TA100 ; ベンゾ<sup>\*</sup> (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1535 ; 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 WP2 $uvrA$  ; 2-アミノアントラセン 20  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA98 ; ベンゾ<sup>\*</sup> (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1537 ; ベンゾ<sup>\*</sup> (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 TA1538 ; ベンゾ<sup>\*</sup> (a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

アンダーライン : 検体の析出が認められた。

②ウニコナゾールPの代謝物COOH-Eのチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）

を用いた *in vitro* 染色体異常試験

（資料 代2-2）

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検体：

純度： %

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞（CHL）を用い、直接法（24時間および48時間処理）および代謝活性化法（ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系（S9mix）の存在下および非存在下）で検体を処理した後、染色体標本を作製し顕微鏡下で観察した。濃度あたり2枚のプレートを用い、プレートあたり100個の分裂中期像を観察した。検体はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解して用いた。

[濃度設定根拠]

試験結果：結果を次頁の表に記載した。

直接法において染色体構造異常の出現頻度に濃度依存的な上昇がみられた。最高濃度（24時間処理の1700 $\mu$ g/mlおよび48時間処理の1600 $\mu$ g/ml）では、検体の影響により観察に適した分裂中期像は認められなかった。陽性対照群では染色体異常の出現頻度に顕著な上昇が認められた。

代謝活性化法では、S9mix非存在下で染色体構造異常の出現頻度にわずかながら増加する傾向が認められた。陽性対照群ではS9mix存在下で染色体異常の出現頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で はチャイニーズハムスター肺線維芽細胞に対し、染色体異常を誘発すると判定した。

S 9 m i x	処 理 時 間 (h)	標 本 作 製 時 間 (h)	被 験 物 質	濃 度 ( $\mu$ g/ml)	観 察 細 胞 数	構 造 異 常							倍 数 体 細 胞 (%)	評 価 <sup>a)</sup>	
						各異常を持った細胞数					異常細胞 (%)				
						ギ ャ ッ プ	染 色 分 体 型		染 色 体 型		そ の 他	ギ ャ ッ プ を 含 む			ギ ャ ッ プ を 除 く
							切 断	交 換	切 断	交 換					
-	24	24	溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	200	0	0	3	0	1	0	2.0	2.0	0.0	-
				213	200	1	1	4	0	0	0	3.0	2.5	0.0	-
				425	200	4	8	6	1	0	0	9.0	7.0	0.0	±
				850	200	20	28	20	0	1	0	28.5	23.5	0.5	+
				1700	- <sup>c)</sup>										
			陽性対照 (MNNG)	0.5	200	21	48	128	0	1	1	70.5	69.5	0.5	+
-	48	48	溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	200	0	1	0	0	1	0	1.0	1.0	0.0	-
				200	200	1	4	3	1	2	0	5.5	5.0	0.0	±
				400	200	3	7	3	0	0	0	6.0	5.0	0.0	±
				800	200	17	20	21	2	2	0	22.0	19.5	0.0	+
				1600	- <sup>c)</sup>										
			陽性対照 (MNNG)	0.5	200	23	56	114	1	6	8	67.0	66.5	0.5	+
-	6	24	溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	1.0	-
				580	200	2	2	2	0	0	0	3.0	2.0	0.0	-
				1160	200	3	7	5	0	1	0	7.5	6.0	0.0	±
				2320	200	7	10	7	1	1	0	9.5	9.0	0.5	±
				陽性対照 (B[a]P)	30	200	3	2	3	0	0	0	4.0	2.5	0.5
+	6	24	溶媒対照 <sup>b)</sup> (DMSO)	0	200	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	0.5	-
				580	200	2	0	2	0	0	0	2.0	1.0	0.5	-
				1160	200	2	2	2	0	0	0	3.0	2.0	0.5	-
				2320	200	1	3	4	0	1	0	3.0	3.0	1.0	-
				陽性対照 (B[a]P)	30	200	5	20	64	2	3	0	37.0	36.0	1.0

DMSO : ジメチルスルホキシド, MNNG : *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン, B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

a) 陰性 (-) ; 5%未満, 疑陽性 (±) ; 5%以上 10%未満, 陽性 (+) ; 10%以上.

b) 試験系中の濃度は 0.5%.

c) 分裂中期像が観察できなかった.

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### ①ロミカ粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年（GLP対応）

検 体：ロミカ粒剤

組 成：ウニコナゾールP原体(ES体) %

残量

100%

試験動物：SD系ラット（7週齢、体重；雄 206～230g、雌；149～168g）、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を粉碎後、蒸留水に懸濁させ、125あるいは、250mg/mLの投与液を調製し、20時間絶食させた動物に20mL/kg（検体 2500、5000mg/kgに相当）の割合で1回経口投与した。対照群は無処置とした。

試験項目：症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後7および14日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：5000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：5000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

体重変化、剖検所見でも検体投与の影響を認めなかった。



②ロミカ粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年（GLP対応）

検 体：ロミカ粒剤

組 成：ウニコナゾールP原体(ES体) %

残量

100%

試験動物：ICR系マウス(6週齢、体重；雄 27.1～30.8g、雌；20.7～23.1g)、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を粉碎後、蒸留水に懸濁させ、125あるいは、250mg/mLの投与液を調製し、20時間絶食させた動物に20mL/kg(検体2500、5000mg/kgに相当)の割合で1回経口投与した。対照群は無処置とした。

試験項目：症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後7および14日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：5000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：5000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

体重変化、剖検所見でも検体投与の影響を認めなかった。

③ロミカ粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年（GLP対応）

検 体：ロミカ粒剤

組 成：ウニコナゾールP原体(ES体) %

残量

100%

試験動物：SD系ラット(7週齢、体重；雄 245~268g、雌；175~191g)、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を粉碎後、蒸留水に懸濁させ、250mg/mLの液を調製し、剪毛した動物の背部約30cm<sup>2</sup>に8mL/kg(検体2000mg/kgに相当)の割合で塗布した後、サージカルテープで閉塞した。塗布24時間後、サージカルテープを取り除き、塗布面に付着した検体を清拭した。

対照群は、検体塗布を除いて同様の処置をした。

試験項目：症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後7および14日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：2000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：2000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

体重変化、剖検所見でも検体投与の影響を認めなかった。

また、投与部位の皮膚にも異常はなかった。

④スミセブン P 液剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製 1 - 4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989 年 (G L P 対応)

