

シモキサニルの毒性試験の概要

デュポン株式会社農業製品事業部 登録・環境部

(平成10年8月26日受理)

薬剤の概要

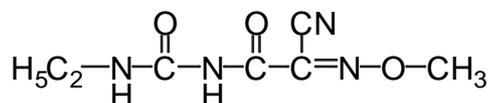
シモキサニルは、米国デュポン社により開発されたシアノアセトアミド系化合物であり、べと病菌および疫病菌に対し、予防および治療効果を有する。国内では1993年(平成5年)より、予防殺菌剤と混合剤化して公的な薬効薬害試験を実施し、優れた防除効果と作物に対する安全性が確認された。

本剤の化学構造および物理化学的性状を以下に示す。

一般名：シモキサニル (Cymoxanil)

化学名：*trans*-1-(2-cyano-2-methoxyiminoacetyl)-3-ethylurea

構造式：



分子式： $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$

分子量：198.18

外観：白色結晶状固体

比重：1.31 (18)

融点：160~161

蒸気圧：0.15mPa (20)

溶解度：(g/l, 20 , 水のみ25)

水：1；ジクロロメタン：133.0；アセトン：62.4；アセトニトリル：57.0；

酢酸エチル：28.0；メタノール：22.9；トルエン：5.29；ヘキサン：1.85；

1-オクタノール：1.43

分配係数 (*n*-オクタノール/水, 20)：4.7

急性毒性試験

急性毒性試験の結果を表1に示す。

中毒症状としては経口投与で、嗜眠、自発運動の低下、伏臥姿勢等が認められた。

刺激性・感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

シモキサニル原体18mgを1群雌6匹のニュージーランド白色種ウサギの右眼に点眼し、洗眼を行わずに角膜、虹彩、結膜について投与72時間後まで、左眼を対照眼として観察した。

その結果、Draize法評価により、シモキサニルは眼粘膜に対して刺激性がないものと判断された。
(米国デュポン社ハスケル研究所, 1992年)

Table1 シモキサニルの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口		: 760 : 1200	米国デュポン社ハスケル研究所 (1992)
			吸入	LC ₅₀ : (mg/m ³) > 5060	
	マウス	経口		: 1100 : 660	米国デュポン社ハスケル研究所 (1992)
	ウサギ	経皮		> 2000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1992)
12%水和剤	ラット	経口		: 4252 : 5779	イナリサーチ (1997)
			経皮		
	マウス	経口		: 2097 : 1119	イナリサーチ (1997)

2. 皮膚一次刺激性試験

1 群雄4匹雌2匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し、シモキサニル原体0.5gを4時間塗布し、塗布部分の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無について塗布終了後72時間目まで観察した。

その結果、Draize法評価により、軽度の紅斑が認められたことから、シモキサニルはウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1992年)

3. 皮膚感作性試験

1 群雌雄各10匹のハートレー系モルモットを用い、Maximization法に準じて試験を行った。3.0%の検体0.1mlを皮内投与し、7日後に3.0%の検体を48時間閉塞塗布した。感作2週後に検体を24時間閉塞塗布して誘発を行い、24時間および48時間後に紅斑および浮腫を観察した。

その結果、検体感作群のいずれの観察時にも皮膚反応は認められなかったことから、シモキサニルは本試験条件下で皮膚感作性を有さないものと判断された。

(米国ファーマコン リサーチ インターナショナル, 1992年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験

シモキサニルを0, 100, 750, 1500および3000ppm含有する飼料を1群雌雄各20匹のCD系ラットに3ヵ月間摂食させた。

その結果，1500および3000ppm投与群雌で体重および食餌効率の減少が，雄で体重減少および精巣上体への影響が認められた。

以上の結果より，シモキサニルのラットにおける無影響量は750ppm（雄：47.6mg/kg/日，雌59.9mg/kg/日）であると判断された。

（米国デュポン社ハスケル研究所，1993年）

2. マウスを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験

シモキサニルを0，50，500，1750，3500および7000ppm含有する飼料を1群雌雄各10匹のCD-1系マウスに3ヵ月間摂食させた。

その結果，7000ppm投与群雌雄で体重，摂餌量および食餌効率の減少や死亡が認められた。また，50ppm投与群雌雄および500，1750，3500ppm投与群雌雄で体重増加量の減少が認められた。

以上の結果より，シモキサニルのマウスにおける無影響量は雌で50ppm（11.3mg/kg/日）であると判断された。

（米国デュポン社ハスケル研究所，1993年）

3. イヌを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験

シモキサニルを0，100，200および250（2週間後から500）ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に3ヵ月間摂食させた。

