

(13) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.T-27)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株) 及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (*hcr*)株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、を用いた。予備試験において 10mg/プレート以上の濃度では検体が析出したため、5mg/プレートを最高濃度とした。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

パクロブトラゾールでは S-9 Mix の存在下及び非存在下とも 5mg/プレートの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(ENNG)、9-アミノアクリジン(9-AA)、2-ニトロフルオレン(2-NF)では S-9 mix の非存在下で、2-アミノアントラセン(2-AA)では S-9 mix の存在下でそれぞれ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、本剤は本試験条件下で復帰変異誘発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シンジェンタジャパン株式会社にある。

薬 剤	濃度	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
	(μg/プレート)		塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2P uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
			平均	平均	平均	平均	平均	平均	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	104	5	12	33	6	13	
パクロブトラゾール	10	—	102	4	11	21	9	12	
	50	—	98	4	11	25	4	10	
	100	—	85	5	12	27	5	14	
	500	—	94	5	10	27	4	13	
	1000	—	90	5	8	28	5	13	
	2000	—	73	3	7	28	4	11	
	5000	—	61	1*	6	16	0*	4	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	111	6	14	37	9	33	
パクロブトラゾール	10	+	109	6	13	38	13	23	
	50	+	98	4	16	33	9	28	
	100	+	101	5	14	35	11	31	
	500	+	123	7	6	26	4	22	
	1000	+	93	3	13	23	7	15	
	2000	+	86	3	11	22	3	9	
	5000	+	87	2	4	13	2	12	
陽性対照	S-9Mix を 必要としないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
		μg/プレート	0.01	10	0.04	0.1	80	2	
		コロニー数 /プレート	425	483	128	442	>2000	365	
	S-9Mix を 必要とするもの	S-9Mix の有無	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		μg/プレート	0.5	2	40	0.5	2	0.5	
		+	コロニー数 /プレート	522	278	>1000	357	158	325
		—	コロニー数 /プレート	105	7	12	37	11	10

* : 菌株の生育阻止を認める

2-AA : 2-アミノアントラセン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

9-AA : 9-アミナクリジン

②細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-56)

試験機関：Central Toxicology Laboratory, ICI
(英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は 〃 に溶解し、試験 1 及び試験 2 では S9 mix 存在下及び非存在下ともに 1.6~5000 μ g/プレート の範囲の 6 濃度で実施した。試験 2 において、TA98 株で復帰変異コロニー数の増加がみられたことから、試験 3 では TA98 株のみを用いて 100~5000 μ g/プレート の範囲の 6 濃度で確認実験を行った。試験はいずれも 3 連制 (溶媒対照群は 5 連、陽性対照群は 2 連) とし、プレート法で行った。

用量設定根拠：

判定基準；少なくとも 1 用量で (溶媒対照プレートについて認められるものよりも) 平均復帰変異コロニー数/プレートが 2 倍以上増加した場合、あるいは復帰突然変異体数が統計的有意な用量依存性に増加した場合、いずれの場合も再現性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果：結果を次表に示した。

試験 1 において、検体は S9 mix の有無にかかわらず、少なくとも最高用量で毒性が認められるいずれの用量においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を有意に増加させなかった。試験 2 では、TA98 株において復帰変異コロニー数が 2 倍未満ながら増加し、有意差がみられた。この結果を確認するために実施した試験 3 では、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG)、4-ニトロ-o-フェニレンジアミン (4NOPD)、2-アミノアントラセン (2AA)、9-アミノアクリジン (9AA) 及びダウノルビシン (DR) では、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

試験1の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照	0	+	12.0 \pm 3.0	134.8 \pm 22.9	26.4 \pm 7.3	16.6 \pm 4.6	19.6 \pm 4.3	
パクロブト ラゾール	1.6	+	11.0 \pm 5.3	136.7 \pm 15.6	28.0 \pm 3.6	15.3 \pm 2.1	18.3 \pm 2.5	
	8.0	+	12.0 \pm 2.6	118.3 \pm 14.6	23.3 \pm 2.5	21.7 \pm 4.0	22.3 \pm 5.5	
	40	+	11.7 \pm 4.0	132.0 \pm 8.5	26.3 \pm 2.5	17.7 \pm 9.1	23.3 \pm 9.6	
	200	+	16.3 \pm 3.8	133.3 \pm 20.0	26.0 \pm 1.7	18.7 \pm 5.9	19.3 \pm 4.0	
	1000	+	10.7 \pm 3.8	106.7 \pm 15.3	24.0 \pm 8.2	17.3 \pm 8.7	22.3 \pm 4.9	
5000	+	5.3 \pm 1.5	21.0 \pm 2.0	0.7 \pm 0.6	2.3 \pm 1.2	5.7 \pm 1.5		
溶媒対照	0	-	9.6 \pm 2.6	128.6 \pm 13.7	22.0 \pm 6.7	15.4 \pm 3.9	18.2 \pm 4.3	
パクロブト ラゾール	1.6	-	10.3 \pm 4.5	124.3 \pm 4.6	20.3 \pm 5.9	11.3 \pm 4.0	19.0 \pm 3.0	
	8.0	-	15.7 \pm 3.2	124.3 \pm 9.6	15.7 \pm 6.8	8.0 \pm 2.0	22.3 \pm 5.5	
	40	-	7.7 \pm 0.6	136.7 \pm 3.2	13.0 \pm 6.6	11.7 \pm 3.5	23.3 \pm 3.8	
	200	-	10.3 \pm 2.5	127.0 \pm 9.8	16.0 \pm 0.0	14.3 \pm 3.5	16.0 \pm 2.6	
	1000	-	10.3 \pm 5.5	82.7 \pm 19.7	6.8 \pm 2.6	5.3 \pm 3.2	17.3 \pm 5.1	
5000	-	1.0 \pm 1.0	5.7 \pm 3.2	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 1.7		
陽性 対照	2AA	0.5	+		141.0 \pm 0.0		23.0 \pm 5.7	33.0 \pm 8.5
		1.0	+	23.0 \pm 0.0 [#]	174.5 \pm 10.6	26.0 \pm 4.2	22.5 \pm 6.4	33.5 \pm 2.1
		2.0	+	40.5 \pm 4.9	200.0 \pm 35.4	26.0 \pm 1.4	47.0 \pm 1.4	58.5 \pm 3.5
		5.0	+	118.0 \pm 0.0		50.5 \pm 3.5		
		20	+					
	80	+						
	MNNG	1.0	-	10.0 \pm 1.4	170.5 \pm 24.7			
		2.0	-	385.0 \pm 36.8	635.0 \pm 157.0			
		5.0	-	3200.5 \pm 7.8	2774.5 \pm 246.8			
	DR	0.5	-					421.5 \pm 19.1
		1.0	-					838.5 \pm 51.6
		2.0	-					1076.0 \pm 179.6
	4NOPD	1.0	-				123.0 \pm 11.3	
		2.0	-				245.5 \pm 38.9	
		5.0	-				883.5 \pm 21.9	
9AA	5.0	-			30.0 \pm 2.8			
	20	-			43.5 \pm 3.5			
	80	-			1035.8 \pm 97.6			