検 体：スミセブン P 液剤

組 成：ウニコナゾール P 原体(E S 体) %

残量

100%

試験動物：SD系ラット(7週齢、体重；雄 214~237 g、雌；150~174 g)、1群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体をそのまま 2.5 および 5.0mL/kg(2500、5000mg/kg)の割合で 20 時間絶食させた動物に 1 回経口投与した。対照群は無処置とした。

試験項目：症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後 7 および 14 日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：5000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：5000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

雌 5000mg/kg 群の平均体重増加量が投与後 7 日目に対照群より有意に高値を示したが、剖検においては検体投与の影響を認めなかった。

その他の投与群の体重変化、剖検所見には異常を認めなかった。

⑤スミセブン P 液剤の Maus における急性経口毒性試験

(資料 製 1 - 5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989 年 (GLP 対応)

検 体：スミセブン P 液剤

組 成：ウニコナゾール P 原体 (ES 体) %

残量

100%

試験動物：ICR 系 Maus (6 週齢、体重；雄 27.6~31.9 g、雌；20.5~23.7 g)、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体をそのまま 2.5 および 5.0 mL/kg (2500、5000 mg/kg) の割合で 20 時間絶食させた動物に 1 回経口投与した。対照群は無処置とした。

試験項目：症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後 7 および 14 日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：5000
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀共：5000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

雄 5000 mg/kg 群の平均体重増加量が投与後 7 および 14 日目に対照群より有意に低値を示したが、雌では検体投与の影響を認めなかった。

剖検所見では検体投与の影響を認めなかった。

⑥スミセブン P 液剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 1 - 6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989 年 (GLP 対応)

検 体：スミセブン P 液剤

組 成：ウニコナゾール P 原体 (E S 体) %

残量

100%

試験動物：SD 系ラット (7 週齢、体重；雄 255~271 g、雌；174~210 g)、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：剪毛した動物の背部約 30cm<sup>2</sup> に検体をそのまま 2 mL/kg (2000mg/kg に相当) の割合で塗布した後、サージカルテープで閉塞した。塗布 24 時間後、サージカルテープを取り除き、塗布面に付着した検体を清拭した。

対照群は、検体塗布を除いて同様の処置をした。

試験項目：症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以降毎日観察した。

体重測定は、投与直前、投与後 7 および 14 日目に行った。

観察期間終了時に生存していた全ての動物を肉眼的に剖検した

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀共：0、2000
LD50 (mg/kg)	♂♀共：>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共：2000
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀共：2000

雌雄とも中毒症状の発現および死亡例を認めなかった。

体重および剖検においては検体投与の影響を認めなかった。

また、投与部位の皮膚にも異常はなかった。

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

①ロミカ粒剤のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験

(資料 製2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 (GLP対応)

検 体：ロミカ粒剤

組 成：ウニコナゾールP原体 (E S体) %

残量

100%

試験動物：New Zealand White系ウサギ (体重；2.54~2.72kg)、1群雌雄各3匹

[眼に対する刺激性試験]

試験方法：粉碎した検体0.1gをウサギの一方の眼に適用し、洗浄処置は行わず、他眼は対照とした。

観 察：適用1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性反応の評価はDraizeの判定基準に従い、刺激作用強度の分類はKay & Calandraの判定基準に従って行った。

試験結果：観察した刺激性反応の評点は以下のとおりであった。

項目	適用後の経過時間				
	1時間	24時間	48時間	72時間	
角 膜	0	5.0	2.5	0	
虹 彩	4.2	0.8	0	0	
結膜	潮紅	2.0*	2.0*	1.33*	0*
	浮腫	2.0*	2.0*	0.33*	0*
	眼脂	0*	1.3*	0*	0*
合 計	8.2	11.1	4.2	0	

(表中の数字は6匹の平均値で示した)

\*：個体別値から計算した値である (申請者注)。

検体適用1時間後、全例に強さ1の結膜潮紅および結膜浮腫を、5例に強さ1の虹彩充血を認めた。24時間後、虹彩充血は4例消失したが、結膜潮紅および結膜浮腫は変わらず、新たに強さ1広さ1の角膜混濁を全例に、強さ1の眼脂分泌を4例に認めた。48時間後には、4例に強さ1の結膜潮紅、内3例に強さ1、広さ1の角膜混濁、1例に強さ1の結膜浮腫を認めたが、72時間後には全て消失した。

以上の結果から、ロミカ粒剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性ありと判定した。

[皮膚に対する刺激性試験]

試験方法：剪毛したウサギの背部皮膚を二分し、一方には創傷をつけた。この正常および創傷部位各々に検体0.5gを生理食塩液で湿らせたリント布(2.5×2.5cm)上に展延して貼付し、サージカルテープで閉塞適用した。適用4時間後、リント布を取り除き、皮膚に付着した検体を清拭した。

観察：適用4.5、24、48および72時間後にDraizeの判定基準に従って紅斑、浮腫を点数化して記録した。刺激性の評価は、この点数を基に一次刺激率を求めて行った。

試験結果：検体の適用により正常および創傷部位いずれにも紅斑、浮腫等の刺激性反応は認められなかった。一次刺激率は0.00であった。

項目	適用後の経過時間			
	4.5時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

以上の結果より、ロミカ粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

②スミセブンP液剤のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験

(資料 製2-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年 (GLP対応)

検 体：スミセブンP液剤

組 成：ウニコナゾールP原体 (E S体) %

残量

100%

試験動物：New Zealand White系ウサギ (体重；2.54~2.93kg)、1群雌雄各3匹

[眼に対する刺激性試験]

試験方法：検体0.1mLをウサギの一方の眼に適用し、他眼は対照とした。

観 察：適用1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性反応の評価はDraizeの判定基準に従い、刺激性の評価はKay & Calandraの判定基準に従って行った。

試験結果：観察した刺激性反応の評点は以下のとおりであった。

項目	適用後の経過時間				
	1時間	24時間	48時間	72時間	
角 膜	0	0	0	0	
虹 彩	0.8	0	0	0	
結膜	潮紅	1.66*	1.33*	0*	0*
	浮腫	1.66*	1.33*	0*	0*
合 計	4.1	2.7	0	0	

(表中の数字は6匹の平均値で示した)

\*：個体別値から計算した値である (申請者注)。

1時間後に6例中5例に強さ1の結膜潮紅および結膜浮腫を、1例に強さ1の虹彩充血を認めた。24時間後、虹彩充血は消失し、結膜の局所反応も一部消失、48時間後には全て消失した。