その結果，200ppm投与群雌雄で体重増加量および摂餌量の減少が，雄で赤血球数やヘモグロビン濃度の減少が認められた。更に，100ppm投与群雌雄で体重増加量および摂餌量が僅かに減少した。

以上の結果より，シモキサニルのイヌにおける無影響量は雄で100ppm（3mg/kg/日）であると判断された。

（米国WIL研究所，1993年）

慢性毒性および発がん性試験

1. ラットを用いた24ヵ月慢性毒性・発がん性試験

シモキサニルを0，50，100，700および2000ppm含有する飼料を1群雌雄各72匹のCD系ラットに24ヵ月間摂食させた。12ヵ月後に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

その結果，700ppm投与群雌雄および2000ppm投与群雌雄で体重，体重増加量，摂餌量および食餌効率の減少が認められた。血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，臓器重量および肉眼的病理検査において検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査では，700および2000ppm投与群雌雄で多発性動脈炎，網膜萎縮および坐骨神経変性が認められた。

以上の結果より，シモキサニルのラットにおける無影響量は100ppm（雄4.08mg/kg/日，雌5.36mg/kg/日）であると判断された。また，最高濃度においても発がん性は認められなかった。

（米国デュポン社ハスケル研究所，1994年）

2. マウスを用いた18ヵ月発がん性試験

シモキサニルを0，30，300，1500および3000ppm含有する飼料を1群雌雄各90匹のCD-1系マウスに18ヵ月間摂食させた。

その結果，1500および3000ppm投与群雌雄で体重および体重増加量の減少が認められた。

また、体重増加量の減少により、食餌効率が減少した。血液学的検査では3000ppm投与群雄で赤血球容積の上昇を伴った赤血球およびヘモグロビン濃度の低下が認められた。臓器重量では、3000ppm投与群雄で精巣重量の減少が認められた。病理学的検査では、300ppm以上の投与群雄で精巣上体の嚢胞性拡張や精巣精細管拡張が、雌で小葉中心性肝細胞肥大（hypertrophy）が認められた。更に、300ppm投与群雌および1500、3000ppm投与群雌雄で十二指腸または空腸で嚢胞性腸症（cystic enteropathy）が認められた。

以上の結果より、シモキサニルのラットにおける無影響量は30ppm（雄：4.19mg/kg/日、雌5.83mg/kg/日）であると判断された。また、最高濃度においても発がん性は認められなかった。（米国デュポン社ハスケル研究所、1994年）

3. イヌを用いた12ヵ月慢性毒性試験

シモキサニルを雄に0、50、100、200ppm、雌に0、25、50、100ppm含有する飼料を1群雌雄各5匹のビーグル犬に12ヵ月間摂食させた。

その結果、200ppm投与群難および100ppm投与群雌で僅かに体重および食餌効率の低下が認められた。血液学的検査では、200ppm投与群雄で赤血球数、ヘマトクリットの減少が認められた。血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、シモキサニルのイヌにおける無影響量は雄で100ppm（3.0mg/kg/日）、雌で50ppm（1.6mg/kg/日）であると判断された。（米国WIL研究所、1994年）

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

シモキサニルを0、100、500および1500ppm含有する飼料を1群雌雄各30匹のCD系ラットに摂食させた。

その結果、親動物に対する影響として、1500ppm投与群雌雄のPおよびF₁世代と500ppm投与群雄のP世代で体重および摂餌量の減少が認められた。また、500ppm投与群雌のF₁世代で妊娠および哺乳期間中の体重減少が認められた。

仔動物に対する影響として、500ppm投与群のF₁およびF₂世代で4日目生存率の低下が認められた。

以上の結果より、親動物および仔動物に対する無影響量は100ppm（親一雄：7.85mg/kg/日、雌：6.50mg/kg/日、仔一雄：8.85mg/kg/日、雌：7.39mg/kg/日）であると判断された。また、繁殖性に対する影響は認められなかった。

（米国デュポン社ハスケル研究所、1993年）

2. ラットを用いた催奇形性試験

シモキサニルを0.5%メチルセルローズに懸濁し、0、10、25、75および150mg/kg/日の投与レベルで1群25匹のCD系ラットに妊娠7日目から16日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。

その結果、親動物に対する影響として、25mg/kg/日以上投与群で体重増加量および摂

餌量が有意に減少した。胎仔に対する影響として、25mg/kg/日以上 of 投与群で解剖学的変異の発現頻度の総数が増加した。しかし、各所見については有意差は認められなかった。

以上の結果より、親動物および仔動物に対する無影響量は10mg/kg/日であると判断された。また、本検体は胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1993年)

3. ウサギを用いた催奇形性賦験

シモキサニルをコーン油に懸濁し、0, 1, 4, 8および32mg/kg/日の投与レベルで1群17~20匹のニュージーランド白色ウサギに妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した。