表中の数字は3連の平均値 \pm SD (溶媒対照群は5連、陽性対照群は2連)。空欄は該当がない。

: 目視で析出がみられた。

陽性対照物質

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NOPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

2AA : 2-アミノアントラセン

9AA : 9-アミノアクリジン

DR : ダウノルピシン

統計解析 : Student の t 検定 (有意差なし)。

試験 2 の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照	0	+	14.6 \pm 3.0	148.8 \pm 13.0	8.4 \pm 3.1	24.3 \pm 4.9	19.2 \pm 2.3	
パクロブト ラゾール	1.6	+	10.0 \pm 4.6	136.7 \pm 9.5	10.7 \pm 2.1 [#]	22.0 \pm 5.7 [#]	19.0 \pm 0.0 [#]	
	8.0	+	11.7 \pm 3.8	157.7 \pm 6.1	7.0 \pm 1.7	0.0 \pm 0.0 [#]	30.0 \pm 0.0 [#]	
	40	+	17.8 \pm 2.6	134.0 \pm 14.4	13.0 \pm 3.0	25.5 \pm 0.7 [#]	29.0 \pm 4.2 [#]	
	200	+	15.3 \pm 4.5	161.8 \pm 23.6	11.3 \pm 4.0	19.7 \pm 4.5	22.0 \pm 5.3	
	1000	+	15.0 \pm 3.6	131.0 \pm 18.1	11.0 \pm 3.6	23.7 \pm 5.5	31.0 \pm 10.4 ^{**}	
	5000	+	1.7 \pm 2.1	29.0 \pm 5.3	2.7 \pm 2.5	9.7 \pm 10.3	6.0 \pm 2.0	
溶媒対照	0	-	11.8 \pm 4.4	138.4 \pm 5.4	13.2 \pm 3.7	22.2 \pm 3.0	18.8 \pm 5.7	
パクロブト ラゾール	1.6	-	12.3 \pm 4.2	161.0 \pm 9.9	18.0 \pm 1.4	17.7 \pm 2.5	25.0 \pm 3.6	
	8.0	-	8.3 \pm 3.2	144.7 \pm 12.0	14.3 \pm 2.5	17.3 \pm 7.4	29.3 \pm 5.5	
	40	-	13.3 \pm 1.2	159.7 \pm 11.1	11.7 \pm 1.5	18.3 \pm 5.5	23.0 \pm 6.6	
	200	-	12.7 \pm 2.1	141.7 \pm 21.4	12.3 \pm 3.1	17.7 \pm 0.6	29.7 \pm 3.2	
	1000	-	7.3 \pm 3.1	141.3 \pm 29.4	6.3 \pm 4.0	17.0 \pm 5.3	35.7 \pm 11.4	
	5000	-	0.3 \pm 0.6	28.3 \pm 6.4	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	3.0 \pm 1.0	
陽性 対照	2AA	0.5	+		272.0 \pm 24.0		146.0 \pm 21.2	102.5 \pm 23.3
		1.0	+	49.5 \pm 6.4	406.5 \pm 43.1	22.0 \pm 1.4	290.0 \pm 104.7	158.0 \pm 36.8
		2.0	+	147.0 \pm 12.7	693.0 \pm 60.8	55.5 \pm 14.8	578.0 \pm 36.8	643.5 \pm 27.6
		5.0	+	203.0 \pm 19.8		292.5 \pm 23.3		
		20	+					
		80	+					
	MNNG	1.0	-	9.0 \pm 0.0	197.0 \pm 19.8			
		2.0	-	485.0 \pm 114.6	840.5 \pm 292.0			
		5.0	-	2866.5 \pm 89.8	3023.0 \pm 148.5			
	DR	0.5	-					261.0 \pm 31.1
		1.0	-					722.0 \pm 45.3
		2.0	-					1162.5 \pm 55.9
	4NOPD	1.0	-				308.5 \pm 14.8	
		2.0	-				493.5 \pm 3.5	
		5.0	-				995.0 \pm 90.5	
	9AA	5.0	-			17.0 \pm 8.5		
		20	-			60.0 \pm 7.1		
		80	-			2371.5 \pm 613.1		

表中の数字は 3 連の平均値 \pm SD (溶媒対照群は 5 連、陽性対照群は 2 連)。空欄は該当がない。

: 目視で析出がみられた。

陽性対照物質

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NOPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