以上の結果より、スミセブンP液剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性ありと判定した。



[皮膚に対する刺激性試験]

試験方法：剪毛したウサギの背部皮膚を二分し、一方には創傷をつけた。この正常および創傷部位各々に検体0.5mLをリント布(2.5×2.5cm)上に展延して貼付し、サージカルテープで閉塞適用した。適用4時間後、リント布を取り除き、皮膚に付着した検体を清拭した。

観察：適用4.5、24、48および72時間後にDraizeの判定基準に従って皮膚反応を点数化して記録した。刺激性の評価は48時間までの点数化を基に一次刺激率を求めて評価した。

試験結果：検体の適用により正常および創傷部位いずれにも紅斑、浮腫等の刺激性反応は認められなかった。一次刺激率は0.00であった。

項目	適用後の経過時間			
	4.5時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

以上の結果より、スミセブンP液剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

(3) 皮膚感作性

①ロミカ粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1985年 (GLP対応)

検 体：ロミカ粒剤

組 成：ウニコナゾールP 原体 (E S 体) %

残量

100%

試験動物：Hartley系雄モルモット (体重；289~372g)、1群10匹

試験方法：[Buehler法]

感作；モルモットの腹側部を剪毛し、検体感作群では蒸留水にて湿らせたリント布 (1.5×1.5inch) 上に検体0.5gを展延させたものを、DNCB感作群ではDNCBの1.0%アセトン溶液の0.5mLをリント布に含ませたものを貼付し、サージカルテープで6時間閉塞した。

適用は週1回の割合で合計3回行った。

別に設けた検体対照群およびDNCB対照群に対しては感作処置は行わなかった。

惹起；最終感作の2週間後に感作と同様の方法で行った。

各対照群に対しても感作と同様の方法で検体およびDNCBの0.5%アセトン溶液を貼付した。

観察；惹起24および48時間後に局所反応の強さを紅斑と浮腫に分け、Draizeの判定基準に従って採点した。

試験結果；観察した皮膚感作性反応は以下の表の通りである。

群	ロミカ粒剤								DNCB							
	感作				非感作				感作				非感作			
惹起後の時間	24		48		24		48		24		48		24		48	
局所反応 <sup>a)</sup>	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S
反応の程度 <sup>b)</sup>	0	10 <sup>c)</sup>	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	10	10	10	10
	1	0	0	0	0	0	0	0	3	5	8	7	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	7	5	2	3	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性率	0/10		0/10		0/10		0/10		10/10		10/10		0/10		0/10	

a)：E；紅斑、S；浮腫

b)：0；変化なし、1；軽度な反応 (境界不明瞭)、2；中等度な反応 (境界明瞭)、3；強度な反応

c)：数字はそれぞれの反応を示した動物数を示す。

検体感作群、検体対照群およびDNCB対照群において何ら皮膚反応は認めなかった。  
一方、陽性対照のDNCB感作群では全例において軽度乃至中等度の紅斑および浮腫を認めた。

以上の結果から、ロミカ粒剤はBuehler法において皮膚感作性なしと判定した。

②スミセブnP液剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製3-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1985年 (GLP対応)

検 体：スミセブnP液剤

組 成：ウニコナゾールP原体 (E S 体) %

残量

100%

試験動物：Hartley系雄モルモット (体重；289~372 g)、1群10匹

試験方法：[Maximization法]

[投与量設定根拠] 予備試験において、検体の0.1、0.5、1.0および5.0%水溶液をモルモットの皮下に注射したところ、1.0%以下で僅かな紅斑を、また5.0%で明らかな紅斑および僅かな浮腫を認めた。従って、皮内感作における検体濃度は1.0%とした。また、検体の原液を塗布しても局所反応を認めなかったため、経皮感作および惹起時において検体の原液を適用した。なお、経皮感作にあたってはラウリル硫酸ナトリウムの10%ワセリン軟膏で前処理し、軽度の炎症を生ぜしめた。

感作；皮内感作 モルモットの肩甲骨上の剪毛した皮膚(2×4 cm)の正中線をはさんだ両側各3箇所を適用部位とし、以下の検体を1箇所当たり0.05mLずつ皮内注射した。

上 部；蒸留水とFreund's complete Adjuvant (以下FCAと略す)との等量乳化液

中間部；検体の1.0%水溶液またはDNCB (2,4-ジニトロクロロベンゼン)の0.05%エーソル溶液

下 部；検体の2.0%水溶液とFCAとの等量乳化液またはDNCBの0.1%FCA溶液と蒸留水との等量乳化液

経皮感作 皮内感作の6日後、ラウリル硫酸ナトリウムの10%ワセリン軟膏0.2gを肩甲骨上の皮膚(2×4 cm)に適用し、その翌日に検体0.4mLまたはDNCBの0.5%エーソル溶液0.4mLをリント布を用いて貼付、48時間閉塞した。

別に検体およびDNCB非感作群を設け、検体あるいはDNCBを除いて同様の処置を行った。で前処理し、軽度の炎症を生ぜしめた。

では蒸留水にて湿らせたリント布(1.5×

1.5 inch)上に検体0.5gを展延させたものを、DNCB感作群ではDNCBの1.0%アセトン溶液の0.5mLをリント布に含ませたものを貼付し、サージカルテープで6時間閉塞した。

適用は週1回の割合で合計3回行った。

別に設けた検体対照群およびDNCB対照群に対しては感作処置は行わなかった。

惹起；最終感作の2週間後に、モルモットの腹側部を剪毛し、検体0.2mLまたはDNCBの0.5% ジェソール溶液0.2mLをリント布を用いて貼付、24時間閉塞した。非感作群の動物に対しても同様の処置を行った。

観察；適用24および48時間後に貼付部位の皮膚反応（紅斑、浮腫）を観察した。評価はMagnussonらの判定基準に従った。体重は初回感作および誘発時の2回測定した。