その結果、親動物に対する影響として、8 mg/kg/日以上 of 投与群で検体投与終了後に体重増加量が有意に増加した。胎仔に対する影響として、4 mg/kg/日以上 of 投与群で肋骨の奇形が、8 mg/kg/日以上 of 投与群で椎骨の奇形が認められた。しかし、これらの胎仔は、体重減少等の影響が認められた母動物の胎仔であることから、親動物に対する影響によるものであり、検体の毒性によるものではないと考えられる。

以上の結果より、親動物および仔動物に対する無影響量は4 mg/kg/日であると判断された。また、本検体は胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(米国アーガスリサーチ研究所, 1982年)

変異原性試験

1. 遺伝子突然変異

1.1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌4株(TAI00, TA1535, TA98およびTA1537)およびトリプトファン要求性の大腸菌(WP2uvrA株)を用い、ラットの肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法により、遺伝子突然変異性を検討した。処理濃度は、サルモネラ菌ではS-9Mixの存在下および非存在下ともに31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000µg/plate, 大腸菌では313, 625, 1250, 2500, 5000µg/plateとした。

その結果、薬物代謝酵素系の存在、非存在に関わらず、いずれの菌株においても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照のAF-2, NaN₃, 9-AA(S-9Mix非存在下)および2-AA(S-9Mix存在下)では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上より、本検体は復帰変異誘発性はないものと判断された。

(残留農薬研究所, 1994年)

2. DNA損傷誘発性

2.1. DNA修復試験

枯草菌の*Bacillus subtilis*の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、rec-assay法で78, 156, 313, 625, 1250, 2500µg/diskの濃度で処理したときのDNA損傷誘発性を検討した。

その結果、s-9Mix非存在下では78µg/disk以上の濃度で、S-9Mix存在下では625µg/disk以上の濃度で組換修復機構欠損株(M-45)に生育阻止帯を誘起した。一方、陽性対照物

質のマイトマイシンC (S-9Mix非存在下) およびTrp-R-1 (S-9Mix存在下) で両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。また、陰性対照のカナマイシン (S-9Mix非存在下) では同程度の生育阻止帯が認められた。

以上より、本検体は代謝活性化系の非存在下において弱いDNA損傷誘起性を有すると判断される。
(残留農薬研究所, 1994年)

2.2. *in vitro* UDS試験

ラットの初代培養肝細胞を用いて0~2000または0~1500mg/mlの濃度で不定期DNA合成誘発性を評価した。

その結果、1反復では細胞毒性は認められなかったが、5~500 μ g/mlでUDS誘発が認められた。もう1反復では500 μ g/ml以上で細胞毒性が、5~500 μ g/mlでUDS誘発が認められた。

以上より、本検体のラット初代培養肝細胞におけるUDS誘発性は陽性であると判断される。
(米国デュポン社ハスケル研究所, 1993年)

2.3. *in vivo* UDS試験

シモキサニルを500, 1000mg/kgの用量で1群雄5匹のラットに投与し、投与2, 16時間後に屠殺して肝細胞および精母細胞について不定期DNA合成誘発性を評価した。精母細胞は検体投与後、各動物の片側の精巣を摘出し、細精管を細切、ろ過して調整した。

その結果、肝細胞、精母細胞ともにUDS誘発は認められなかった。一方、陽性対照物質のDMN (肝細胞) およびMMS (精母細胞) では有意なUDS誘発が認められた。

以上より、本検体のラット肝細胞および精母細胞におけるUDS誘発性は陰性であると判断される。
(米国デュポン社ハスケル研究所, 1994年)

3. 染色体異常誘発性

3.1. *in vitro* 染色体異常誘発性試験

ヒトの初代培養リンパ球細胞を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下において、0.85~1.5mg/mlの濃度で各2回処理したときの染色体異常誘発性を検討した。

その結果、代謝活性化系の非存在下では1.25mg/ml以上で、存在下では0.85mg/ml以上で有意な染色体異常が認められた。

以上より、本検体の *in vitro* 染色体異常誘発性は陽性であると判断される。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1993年)

3.2. *in vivo* 染色体異常誘発性

シモキサニルをコーン油に懸濁し、50, 100, 500mg/kgの用量で1群雌雄各20匹のSD系ラットに1回強制経口投与し、投与6, 12, 24, 48時間後に屠殺して骨髓細胞の染色体異常の発現頻度を検査した。

その結果、いずれの投与群においても対照群と比較して染色体異常の発現頻度に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照物質のシクロホスファミドでは染色体異常の発現頻度に顕著な増加が認められた。