2AA : 2-アミノアントラセン

9AA : 9-アミノアクリジン

DR : ダウノルピシン

統計解析 : Student の t 検定 (**p<0.01)。

試験 3 の結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			7レームシフト型	
			TA98	
溶媒対照	0	—	32.4 \pm 4.2	
パクロブトラゾール	100	—	32.7 \pm 6.4	
	200	—	29.3 \pm 4.9	
	500	—	29.3 \pm 6.0	
	1000	—	25.7 \pm 7.6	
	2500	—	13.0 \pm 1.7	
	5000	—	9.0 \pm 1.7	
溶媒対照	0	+	33.6 \pm 4.3	
パクロブトラゾール	100	+	28.7 \pm 4.7	
	200	+	36.3 \pm 9.6	
	500	+	31.0 \pm 2.0	
	1000	+	30.5 \pm 3.5	
	2500	+	11.3 \pm 3.2	
	5000	+	5.0 \pm 3.6	
陽性対照	2AA	0.5	+	209.5 \pm 44.5
		1.0	+	526.0 \pm 32.5
		2.0	+	1585.0 \pm 77.8
	DR	0.5	—	89.5 \pm 21.9
		1.0	—	161.5 \pm 21.9
		2.0	—	329.5 \pm 27.6

表中の数字は 3 連の平均値 \pm SD (溶媒対照群は 5 連、陽性対照群は 2 連)。

陽性対照物質

2AA : 2-アミノアントラセン

DR : ダウノルビシン

統計解析 : Student の t 検定 (有意差なし)。

③ 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)

(資料 No.T-28)

試験機関：財団法人残留農薬研究所
報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験方法：*Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H17)と欠損株(M45) を用いパクロブトラゾールの DNA 損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため、ジメチルスルホキシド(DMSO) を用いた。溶解限度である 250mg/mL (5mg/ディスク) を最高投与量とした。

試験結果：試験結果を次の表に示した。

薬剤	濃度 (μg /ディスク)	阻止帯(mm)		差(mm)
		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	(0.02ml)	0	0	0
パクロブトラゾール	10	0	0	0
	50	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
	5000	0	0	0
カナマイシン	10	7	6	1
マイトマイシンC	0.1	8	0.5	7.5

パクロブトラゾールは 5mg/ディスクにおいても両株に全く生育阻止を誘起しなかった。一方、陰性対照として用いたカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止を示し、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは両株に著明な生育阻止帯の差が生じた。

以上の結果から、パクロブトラゾールは DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

④マウスのリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 突然変異誘発性試験

(資料 No.T-57)

試験機関：Inveresk Research International (英国)

報告書作成年：1983 年

検体純度：

試験方法： マウスのリンパ腫細胞 (LS178Y/TK⁺) を用いた。

検体をメタノールに溶解し、液体培地中で細胞を3時間暴露した後、遠心分離により細胞を採集した(試験0日)。採集した細胞を液体の増殖培地に再懸濁し、3日間培養した後(試験3日)、遠心分離により細胞を採集してトリフルオロチミジン(TFT)を含む固型培地に 1.5×10^6 個になるように播種し、コロニーを形成させた。試験0及び3日目に、細胞の一部を固型培地に播種して生存率を調べ、これに基づいて突然変異の頻度を算出した。陽性対照として代謝活性化系(S-9 mix)の非存在下でエチルメタンスルホネート(EMS)、存在下で2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)処理群を設けた。実験は代謝活性化系(S-9 mix)の非存在下及び存在下で3連制で2回行った。

用量設定根拠；

判定基準；2つ以上の濃度で突然変異頻度が溶媒対照群の2倍を上回り、用量依存的な増加がみられた場合に陽性と判定した。

試験結果： 結果を次表に示す。

1回目及び2回目ともに、S-9 mixの存在下及び非存在下で突然変異頻度の増加はみられなかった。

一方、陽性対照に用いたEMS及び2AAF処理群では、突然変異頻度の顕著な増加がみられた。

以上の結果から、本剤はマウスのリンパ腫細胞に突然変異を誘発しないと判断された。

S-9 mix 存在下の 1 回目

薬剤	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	試験0日		試験3日	
		生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	生存率 (コロニー数/プレート)	TFT存在下の 生存率 (コロニー数/プレート)	突然変異頻度 ($\times 10^{-5}$)
溶媒対照 ^{c)}	0	60 (100)	256	86	7
パ ⁺ クワ ⁺ トラジ ⁺ ール	1.0	47 (78)	271	64	5
	3.3	49 (80)	239	67	6
	10.0	62 (103)	276	68	5
	33.3	43 (72)	219	40	4
	100.0	47 (78)	256	66	5
陽性対照 ^{e)}	50	27 (45)	127 ^{d)}	122 ^{f)}	19
	100	20 (33)	41 ^{e)}	411 ^{g)}	200

生存率は3連の平均値を示す。

a) : 上段に3連の平均値、下段の括弧内に溶媒対照に対する割合 (%) を示す。

b) : メタノール

c) : 2-AAF

d) : 細胞数は205個/プレート

e) : 細胞数は116個/プレート

f) : 細胞数は 1.0×10^6 個/プレート

g) : 細胞数は 5.8×10^5 個/プレート

S-9 mix 非存在下の 1 回目

薬剤	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	試験0日		試験3日	
		生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	生存率 (コロニー数/プレート)	TFT存在下の 生存率 (コロニー数/プレート)	突然変異頻度 ($\times 10^{-5}$)
溶媒対照 ^{b)}	0	74 (100)	225	43	4
パ ⁺ クワ ⁺ トラジ ⁺ ール	1.0	84 (114)	251	30	2
	3.3	67 (91)	236	39	3
	10.0	62 (84)	280	35	3
	33.3	59 (80)	218	48	4
	100.0	44 (59)	202	40	4
陽性対照 ^{c)}	200	65 (88)	287	246	17
	400	47 (64)	245	333	27

生存率は3連の平均値を示す。

a) : 上段に3連の平均値、下段の括弧内に溶媒対照に対する割合 (%) を示す。

b) : メタノール

c) : EMS

S-9 mix 存在下の 2 回目

薬剤	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	試験0日		試験3日	
		生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	TFT存在下の 生存率 (コロニー数/プレート)	突然変異頻度 ($\times 10^{-5}$)
溶媒対照 ^{b)}	0	136 (100)	246	91	7
パクロブトラゾール	60	113 (83)	167	45	5
	80	115 (85)	183	62	7
	100	120 (88)	157	53	7
	120	110 (81)	181	51	6
	140	88 (65)	195	76	8
陽性対照 ^{c)}	50	26 (19)	151	179	24
	100	26 (19)	140	209	30