試験結果：観察した皮膚感作性反応は以下の表の通りである。

群	スミセブンP液剤								DNCB							
	感作				非感作				感作				非感作			
惹起後の時間	24		48		24		48		24		48		24		48	
局所反応 <sup>a)</sup>	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S
反応の 程度 <sup>b)</sup>	0	20 <sup>c)</sup>	20	20	20	20	20	20	0	0	0	0	10	10	10	10
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	7	6	4	7	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	0	0	0
陽性率	0/20		0/20		0/20		0/20		10/10		10/10		0/10		0/10	

a) : E ; 紅斑、S ; 浮腫

b) : 0 ; 変化なし、1 ; 軽度な反応（境界不明瞭）、2 ; 中等度な反応（境界明瞭）、3 ; 強度な反応

c) : 数字はそれぞれの反応を示した動物数を示す。

検体感作群、検体対照群およびDNCB対照群において何ら皮膚反応は認めなかった。

一方、陽性対照のDNCB感作群では全例において軽度から強度にわたる紅斑および浮腫を認めた。

以上の結果から、スミセブンP液剤はMaximization法において皮膚感作性なしと判定した。

## IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝・分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 (動物) [吸収・排泄・ 組織分布]	供試動 植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄・ 組織分布]	ラット	経口投与	(E)-(S)体・トリアゾ ール環標識体： ① 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 200mg/kg ② 非環標識体 1mg/kg/ 日で14日間投与後 標識体1回投与 1mg/kg	<p>・投与した<sup>14</sup>C-カコリザ-<sup>14</sup>C-(S)体は速やかに糞尿中に排泄された (雄：糞 40.9～59.3%、尿 40.3～59.2%、雌：糞 33.7～44.2%、尿 55.6～66.5%)。呼吸中への排泄は0.1%以下の非常に微量であっ た。</p> <p>・組織中<sup>14</sup>C濃度は投与後1～8時間で最高値に達し、副腎、肝臓、 脂肪および腎臓で比較的高い値を示したが、これらは5～11時間 の半減期で減少した。血液、腎臓および肝臓中には親化合物、CH <sub>2</sub>OH-E、COOH-Eおよびトリアゾールが検出された。</p> <p>・投与7日目における組織残留量は全群とも全般に低い値を示した。 比較的高値を示したのは、体毛付き皮膚であり低用量および高用 量群でそれぞれ0.002～0.005ppmおよび0.7～1.8ppmであった。 この<sup>14</sup>Cの殆どは体毛中のトリアゾールと同定された。組織残留量には 顕著な性差は認められなかった。</p> <p>・主要代謝物はCOOH-E(51.6%～65.2%)、CH<sub>2</sub>OH-E(5.1%～13.8%)お よびトリアゾール(3.1%～14.5%)であった。雄においてトリアゾールの生成 量が多かった。他の代謝物は3%以下であった。</p> <p>・主要代謝反応は、4-メチル基の酸化であった。他にフェニル基4 位の酸化、COOH-Eおよびトリアゾールの生成が認められた。</p> <p>・連続投与による排泄パターン、組織残留量および代謝反応に有意 な変化は認められなかった。</p>	住友化学 (1987)	214
I-2	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄・ 組織分布]	ラット	経口投与	(E)-(R)体・トリアゾ ール環標識体： 1回投与 1mg/kg	<p>・投与した<sup>14</sup>C-カコリザ-<sup>14</sup>C-(R)体は速やかに糞尿中に排泄された (雄：糞 77.4%、尿 22.6%、雌：糞 53.9%、尿 45.6%)。</p> <p>・組織中<sup>14</sup>C濃度は投与後1～8時間で最高値に達し、肝臓、脂肪、 腎臓および副腎で比較的高い値を示したが、これらはその後速や かに減少した。血液、腎臓および肝臓中には親化合物、CH<sub>2</sub>OH-E、 COOH-E、トリアゾールおよびCOOH-Eが検出された。</p> <p>・投与7日目における組織残留量は全群とも全般に低い値を示した。 比較的高値を示したのは、体毛付き皮膚であり、0.003ppm～0.00 5ppmであった。組織残留量には顕著な性差は認められなかった。 ・主要代謝物はCOOH-E(35.8%～58.6%)、CH<sub>2</sub>OH-E(12.9%～26.1%)、 CH<sub>2</sub>OH-Eのグルクロン酸抱合体(0.4%～5.7%)およびトリアゾール(5.0% ～6.8%)であった。他の代謝物は3%以下であった。</p> <p>・主要代謝反応は、4-メチル基の酸化であった。他にフェニル基4 位の酸化、COOH-Eおよびトリアゾールの生成が認められた。</p>	住友化学 (1989)	225

資料No.	試験の種類 (動物) [吸収・排泄・ 組織分布]	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
1-3	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄・ 組織分布]	ラット	経口投与	(Z)-(S)体・トリアゾ ール環標識体： 1回投与 1mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与した<sup>14</sup>C-ウロギン(7)-(S)体は速やかに糞尿中に排泄された(雄：糞78.8%、尿21.3%、雌：糞34.9%、尿65.6%)。</li> <li>・投与7日目における組織残留量は全群とも全般に低い値を示し、0.01ppm以下であった。</li> <li>・主要代謝物はCOOH-Z(40.8%~55.1%)、CH<sub>2</sub>OH-Z(9.3%~21.5%)およびCH<sub>2</sub>OH-Zの硫酸抱合体(1.3%~14.3%)であった。他の代謝物は1%以下であった。</li> <li>・主要代謝反応は、4-メチル基の酸化であった。他にフェニル基4位の酸化、CC酸およびトリゾールの生成が認められた。</li> </ul>	住友化学 (1989)	235
1-4	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口投与	(E)-(S)体および(E)-(R)体・トリアゾール環標識体： 1回投与 1mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与した<sup>14</sup>C-ウロギン(7)は速やかに尿および胆汁中に排泄された(尿10.7%~26.3%、胆汁60.6%~80.3%)。胆汁中の<sup>14</sup>C排泄量は両異性体とも雄の方が雌より、また(E)-(R)体の方が(E)-(S)体より多かった。</li> <li>・胆汁中の主要代謝物はCH<sub>2</sub>OH-Eのグルクロン酸抱合体であり、尿中の主要代謝物はCOOH-Eおよびトリゾールであった。</li> <li>・(E)-(S)体の経口吸収率は86.9%以上、(E)-(R)体の経口吸収率は84.6%以上と算出された。</li> </ul>	住友化学 (1989)	242
1-5	代謝・分解 (動物) [組織分布]	ラット	経口投与	(E)-(S)体および(E)-(R)体・トリアゾール環標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 200mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・注入した胆汁中代謝物は速やかに吸収され、尿および胆汁中に排泄された(尿8.9%~26.7%、胆汁54.7%~76.3%)。</li> <li>・胆汁中の主要代謝物はCH<sub>2</sub>OH-Eのグルクロン酸抱合体であり、尿中の主要代謝物はCOOH-Eおよびトリゾールであった。</li> <li>・注入した胆汁中の代謝物の55%以上が再び胆汁中に排泄され、腸肝循環が認められた。</li> <li>・低用量群の組織中<sup>14</sup>C濃度は、体毛以外は投与後2~4時間で最高値に達し、副腎(4.175ppm~5.443ppm)、脂肪(0.702ppm~1.272ppm)、肝臓(2.191ppm~2.479ppm)および肺(0.611ppm~1.494ppm)で比較的高い値を示したが、これらは4.9~12.5時間の半減期で減少した。</li> <li>・高用量群の組織中<sup>14</sup>C濃度は、ほとんどの組織において投与後24時間で最高値に達し、副腎(107.0ppm~235.4ppm)、脂肪(660.5ppm~945.7ppm)、肝臓(279.0ppm~364.5ppm)および甲状腺(197.9ppm~229.2ppm)で比較的高い値を示したが、これらは4.6~12.7時間の半減期で減少した。副腎では雄の方が高値であったが、甲状腺では雌の方が高値であった。</li> </ul>	住友化学 (1994)	248