以上より、本検体のラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常誘発性は陰性であると判断される。
(米国ヘイズルトン研究所, 1982年)

3.3. 小核試験

シモキサニルを雄で125, 225, 450mg/kg, 雌で125, 225, 350mg/kgの用量で1群雌雄各5匹のマウスに投与し, 投与24, 48, 72時間後に屠殺して骨髄を採取し, 骨髄多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。

その結果, 各投与群で小核を有する多染性赤血球の発現頻度は対照群と比べて有意差は認められなかった。一方, 陽性対照物質のシクロホスファミドでは小核を有する多染性赤血球の発現頻度の増加が認められた。

以上より, 本検体のマウス骨髄細胞に対する小核誘発性は陰性であると判断される。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1993年)

一般薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用

1.1. 一般症状

シモキサニルを30, 100, 300, 1000mg/kgの濃度で, ICR系雄マウスに経口投与し, 投与0.5, 1, 2, 4時間後に一般症状を観察した。

その結果, 300mg/kg投与群では自発運動の低下が, 1000mg/kg投与群では3匹中2匹が死亡し, 1匹には反応性や体温の低下等が認められた。

1.2. 睡眠延長

シモキサニルを30, 100, 300mg/kgの濃度で, ICR系雄マウスに経口投与し, 1時間後にヘキソバルビタール80mg/kgを腹腔内投与し, 正向反射消失から回復までの時間を測定した。

その結果, 300mg/kg投与群ではヘキソバルビタールによる睡眠時間に対して有意に延長した。

1.3. 痙攣誘発

シモキサニルを30, 100, 300mg/kgの濃度で, ICR系雄マウスに経口投与し, 1時間後に痙攣誘発性を観察した。

その結果, 300および100mg/kg投与群では痙攣症状が認められた。

1.4. 正常体温

シモキサニルを30, 100, 300mg/kgの濃度で, Wistar系ラットに経口投与し, 0.5, 1, 2, 4時間後に直腸温を測定した。

その結果, いずれの投与群においても影響は認められなかった。

2. 呼吸・循環器系に対する影響

シモキサニルをDMSOに溶解して0.1, 1, 10mg/kgの濃度で日本白色種ウサギに静脈内投与し, 血圧, 心拍数, 呼吸数, 呼吸流量および心電図を測定した。

その結果, 10mg/kg投与群では血圧の低下, 呼吸数および呼吸流量の増加が認められた。

3. 自律神経系に対する影響

シモキサニルをDMSOに溶解して 10^6 , 10^{-5} , 10^{-4} g/mlの濃度でHartley系モルモットの摘出回腸に添加し, 収縮を測定した。

その結果，いずれの投与群でも影響は認められなかった．

4. 消化器系に対する影響

シモキサニルを30，100，300mg/kgの濃度でICR系雄マウスに経口投与した後，5%炭末液を経口投与し，その移行率から腸管輸送能を測定した．

その結果，300mg/kg投与群で死亡および腸管輸送能の低下が認められた．

5. 骨格筋に対する影響

シモキサニルをDMSOに溶解して 10^6 ， 10^5 ， 10^4 g/mlの濃度でWistar系ラットから摘出した横隔膜および横隔膜神経に添加した．

その結果，骨格に対し影響は認められなかった．

6. 血液に対する影響

シモキサニルを30，100，300mg/kgの濃度でWistar系雄ラットに経口投与し，1時間後に採血を行い，血漿のプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した．

その結果，300mg/kg投与群でプロトロンビン時間が延長した．

(三菱化成安全化学研究所，1994年)

要 約

シモキサニルについて，各種毒性試験を実施し，安全性を評価した．その結果，ウサギを用いた皮膚刺激性試験において，弱い刺激性が認められたのみで，経口，経皮毒性も低く，急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず普通物に該当した．

亜急性毒性，慢性毒性および発がん性試験では，いずれの動物種でも催腫瘍性は認められなかった．

繁殖試験では体重減少等が認められたのみで，繁殖性に対する影響は認められなかった．

催奇形性試験では胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された．

変異原性については，遺伝子突然変異原性は陰性であった．DNA修復性および染色体異常誘発性は，*in vitro* における試験では陽性であったが，*in vivo* における試験は陰性であった．

薬理試験では高用量で睡眠延長，痙攣誘発作用，腸管輸送能の抑制および血液凝固（プロトロンビン）時間の軽度の遅延作用が認められた．

シモキサニルは，その使用方法および一般的注意事項を遵守すれば，環境および作業員への安全性の高い薬剤である．

問合せ

デュポン株式会社農業製品事業部 登録・環境部

〒153-0064 東京都目黒区下目黒1-8-1，アルコタワー