生存率は3連の平均値を示す。

a) : 上段に3連の平均値、下段の括弧内に溶媒対照に対する割合 (%) を示す。

b) : メタノール

c) : 2-AAF

S-9 mix 非存在下の 2 回目

薬剤	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	試験0日		試験3日	
		生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	生存率 ^{a)} (コロニー数/プレート)	TFT存在下の 生存率 (コロニー数/プレート)	突然変異頻度 ($\times 10^{-5}$)
溶媒対照 ^{b)}	0	173 (100)	171	29	3
パクロブトラゾール	60	113 (65)	231	43	4
	80	107 (62)	217	54	5
	100	111 (64)	188	44	5
	120	95 (55)	155	32	4
	140	92 (53)	261	72	6
陽性対照 ^{c)}	200	145 (84)	219	131	12
	400	154 (89)	181	265	29

生存率は3連の平均値を示す。

a) : 上段に3連の平均値、下段の括弧内に溶媒対照に対する割合 (%) を示す。

b) : メタノール

c) : EMS

⑤ ヒトのリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.T-29)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1990年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：健康な男女各1名のドナーから得られた末梢血リンパ球（どちらの末梢血リンパ球も染色体異常発現率が低いことが確認されている）を用いて、代謝活性化系（S-9 mix）の存在下及び非存在下における染色体異常誘発性を検討した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

[用量設定試験]：

[細胞増殖抑制試験（分裂指数の測定）]と濃度選択：

ヒトリンパ球細胞を 44 時間培養した後に、検体は 50～1000 μ g/mL の濃度範囲、また、溶媒対照および陽性対照を暴露した。

S-9 mix 非存在下では検体の 6 段階濃度（両ドナーとも 50～1000 μ g/mL の濃度）で 3 時間処理し、さらに 72 時間培養した後に染色体標本を作製した。一方、S-9 mix 存在下の場合には、両ドナーとも 50～1000 μ g/mL の濃度の 6 段階濃度で 3 時間処理し、さらに 72 時間培養した後に標本を作製した。

各処理系列とも、作製した染色体標本で分裂指数（細胞 1000 個中の有糸分裂細胞の比率）を求めた。

500、700 および 1000 μ g/mL 処理群では、S-9 mix 存在下及び非存在下のいずれにおいても検体の沈殿がみられた。溶媒対照群に比較して細胞分裂指数に低下が認められた。

S-9 mix 非存在下で 500 μ g/mL を処理した場合には、溶媒対照に比してドナー1の培養リンパ球では約 13%、ドナー2の培養リンパ球では約 27%低下した。また S-9 mix 存在下で 500 μ g/mL を処理した場合には、溶媒対照に比してドナー1では約 23%、ドナー2では約 52%低下した。

[染色体異常試験]

分裂指数の顕著な低下がみられた濃度を最高濃度とし、各処理系列とも 50、250 および 500 μ g/mL の 3 段階濃度について染色体異常誘発性を調べた。

観察は検体処理群、溶媒対照群および陽性対照群では 100 個の分裂中期像について行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

追加検査として男性ドナーの溶媒対照群および非存在下の 500 μ g/mL 群について分裂中期細胞 100 個を検査した。

陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではマイトマイシン-C を、存在下ではシクロホスファミドを、溶媒対照として DMSO を用いた。

試験結果：結果を表 1 に示した。

S-9 mix 存在下の両ドナーの培養リンパ球ならびに S-9 mix 非存在下のドナー 2 の培養リンパ球には、いずれの濃度においても染色体異常を有する細胞の出現率に増加は認められなかった。

S-9 mix 非存在下で 500 μ g/ml を 3 時間処理したドナー 1 の培養リンパ球では、異常細胞の発現率に増加がみられた。また、この培養リンパ球および溶媒対照リンパ球について新たに 100 個の分裂中期細胞を検査したところ、異常細胞の発現率は減少したものの統計学的有意差は認められた。さらに、ドナー 1 の培養リンパ球を用いて S-9 mix 非存在下で 500 μ g/ml 処理した再試験を実施した結果、染色体異常を示す細胞数に統計学的有意な増加は認められず、再現性が示されなかった。このことから、S-9 mix 非存在下で 500 μ g/ml 処理したドナー 1 の培養リンパ球にみられた変化は毒性学的意義のある変化ではないことが確認され、検体の影響ではないと判断された。

一方、陽性対照のシクロホスファミドおよびマイトマイシン C 処理群では、染色体異常を有する細胞の出現率に明らかな増加が認められた。

以上のことから、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、ヒト培養リンパ球に染色体異常を誘発しないと判断される。