資料 No.	試験の種類 (植物)	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-1	代謝・分解 (植物)	イネ	田面水処理  水耕栽培	フェニル標識体 ( $\beta$ - $^{14}C$ )体、( $\beta$ - $^{14}C$ )体 ( $\alpha$ - $^{14}C$ )体、( $\alpha$ - $^{14}C$ )体 トリアゾール標識体 ( $\beta$ - $^{14}C$ )体、( $\beta$ - $^{14}C$ )体 出穂1週間前のイネに1 回処理(200mg/a)を行い、 処理後9週間目まで収穫 フェニル標識体 ( $\beta$ - $^{14}C$ )体、( $\beta$ - $^{14}C$ )体 ( $\alpha$ - $^{14}C$ )体、( $\alpha$ - $^{14}C$ )体 トリアゾール標識体 ( $\beta$ - $^{14}C$ )体、( $\beta$ - $^{14}C$ )体 出穂1週間前のイネを水耕 液(40 $\mu$ g/500ml)に移植 し、処理後3週間目に収穫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・収穫時のイネに取り込まれた<math>^{14}C</math>濃度(平均)は地上部、根および穂でそれぞれ約30、10および10ppbであった。</li> <li>・また、白米、籾殻および米糠中の<math>^{14}C</math>濃度(平均)はそれぞれ約10、30および15ppbであった。</li> <li>・<math>E</math>体もしくは<math>Z</math>体を取り込んだりませた稲藁中の<math>^{14}C</math>を分析した結果、その大部分は未変化体であった。</li> <li>・代謝物として水酸基の酸化されたケトン体(7KE、7KZ)、フェニル基が水酸化されたフェノール体(Phenyl-OH-E、Phenyl-OH-Z)、メチル基が酸化されたアルコール体(CH<sub>3</sub>OH-E、CH<sub>3</sub>OH-Z)およびカルボン酸体(COOH-E、COOH-Z)等が確認された。</li> </ul>	住友化学 (1986)	257
II-2	代謝・分解 (植物)	イネ	田面水処理	トリアゾール標識体 異性体比；( $\beta$ - $^{14}C$ ) ( $\beta$ - $^{14}C$ )： $\alpha$ - $^{14}C$ ： $\alpha$ - $^{14}C$ ： $\beta$ - $^{14}C$ =77.6：19.4：2.4：0.6 出穂1週間前のイネに1 回処理(800mg/a)を行い、 処理後9週間目に収穫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・玄米および藁での<math>^{14}C</math>濃度は各々420ppbおよび170ppbであった。</li> <li>・可食部(玄米)からは未変化体およびその抱合体ならびにトリアゾールの抱合体等が検出された。</li> </ul>	住友化学 (1986)	261
II-3	代謝・分解 (植物)	トマト	散布処理	( $\beta$ - $^{14}C$ )フェニル標識体 直径1cmのトマト果実に 14日間隔で2回噴霧処理 (140g/ha)を行い、最終 処理後49日目に収穫 ( $\beta$ - $^{14}C$ )フェニル標識体 樹幹にドリルで穴を二つ あけ、25mgの $^{14}C$ を含む メタノール溶液を注入後 86日目に収穫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・葉、葉および果実中の<math>^{14}C</math>濃度は各々4.42ppm、0.27ppmおよび0.053ppmであった。</li> <li>・可食部(トマト果実)での主要残留物はウニコナゾールPであり、その他に代謝物として<math>Z</math>体およびCYC-4Cl等が検出された。</li> <li>・処理部から<math>^{14}C</math>のりんご果実(0.023ppm)への移行は極くわずかであった。</li> <li>・可食部(りんご果実)での主要残留物はウニコナゾールPであり、微量な代謝物として<math>Z</math>体、CH<sub>2</sub>OH-E、CH<sub>2</sub>OH-ZおよびCYC-4Cl等が検出された。</li> </ul>	Chevron (1989)	266
II-4	代謝・分解 (植物)	リンゴ	樹幹注入			Chevron (1989)	273



資料 No.	試験の種類 (植物)	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-5	代謝・分解 (植物)	小麦	葉面処理	フェニル標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 (Z)-(S)体、(Z)-(R)体 トリアゾール標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 (Z)-(S)体、(Z)-(R)体 播種後約4ヶ月の小麦の 葉表面に一葉当たり4μg (4g/10a)ずつ塗布し、 処理後3, 7, 14, 21, 28, 60日後にサンプリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>回収された<sup>14</sup>Cのほとんどは処理葉に存在しており、非処理葉葉および穂へ移行した<sup>14</sup>Cはそれぞれ処理<sup>14</sup>C量の1%以下であった。</li> <li>E体もしくはZ体とともに葉中の残留物として未変化体、異性体、7KE, 7KZ, Phenyl-OR-E, Phenyl-OH-Z, Cl:OH-E および CH<sub>2</sub>OH-Z等が検出された。</li> </ul>	住友化学 (1986)	278
III-1	代謝・分解 (土壌)	水田土壌 (牛久、 木之本)	土壌混和	フェニル標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 (Z)-(S)体、(Z)-(R)体 トリアゾール標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 各0.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>消失半減期: 66-448日</li> <li>土壌抽出物(処理365日目): E体では添加<sup>14</sup>C量の40.1-68.7%は親化合物で、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は0.1-2.1%、未抽出残渣(7シ酸+7ミン)は16.9-59.4%であった。Z体では添加<sup>14</sup>C量の40.9-47.1%は親化合物で、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は3.8-9.9%、未抽出残渣(7シ酸+7ミン)は14.8-47.2%であった。いずれの異性体も10%を超える代謝物は認められなかった。</li> <li>未同定代謝・分解物: いずれの異性体も添加<sup>14</sup>Cの3.9%以下</li> </ul>	住友化学 (1986)	287
III-2	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 (牛久)	土壌混和	フェニル標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 Z体 トリアゾール標識体 (R)-(S)体、(R)-(R)体 各0.25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>消失半減期: 185-220日(E体)、8日(Z体)</li> <li>土壌抽出物(処理181日目): E体では添加<sup>14</sup>C量の51.4-55.7%は親化合物で、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は0.1-8.2%、未抽出残渣は36.8-43.4%であった。Z体では添加<sup>14</sup>C量の5.9%は親化合物で、主代謝物として7SKが20.4%認められた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は22.8%、未抽出残渣は38.4%であった。</li> <li>未同定代謝・分解物: いずれも添加<sup>14</sup>Cの1.9%以下</li> </ul>	Covance (2004)	303
III-3	代謝・分解 (土壌表面 光分解)	札幌、 千葉	土壌薄層ブ レート(厚 さ500 μm 上に均一に 処理)	(R)-(S)フェニル標識体: 0.12 μg/cm <sup>2</sup> (R)-(S)トリアゾール 標識体: 0.12 μg/cm <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ウコガ-PPは土壌表面において光により速やかに分解を受け、太陽光下における消失半減期は8.8~13.6日であった。</li> <li>光照射区において確認された主分解物はZ体であり、微量分解物として、CVC-4Cl, 7KE, 7KZ, 7SA, 7SK, ClPNCOOHが検出された。</li> <li>暗対照区において、ウコガ-PPはほとんど分解されなかった。</li> </ul>	住友化学 (1986)	311
IV-1	水中運命 (加水分解)	各種 緩衝液: pH 5.0, 7.0, 9.0	各種緩衝液 に添加	(R)-(S)フェニル 標識体: 0.3ppm (R)-(S)トリアゾール 標識 体: 0.3ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>ウコガ-PPの顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であった。</li> </ul>	住友化学 (1986)	319

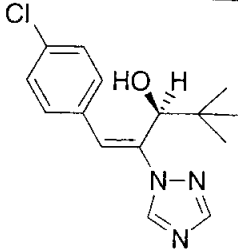
資料No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
IV-2	水中運命 (水中光分解)	緩衝液 pH 7.8	緩衝液に 添加	(E)-(S)フェニル 標識 0.3ppm (E)-(S)トリアゾール 標識体: 0.3ppm	・ウリゾニルは緩衝液中において光により速やかに分解を受け、太陽 光下における消失半減期は0.17日であった。 ・光照射区において確認された主分解物はZ体、CYC-4C1、DCCYC、 C1PhCHO-Tizで、微量分解物としてDBCYC-4C1が検出された。 ・暗対照区においてウリゾニルはほとんど分解されなかった。 ・ウリゾニルは供試水に拘わらず光により速やかに分解を受け、消失 半減期はそれぞれ0.47(東京、春の太陽光換算: 0.94日)、 0.57日(同: 1.15日)であった。 ・水中光分解による主要分解物としてZ体、CYC-4C1および C1PhCHO-Tizが同定されたが、最終的に複数の極性分解物および $HCO_3^-$ にまで分解した。 ・暗対照区においてウリゾニルはほとんど分解されなかった。 ・6時間振とう後の $^{14}C$ の土壌への吸着量は添加量の $<0.1-92.2$ で あった。 ・Kd値: 0.2 - 48.6 ・Koc値: 200 - 1060 (平均値: 613)	住友化学 (1986)	323
IV-3	水中運命 (水中光分解)	蒸留水、 フミン酸 水溶液	各供試水に 添加	(E)-(S)フェニル 標識体: 5ppm (E)-(S)トリアゾール 標識体: 5ppm	・武庫砂を除き処理量の38.6-87.4%以上の放射能が処理部分にとど まった。溶出液中の $^{14}C$ は0.7%以下であった。武庫砂では処理部分 の放射能は添加量の0.9%で溶出液中の $^{14}C$ は90.7%であった。土壌 処理後4週間インキュベート後に水を滴下したカラムでは武庫砂 を含め、処理部分に15.6-88.6%の放射能がとどまった。 ・処理部分の土壌抽出物および武庫砂の溶出液中の $^{14}C$ の大部分 ( $>95\%$ )は親化合物であった。	Covance (2005)	327
V-1	土壌吸着性	小平、札幌、 牛久、茨城、 千葉、岩手、 木之本、 交野、愛知、 武庫	土壌/水 混和	(E)-(S)フェニル 標識体 0.057-1.969 ppm 水溶液 (E)-(S)トリアゾー ル標識体 0.051- 1.858ppm 水溶液		住友化学 (1986)	333
V-2	土壌溶解性 (土壌カラム リチグ)	牛久、久喜 木之本、 武庫	土壌混和	(E)-(S)フェニル 標識体: 乾土あたり0.5 ppm		住友化学 (1988)	340

代謝分解試験に使用した検体の標識位置選定理由:

動物代謝分解試験:

植物代謝試験、土壌代謝試験、加水分解試験、水中光分解試験;

<代謝物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	ウニコザールP	(E)-(S)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ol	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ウニコナゾールPのラットにおける代謝 (I)

(資料 I - 1)

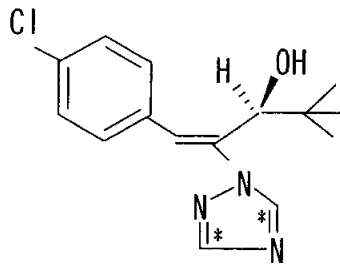
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年

標識化合物：[トリアゾール-3, 5-<sup>14</sup>C]ウニコナゾール (E) - (S) 体

化学名；(E)-(S)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)  
pent-1-en-3-ol

構造式；



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置\*

比放射能；

放射化学的純度： %以上

他に非標識体（純度 %）を用いた。

試験期間：動物への投与日程は次のとおりであった。

1回投与試験；1986年10月14日(雄)および11月11日(雌)