表 1. 染色体異常試験結果

S-9 mix	供血者	薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	異常細胞の出現率 (%) #	細胞あたりの異常数#	平均有糸分裂指数 (%)	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数						
									ギャップ	切断	断片 / 点状断片	複合損傷	分体交換	その他	
-	1	溶媒対照 ¹⁾	—	3h (72h) ⁴⁾	0.50	0.005	9.9	100	0	0	0	0	0	0	
		パクロブトロール	50		0.0	0.000	8.1	100	0	0	1	0	0	0	
			250		0.50	0.005	9.1	100	1	0	0	0	0	0	
					100	3	0	0	0	0	0	0	0		
			500		100	2	0	1	0	0	0	0	0		
					100	2	1	3	0	0	0	0	0		
			100		1	2	2	0	0	0	0	0			
		陽性対照 ²⁾	1.0		55.00**	0.850	2.0	100	19	31	10	1	4	22	
		2	溶媒対照 ¹⁾		—	1.50	0.015	9.9	100	1	0	2	0	0	0
			パクロブトロール		500	100	3	0	1	0	0	0	0	0	
	100			1		2	1	0	0	0	0				
	250			100	3	0	0	0	0	0	0	0			
				100	1	1	0	0	0	0	0	0			
	500			100	2	0	1	0	0	0	0	0			
				100	0	0	0	0	0	0	0	0			
	陽性対照 ²⁾		1.0	47.00**	0.820	4.3	100	24	24	20	0	4	17		
	1		溶媒対照 ¹⁾	—	1.00	0.010	6.5	100	5	0	2	0	0	0	
			パクロブトロール	500	100	5	0	0	0	0	0	0	0		
		100			2	1	0	0	0	0	0				
		100		10	1	2	0	0	0	0					
				陽性対照 ²⁾	1.0	47.00**	0.730	5.0	100	12	21	15	0	3	19
		+	1	溶媒対照 ¹⁾	—	3h (72h) ⁴⁾	0.00	0.000	4.0	100	1	0	0	0	0
	パクロブトロール			50	100		4	0	0	0	0	0	0	0	
					100		1	0	1	0	0	0	0		
250				100	2		0	0	0	0	0	0			
				100	1		0	0	0	0	0	0			
500				100	2		0	1	0	0	0	0			
				100	4		0	3	0	0	0	0			
100	1			1	0		0	0	0	0					
陽性対照 ³⁾	50			32.00**	0.440		8.1	100	17	15	0	0	0	5	
2	溶媒対照 ¹⁾			—	0.00		0.000	12.6	100	0	0	0	0	0	0
	パクロブトロール		50	100	4	0	0	0	0	0	0	0			
				100	0	0	0	0	0	0	0				
			250	100	1	0	0	0	0	0	0				
				100	1	2	0	0	0	0	0				
			500	100	1	0	0	0	0	0	0				
				100	1	0	0	0	0	0	0				
	陽性対照 ³⁾		25	10.00**	0.110	8.4	100	4	7	3	0	0	0		

1) : DMSO 5µL/mL

2) : マイトマイシン C

3) : シクロホスファミド

: ギャップを除く

** : 統計学的有意性 p<0.01 (Fisher's exact test)

4) : 回復時間

⑥ マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-30)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1991 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：C57BL/6JfBL10/Alpk 系マウス

用量設定試験；

小核試験 ； 週齢 7～10 週、1 群雌雄各 5 匹

体重範囲 雄 19.9～27.6g、雌 16.0～22.2g

試験方法：パクロブトラゾールをコーン油に懸濁し、233 および 373 mg/kg の用量で雌雄各 5 匹に単回強制経口投与した。さらに別の群に溶媒のみ、あるいは陽性対照としてシクロホスファミド (65 mg/kg) を投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。

各用量群および溶媒対照は投与 24、48 および 72 時間後に、陽性対照は投与 24 時間後に屠殺した後、大腿骨骨髄細胞を採取し塗抹標本を作製した。なお、各動物は屠殺時に肉眼的病理検査を実施した。

各動物 1000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を計測した。また、赤血球 1000 個にみられる正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出することにより細胞毒性の有無を評価した。

< 投与量設定根拠 (用量設定試験) >：

結果：結果の概要を表に示す。

233 および 373 mg/kg 群で、雌雄とも鎮静、泌尿器周囲の湿潤、円背位、つま先歩行、眼に分泌物、立毛および安定性低下がみられた。くわえて、373 mg/kg 群では異常呼吸および低体温、233mg/kg 群では開脚歩行および歩行異常がみられた。

233mg/kg 群では、雌 1 匹を投与 4 時間後に、373mg/kg 群では雄 3 匹を投与 22 時間後に、雌 2 匹を投与 4 時間と 20 時間後に屠殺した。

小核を有する多染性赤血球数の出現頻度は、いずれの用量群および採取時間においても溶媒対照群と比較して、有意な増加は認められなかった。

多染性赤血球数出現率の有意な低下が溶媒対照群と比較して、233 mg/kg 群では投与 24 時間後、373 mg/kg 群では投与 24 および 48 時間後に認められた。これは、細胞毒性作用により骨髄の増殖抑制を誘発したものと考えられる。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の発現頻度に有意な増加が認められた。

表 小核試験結果

投与後の時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	小核を有する多染性赤血球数 ^{c)} (1000 個あたり)	正染色赤血球に対する多染性赤血球の出現率 ^{d)} (%)
24	溶媒対照 ^{a)}	—	1.8 ± 1.9	45.9 ± 6.2
	パクロブトラゾール	233	2.4 ± 2.0	37.7 ± 8.5**
		373	2.3 ± 2.2	41.1 ± 7.9*
	陽性対照 ^{b)}	65	20.4 ± 7.8**	43.8 ± 4.4
48	溶媒対照 ^{a)}	—	1.4 ± 1.4	45.4 ± 4.7
	パクロブトラゾール	233	1.6 ± 1.6	44.4 ± 2.9
		373	2.0 ± 1.4	37.9 ± 8.1**
72	溶媒対照 ^{a)}	—	1.7 ± 1.8	45.6 ± 3.1
	パクロブトラゾール	233	1.8 ± 1.5	45.2 ± 6.2
		373	2.0 ± 2.3	45.4 ± 4.7

a) : コーン油

b) : シクロホスファミド

c) : 多染性赤血球 1000 個あたり、各動物 1000 個の多染性赤血球を計測。

d) : 各動物赤血球 1000 個を計測

統計処理 : Student's t-test, * : p<0.05, ** : p<0.01

以上の結果から、パクロブトラゾールは本試験条件下でマウス骨髄細胞小核試験において染色体異常を示さないものと判断される。

⑦マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-58)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1983 年

検体の純度：

試験動物：C57BL/6J マウス

用量設定試験；

小核試験 ； 週齢 6～8 週、1 群雌雄各 5 匹

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、87.5 および 140 mg/kg の用量を 10mL/kg の液量で雄雌各 5 匹に 1 回腹腔内投与した。さらに別の群に溶媒のみ、あるいは陽性対照としてシクロホスファミド (60 mg/kg) を投与した。

投与 24、48 および 72 時間後に屠殺し、大腿骨骨髄細胞を採取し、塗抹標本を作製した。各動物 1000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を計測した。

用量設定根拠：

結果：結果の概要を表に示す。

溶媒対照群では、小核発現頻度にばらつきがみられ、全期間の個体別値の範囲は 0～12 であった。検体の 140mg/kg 投与群で 24 時間後に小核発現頻度に有意差がみられたが、個体別値の範囲は 2～12 であり、対照群の個体別値の範囲内にあった。

一方、陽性対照群では、全期間に小核発現頻度の有意な増加がみられた。

以上の結果から、本剤は本試験条件下でマウス骨髄細胞小核試験において染色体異常を示さないものと判断される。

試験結果

投与後 時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	小核発現頻度 (%) ^{c)}
24	溶媒対照 ^{a)}	0	10	2.8
	パクロブトラゾール	87.5	9	4.0
		140	10	6.2**
	陽性対照 ^{b)}	60	10	23.6***
48	溶媒対照 ^{a)}	0	10	3.4
	パクロブトラゾール	87.5	10	2.6
		140	10	4.6
	陽性対照 ^{b)}	60	10	20.6***
72	溶媒対照 ^{a)}	0	10	4.8
	パクロブトラゾール	87.5	10	3.0
		140	8	3.5
	陽性対照 ^{b)}	60	9	9.8***

a) : コーン油

b) : シクロホスファミド

c) : 多染性赤血球 1000 個中、小核を有する多染性赤血球数。

統計解析 : Student の t 検定 (**p<0.01、***p<0.001)

⑧ パクロブトラゾールのラットにおける染色体異常試験

(資料 No.T-31)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

試験動物 : Alpk系ラット (6~8 週齢)、1 群雄 6 匹

試験期間 : 5 日間

試験方法 : パクロブトラゾールをコーン油に懸濁して、胃カテーテルを用いて 250mg/kg 体重の投与レベルで毎日 1 回 5 日間連続強制経口投与した。投与量は、5 日間投与しても死亡例を生じない最高投与量を求める予備投与試験から決定した。なお、陰性対照にはコーン油を、また陽性対照にはシクロホスファミドの生理食塩溶液(1 mg/ml)を用いた。すべての溶液は体重 100g 当たり 1 ml の割合で投与した。屠殺 2 時間前にコルヒチン 3 mg/kg 体重を投与した。屠殺後各ラットの両大腿骨を摘出し骨髓を採取して染色体を検査した。各動物当たり可能な限り 100 個の分裂中期像を観察した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

パクロブトラゾール投与群には、陰性対照群と比較して有意な染色体異常は認められなかった。一方、陽性対照群では染色体異常を有する細胞の数及び割合が対照群と比較して有意に増加した。

以上の結果から、パクロブトラゾールは本試験条件下ではラットの骨髓細胞に対して染色体異常を誘発しないと判断される。

薬物	投与量 (mg/kg)	検査 細胞総数	異常を有する細胞の数					異常を有する細胞の割合(%)		染色体数の分布 ^{a)}		
			ギャップ	切断	断片	微小	その他	全異常	ギャップ以外の異常	<42	42	>42
溶媒対照 (コーン油)	(10mℓ)	484	1	0	1	2	0	0.80	0.60	28	455	1
パクロブトラ ゾール	250	500	6	0	0	0	0	1.20	0.00	14	486	0
陽性対照 (シクロホス ファミド)	10	333	20**	26**	31**	12**	3	26.18**	21.00**	31	297	5

** :p<0.01 (Fisher's exact test,片側)

a): <42, 42 あるいは >42 の染色体を有する細胞の数

⑨ ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* の細胞遺伝学的試験

(資料 No.T-32)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

試験動物 : Alpk 系ラット (6~8 週齢)、投与群雌雄各 8 匹、陰性及び陽性対照群雌雄各 12 匹

試験期間 : 2 日間

試験方法 : パクロブトラゾールをコーン油に懸濁し、胃カテーテルを用いて 30、150 及び 300mg/kg の投与レベルで 1 回強制投与した。投与量は 1 回投与で死亡例を生じない最高投与量を求める予備試験の成績から決定した。なお、陰性対照にはコーン油を、陽性対照にはシクロホスファミドの生理食塩溶液 3mg/ml を用いた。全ての溶液は体重 100g 当たり 1ml の割合で投与した。屠殺 2 時間前にコルヒチン 3mg/kg をラットに腹腔内投与した。陰性対照群及びパクロブトラゾール 300mg/kg 投与群は投与後 12、24 及び 48 時間後に屠殺し、その他の群は投与後 24 時間後に屠殺した。屠殺後、大腿骨髄を採取し染色体を検査した。

試験結果 : 試験結果を次頁の表に示した。

投与 12 時間後屠殺 ; パクロブトラゾール 300mg/kg 投与群で、ギャップを含めた全異常およびギャップ以外の異常が陰性対照群と比較して統計学的に有意に増加した。

投与 24 時間後屠殺 ; パクロブトラゾール投与群は染色体異常の発現頻度において濃度と相関した増加はみられず、また対照群と比較して統計学的に有意な増加はみられなかった。一方、陽性対照群では染色体異常を有する細胞の割合が有意に増加した。

投与 48 時間後屠殺 ; パクロブトラゾール 300mg/kg 投与群には、陰性対照群と比較して統計学的に有意な染色体異常は認められなかった。

以上の成績から、パクロブトラゾールはラットの骨髄細胞に対して変異原性を示さないものと判断される。なお、投与 12 時間後に屠殺したパクロブトラゾール 300mg/kg 投与群にみられた統計学的有意差は、対照群のバラツキの範囲から考えて生物学的には意味の無いものと判断される。