連続投与試験；雌雄共1986年11月25日～12月9日

(非標識体の投与；11月25日～12月8日)

組織内分布試験；雌雄共1987年2月24日

試験動物：SD系ラット

1回投与試験；1群雌雄5匹(供試時7週齢、体重；雄230～244g、雌177～191g)

連続投与試験；1群雌雄5匹(供試時5週齢、体重；雄135～144g、雌120～135g)

組織内分布試験；1群雌雄5匹(供試時7週齢、体重；雄244～260g、雌171～191g)

試験方法；

1回投与試験；コーンオイルに溶解したトリアゾール<sup>14</sup>Cで標識化合物(以下標識体)を

1mg/5ml/kgまたは200mg/5ml/kgの割合でラットに1回経口投与し、投与後1、2、

\* 申請者註；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

3、5および7日目に糞および尿を採取し、放射能を分析し排泄量を調べた。動物は標識体投与後7日目に屠殺し、全身の臓器・組織中の<sup>14</sup>C残留量を調べた。

また、投与した放射能の95%以上が2または3日目までに回収されたので、代謝物の分析は、投与後0～2または3日間の糞または尿を用いて行った。尚、1 mg/kg投与群については、呼気中の放射能を調べた。

連続投与試験；非標識体をコーンオイルに溶解し、1 mg/5 ml/kg の割合で1日1回14日間反復投与し、最終投与の翌日に標識体1 mg/5 ml/kg を1回経口投与した。標識体投与後の処置は1回投与試験の場合と同様に行った。

組織内分布試験；1群雌雄各18匹のラットにコーンオイルに溶解した標識体を1 mg/5 ml/kgの割合で1回経口投与し、投与後1、2、4、8、24および72時間目に雌雄各3匹を屠殺し、全身の組織中<sup>14</sup>C濃度を測定し、経時的な組織分布を調べた。

更に血液、腎臓および肝臓については代謝物濃度の測定も行った。

[投与量設定根拠] 本試験における投与量はラットにおける急性経口毒性試験(資料 I-1)の結果から、中毒症状の発現が認められない1 mg/kgを低用量とし、一方高用量は明らかな中毒症状を発現した200mg/kgを選択した。

#### 試験結果：

<sup>14</sup>C排泄；結果を表1に示す。

1 mg/kgの1回投与群および連続投与群では24時間以内に投与した<sup>14</sup>C量の65～80%が、また、7日間には98～100%が排泄された。これらの群の雄の糞および尿中の<sup>14</sup>C排泄量はそれぞれ投与<sup>14</sup>C量の55～59%および40～43%であったのに対し、雌ではそれぞれ42～44%および56～58%であり、雄の糞中への<sup>14</sup>C排泄率は雌より高かった。尚、連続投与は雌雄とも糞および尿中への排泄パターンに特記すべき影響を示さなかった。200mg/kg 1回投与群においては、雌雄とも24時間以内の<sup>14</sup>C排泄量の顕著な低下が認められた。呼気については1 mg/kg 1回投与群で測定した結果、その排泄量は投与<sup>14</sup>C量の0.1%もしくはそれ以下の非常に少量であった。

組織残留量；結果を表2に示す。

投与後7日目の組織残留量は全群共全般に低い値を示した。種々の組織中で体毛付き皮膚が最も高い<sup>14</sup>C濃度を示し、1および200mg/kg投与群でそれぞれ2～5および700～1800ngウニコナゾール(E)-(S)相当量/g組織重量であった。この<sup>14</sup>Cの殆どは体毛に存在し、トリアゾールが体毛における唯一の代謝物であることが示された。

組織残留量には顕著な性差は認められず、連続投与によっても<sup>14</sup>C組織残留量に影響を及ぼさなかった。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

薬物動態パラメーターは表 5 に示す通りである。1 mg/kgの割合で1回投与したラットの血漿中<sup>14</sup>C濃度は投与後2～4時間で最高値に達し、11～22時間の半減期で減少した。

血液、腎臓および肝臓中の代謝物の割合は表 6 に示す通りである。

未変化ウニコナゾール (E) - (S)、がこれら組織全てに検  
出された。腎臓および肝臓では投与後1～2時間でウニコナゾール (E) - (S) が最高濃度に達し、雄ラットの濃度は雌ラットより幾分低い値を示した。雌雄ラット共主要代謝物は、  
であった。

以上のように、ウニコナゾール (E) - (S) のラットにおける主要代謝反応は

、顕著な性差は認め  
られなかった。また、連続投与によっても排泄パターン、組織中残留量および代謝反応に有意な変化は認められなかった。

ラットにおける予想代謝経路を図 1 に示す。

表1 Tr-<sup>14</sup>C標識ウニコナゾール(E)-(S)体を経口投与したラットの糞、尿および呼気中<sup>14</sup>C排泄量

投与量 (mg/kg)	排泄物	投与した <sup>14</sup> C量に対する累積排泄量 (%) <sup>a)</sup>									
		雄					雌				
		投与後日数 (日)					投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	7	1	2	3	5	7
1 (1回投与)	糞	46.3	53.6	54.8	55.0	55.0	25.0	40.4	41.9	42.2	42.3
	尿	35.9	41.6	42.4	42.6	42.7	47.8	56.3	57.4	57.6	57.7
	呼気	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
	計	79.6	95.3	97.4	97.8	97.8	72.9	96.8	99.3	99.9	100.0
200 (1回投与)	糞	17.8	29.7	38.8	40.8	40.9	14.5	25.3	32.6	33.4	33.7
	尿	18.7	51.0	57.4	58.9	59.2	14.7	61.7	65.6	66.3	66.5
	計	36.6	80.7	96.3	99.7	100.1	29.2	87.1	98.2	99.6	100.2
1 (連続投与)	糞	44.2	57.6	59.0	59.2	59.3	22.9	41.5	43.4	44.1	44.2
	尿	32.0	38.6	39.8	40.2	40.3	42.2	53.2	54.7	55.1	55.6
	計	76.2	96.2	98.9	99.4	99.6	65.1	94.6	98.1	99.2	99.9

a) ; ; 数字は5匹の平均値を示す。

表2 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール (E) - (S) 体を経口投与したラットの  
投与7日後の組織中<sup>14</sup>C 残留量