屠殺 時間	薬物	投与量 (mg/kg)	検査 細胞総 数	異常を有する細胞の数					異常を有する細胞の割合(%)		染色体数の分布 ^{a)}		
				ギャップ	切断	断片	微小	その他	全異常	ギャップ以外 の異常	<42	42	>42
12	溶媒対照 (コーン油)	(10mℓ)	1181	5	0	5	1	0	0.92	0.50	89	1092	0
	パクロブト ラゾール	300	800	7	0	6	5	0	2.25*	1.38*	43	757	0
24	溶媒対照 (コーン油)	(10mℓ)	939	3	0	3	0	0	0.60	0.30	112	427	0
	パクロブト ラゾール	30	750	1	1	3	0	0	0.67	0.53	104	646	0
		150	687	0	0	1	0	0	0.14	0.14	53	634	0
		300	550	3	0	1	0	0	0.73	0.18	44	506	0
	陽性対照 (シクロホ スファミド)	10	1000	33	39	75	10	44	12.70**	10.70**	171	829	0
48	溶媒対照 (コーン油)	(10mℓ)	1149	3	1	11	1	0	1.40	1.13	49	100	0
	パクロブト ラゾール	300	800	2	0	2	0	0	0.50	0.25	17	783	0

* : p<0.05 (変換データに基づく片側 t 検定)

** : p<0.01 (変換データに基づく片側 t 検定)

a) : <42, 42 あるいは >42 の染色体を有する細胞の数

⑩マウスを用いた優性致死試験

(資料No.T-59)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物：ICR マウス (CD-1)、雄：交配開始時に13～14週齢、雌10週齢

1群 雄15匹 (投与は20匹)、雌30匹

試験期間：8週間 (交配期間)

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、各群20匹の雄に25、100及び300mg/kg用量を0.1mL/kgの液量で5日間、毎日強制経口投与した。溶媒対照群にはコーン油を同様に投与した。陽性対照群にはシクロホスファミド200mg/kg用量を0.1mL/kgの液量で5日目に1回、腹腔内投与した。

3日後に、各群15匹の健康状態が良好な雄を選抜し、雄1匹に対し雌2匹を1週間、同居させた。交配は、1週間ごとに新しい雌と入れ替えて計8週間行った。

雌は、1週間の同居終了から16日後に屠殺した。

用量設定根拠：

試験項目：雄については、投与期間中に毎日体重測定及び一般状態の観察を行った。

雌については、同居終了から16日後に屠殺し、妊娠の有無、着床数及び死亡胚数を調べた。

試験結果：結果を次表に示す。

雄では、投与期間中に300mg/kg群で死亡(4日目に1匹)、一般状態の変化(立毛、鎮静化、尿失禁、振戦、被毛の汚れ)、体重の軽度の低値がみられた。シクロホスファミド投与群では、計3匹が交配期間の7～8週時に死亡した。

雌では、陽性対照のシクロホスファミド投与群で交配1～3週目に平均着床数の減少及び早期死亡胚の増加、交配4週目に後期死亡胚の増加、並びに交配7週目に妊娠率の低下がみられた。検体投与群では、変化はみられなかった。

なお、20mg/kg群で交配8週目、100mg/kg群で交配4及び8週目に妊娠率の有意な低下がみられたが、他の項目にはいずれの時期でも変化がないこと、及び300mg/kg群では同様の変化がないことから、偶発的なものと考えられた。

以上の結果より、本剤を雄マウスに経口投与した場合、優性致死誘発性は認められず、本試験条件下では変異原性を有しないと判断された。

交配週	薬 剤	検 体				シクロホスファミド*
	投与量(mg/kg)	0	25	100	300	200
0 ^{e)}	交尾雌数 (雄1匹当たり)	2.00	1.95	2.00	2.00	2.00
	妊娠率 (%) ^{a)}	100	100	100	100	100
	平均着床数 ^{b)}	13.50	13.33	13.40	13.53	13.67
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.75	0.69	0.71	0.59	0.64
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.201	0.185	0.191	0.158	0.170
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	30	23	27	13	20
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	13	7	7	10	10
1	交尾雌数 (雄1匹当たり)	2.00	1.93	2.00	1.93	1.80
	妊娠率 (%) ^{a)}	100	97	100	97	90
	平均着床数 ^{b)}	13.50	13.70	13.77	13.57	11.51**
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.84	0.74	0.90	0.86	2.63**
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.223	0.195	0.238	0.230	0.872**
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	40	31	50	45	100**
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	3	7	10	0	11
2	交尾雌数 (雄1匹当たり)	1.87	1.80	2.00	2.00	1.93
	妊娠率 (%) ^{a)}	93	93	100	100	97
	平均着床数 ^{b)}	13.21	12.60	12.70	13.17	10.83**
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.77	0.77	0.86	0.79	2.38**
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.208	0.209	0.238	0.214	0.803**
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	36	35	43	30	100**
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	14	8	10	3	7
3	交尾雌数 (雄1匹当たり)	1.67	1.73	1.87	1.60	1.73
	妊娠率 (%) ^{a)}	83	87	93	80	87
	平均着床数 ^{b)}	12.47	13.17	13.13	12.50	11.30
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.84	0.78	1.01	0.87	1.38**
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.232	0.215	0.275	0.242	0.426**
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	40	38	61	46	69*
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	8	0	7	8	4
4	交尾雌数 (雄1匹当たり)	2.00	1.73	1.67	1.93	1.80
	妊娠率 (%) ^{a)}	100	87	83*	97	90
	平均着床数 ^{b)}	13.40	13.23	12.40	13.47	13.50
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.82	0.81	0.79	0.87	0.76
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.220	0.216	0.221	0.235	0.206
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	37	42	44	41	33
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	3	4	8	3	26*
5	交尾雌数 (雄1匹当たり)	1.93	1.67	1.80	1.80	1.80
	妊娠率 (%) ^{a)}	97	83	90	90	90
	平均着床数 ^{b)}	15.23	13.30	13.33	13.67	13.60
	平均死亡胚数 ^{c)}	1.02	0.78	0.91	0.89	0.75
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.258	0.211	0.247	0.238	0.202
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	52	40	52	52	33
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	10	8	7	15	15

a) : Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

b) : Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

c) : Freeman and Tukey の方法で変換した値。分散分析 (*p<0.05、**p<0.01)

d) : Freeman and Tukey の逆正弦変換で変換した値。分散分析 (*p<0.05、**p<0.01)