臓器・組織	<sup>14</sup> C 残留量 <sup>a)</sup>					
	1回投与				連続投与	
	1 mg/kg		200mg/kg		1 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	<1	<1	<200	<200	<1	<1
脳	<1	<1	<100	<100	<1	<1
心臓	<1	<1	<200	<200	<1	<1
肝臓	2	1 <sup>b)</sup>	200	<100	2	1 <sup>c)</sup>
腎臓	<1	<1	<100	<100	<1	1 <sup>d)</sup>
副腎	<3	4 <sup>d)</sup>	<800	<500	<4	<3
肺	<1	1 <sup>d)</sup>	<100	<100	<1	<1
膵臓	<1	<1	<100	<200	<1	<1
脾臓	<1	<1	<100	<100	<1	<1
精巣	<1	—	<100	—	<1	—
卵巣	—	<2	—	<300	—	<2
子宮	—	<1	—	<100	—	<1
胃	<1	<1	<100	<100	<1	<1
小腸	<1	<1	200 <sup>d)</sup>	<100	<1	<1
盲腸	<1	1 <sup>d)</sup>	200 <sup>c)</sup>	<100	<1	<1
大腸	<1	<1	200 <sup>d)</sup>	<100	<1	<1
脂肪	<2	<1	<300	<300	<2	<2
筋肉	<1	<1	<100	<100	<1	<1
骨	<1	<1	<100	<100	<1	<1
皮膚・体毛付	5	3 <sup>e)</sup>	1800	700	3	2
屍体	2	3	400	400	3	1
内容物:						
胃	<1	<1	<100	<100	<1	<1
小腸	<1	<1	400 <sup>b)</sup>	<100	<1	1 <sup>d)</sup>
盲腸	<1	2 <sup>d)</sup>	400	200 <sup>d)</sup>	<1	2 <sup>d)</sup>
大腸	<1	2 <sup>d)</sup>	300	<100	<1	1 <sup>d)</sup>

a) : 5匹の平均値を示す。

ngウニコナゾール (E) - (S) 体相当量/g湿組織重量

ただし、内容物はngウニコナゾール (E) - (S) 体相当量/g湿内容物重量

b) : 3匹の平均値を示す。他の2匹は値は検出限界以下であった。

c) : 2匹の平均値を示す。他の3匹は値は検出限界以下であった。

d) : 1匹の値を示す。他の4匹は値は検出限界以下であった。

e) : 4匹の平均値を示す。他の1匹は値は検出限界以下であった。

— : 対象臓器なし。

表3 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール (E) - (S) 体を経口投与したラットの排泄物中の代謝物の割合<sup>a)</sup>

排泄物	代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する% <sup>b)</sup>					
		1回投与				連続投与	
		1 mg/kg		200mg/kg		1 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞							
尿							

a) : 標識体投与後2日間(200mg/kg群は3日間)の糞・尿を分析した。

b) : 5匹の平均値を示す。

c) : メタノール/水=4/1で1回、メタノールで2回抽出

ND : 検出されなかった。

表4 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール (E) - (S) 体を経口投与 (1 mg/kg) したラットの組織中<sup>14</sup>C 分布

臓器・組織	<sup>14</sup> C 濃度 <sup>a)</sup>											
	投与後時間 (時間)											
	1		2		4		8		24		72	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	100	100	110	110	120	120	110	100	70	30	10	<10
血漿	130	130	140	140	150	140	130	120	80	40	10 <sup>c)</sup>	<10
脳	190	370	150	350	150	350	120	200	50	10	<10	<10
心臓	200	410	160	350	160	350	130	220	70	20	<10	<10
肝臓	2360	1850	2590	2340	2220	1890	1630	1250	180	180	20	<10
腎臓	510	530	480	620	570	620	400	490	130	90	10 <sup>c)</sup>	<10
副腎	2420	3870	4100	2530	3200	4570	2790	2890	570	1370	<40	<40
肺	390	530	350	610	310	500	270	400	70	40	<10	<10
膵臓	240	540	200	440	280	480	150	260	60	20	<10	<10
脾臓	130	240	120	210	120	200	110	130	60	20	<10	<10
甲状腺 <sup>b)</sup>	210	500	200	800	180	380	150	230	70	<30	<30	<40
精巣	190	—	190	—	190	—	160	—	70	—	<10	—
卵巣	—	400	—	460	—	390	—	370	—	70 <sup>d)</sup>	—	<20
子宮	—	200	—	220	—	180	—	170	—	20	—	<10
脂肪	260	550	320	1100	600	1830	500	1040	20	70	<10	<20
皮膚	160	250	150	340	160	430	120	240	50	10	<10	<10
体毛	30	60	30	40	40	40	30	80	40	50	140	40
筋肉	100	150	90	210	100	170	110	110	50	11 <sup>c)</sup>	<10	<10
骨	80	140	70	140	90	150	80	80	40	15 <sup>d)</sup>	<10	<10

a) : ngウニコナゾール (E) - (S) 体相当量/g湿組織重量

b) : 3匹分をまとめて測定した。

c) : 2匹の平均値を示す。他の1匹は検出限界以下であった。

d) : 1匹の値を示す。他の2匹は検出限界以下であった。

— : 対象臓器なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 薬物動態パラメーター\*

性	$C_{max}$ (ppm)	$T_{max}$ (hrs)	$T_{1/2}$ (hrs)	$AUC_{0-24}$ (ppm·hr)
雄	150	4	22	2730
雌	140	2~4	11	2280

$C_{max}$  : 最高血漿中 $^{14}C$ 濃度

$T_{max}$  : 最高血漿中 $^{14}C$ 濃度到達時間

$T_{1/2}$  : 消失半減期

$AUC_{0-24}$  : 投与後0-24時間の血漿中 $^{14}C$ 濃度時間曲線下面積

\* 申請者註：血漿中 $^{14}C$ 濃度推移から算出した。

表6 Tr-<sup>14</sup>C 標識ウニコナゾール(E)-(S)体を経口投与(1mg/kg)したラットの血液、腎臓および肝臓中の代謝物濃度

組織	代謝物	<sup>14</sup> C 濃度 <sup>a)</sup>											
		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)		投与後時間 (時間)							
血液	雄	1		2		4		8		24		72	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎臓	雄												
	雌												
肝臓	雄												
	雌												

a) : μgウニコナゾール(E)-(S)体相当量/g 湿組織重量

ND : 検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 ウニコナゾール (E) - (S) 体のラットにおける予想代謝経路