e) : 投与開始前 (雌雄とも 8~9 週齢) のデータ

交配週	薬剤	検体				シクロホスファミド*
	投与量(mg/kg)	0	25	100	300	200
6	交尾雌数 (雄1匹当たり)	1.67	1.87	1.93	1.80	1.60
	妊娠率 (%) ^{a)}	83	93	97	90	80
	平均着床数 ^{b)}	13.77	13.30	13.73	13.63	12.48
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.92	0.83	0.84	0.84	0.89
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.246	0.225	0.224	0.222	0.266
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	48	36	41	44	46
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	12	11	0	7	8
7	交尾雌数 (雄1匹当たり)	1.87	1.87	1.73	1.93	1.29
	妊娠率 (%) ^{a)}	93	93	87	97	62**
	平均着床数 ^{b)}	13.53	13.00	12.96	12.90	14.85
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.94	0.77	1.02	0.65	0.91
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.250	0.208	0.286	0.178	0.236
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	54	36	46	17	39
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	4	4	15	10	22
8	交尾雌数 (雄1匹当たり)	2.00	1.47	1.60	1.73	1.75
	妊娠率 (%) ^{a)}	100	73**	80*	87	88
	平均着床数 ^{b)}	13.37	12.33	12.88	13.23	14.25
	平均死亡胚数 ^{c)}	0.77	0.77	0.79	0.77	0.77
	着床数当たりの死亡胚率 ^{d)}	0.210	0.224	0.219	0.206	0.201
	早期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	37	36	33	35	38
	後期死亡胚を持つ雌の割合 (%) ^{a)}	3	9	13	8	14

a) : Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

b) : Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

c) : Freeman and Tukey の方法で変換した値。分散分析 (*p<0.05、**p<0.01)

d) : Freeman and Tukey の逆正弦変換で変換した値。分散分析 (*p<0.05、**p<0.01)

⑪ラットの肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験

(資料 No.T-60)

試験機関: Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP)、1 群雄 2 または 3 匹 (溶媒対照群及び陽性対照群は 1 匹)
体重範囲 240~343g、7~10 週齢

試験期間: 1986 年 2 月に投与

試験方法: 検体をコーン油に懸濁し、40、200 及び 400mg/kg の用量を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。陽性対照群には 6-ジメチルアミノフェニルアゾベンゾチアゾール (6BT) を同様に投与した。4 及び 12 時間後に深麻酔下で灌流し、肝細胞を採集し、 1.5×10^5 個をプラスチック製スライドに接着させ、 ^3H -チミジンを添加して 4 時間培養した。1 匹当たり 3 枚のスライドを作製し、1 枚につき可能な限り 50 個の細胞を調べ、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (^3H -チミジンの取り込み) の誘導を核当りの銀細粒子数で評価した。実験は 2 回実施した。

判定基準;核当りの平均銀細粒子数が 3 以上で、かつ再現性がみられる場合に陽性と判定した。

試験結果: 結果を次表に示した。

検体処理群では最高用量においても、陰性対照群と比べ核当り平均銀細粒子数の増加は認められなかった。なお、2 回目の実験において、400mg/kg 用量の 1 匹で強い細胞毒性が認められ、十分に高い用量で実験が行われたことが示された。

陽性対照の 6BT では平均銀細粒子数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本剤はラットの肝細胞に DNA 損傷を誘発しないと判断された。

1 回目の結果

投与後時間	薬物	投与量 (mg/kg)	検査動物数	平均銀粒子数/核	DNA 修復率 ^{a)} (%)
4	溶媒対照	0	1	19.94	90
	パクロブトラゾール	40	2	-7.53	2
		200	2	-8.93	0.5
		400	2	-11.60	0.5
		陽性対照	40	1	-6.90
12	溶媒対照	0	1	-2.40	0
	パクロブトラゾール	40	2	-5.08	0
		200	2	-4.69	0.5
		400	2	-6.73	0
		陽性対照	40	1	13.45

表中のパクロブトラゾールの群平均値は申請者が算出した。

a) : 正味の銀粒子数が5つ以上の細胞の割合。

2 回目の結果

投与後時間	薬物	投与量 (mg/kg)	検査動物数	平均銀粒子数/核	DNA 修復率 ^{a)} (%)
4	溶媒対照	0	1	-5.69	0
	パクロブトラゾール	40	3	-7.37	2
		200	3	-10.37	0
		400	2 ^{b)}	-10.18	1
		陽性対照	40	1	11.24
12	溶媒対照	0	1	-1.60	0
	パクロブトラゾール	40	3	-1.69	0.7
		200	3	-4.05	1.3
		400	3	-2.05	1
		陽性対照	40	1	22.94

表中のパクロブトラゾールの群平均値は申請者が算出した。

a) : 正味の銀粒子数が5つ以上の細胞の割合。

b) : 1匹は、スライド3枚とも強い細胞毒性により観察不可能であった。

(14) 生体の機能に及ぼす影響

薬理試験

(資料 No.T-33)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1986年

検体の純度：

(1) マウスの消化器系に対する作用

供試動物：Alpk系マウス(体重20~25g)、1群雄10匹

投与方法：一夜絶食(飲水は自由摂取)させたマウスに、に懸濁し
たパクロブトラゾールを体重1kg当たり100mgになるように1回経口投与した。60
分後にに懸濁した5%炭末を経口投与し、さらに60分後動物を屠
殺した。全腸管を摘出し、炭末の移動距離を腸管の全長に対する割合として求めた。
なお、陽性対照としてカルバコール1mg/kgをに懸濁して炭末投与前
に皮下投与し、溶媒対照としてのみを同様に経口投与した。

結果：パクロブトラゾールを投与しても炭末の移動距離は溶媒対照と変わらず、胃腸管運
動に有意な影響を示さなかった。一方、陽性対照のカルバコール投与により、胃腸
管運動に有意な増強がみられた。

(2) ビーグル犬の呼吸、循環器系に対する作用

供試動物：ビーグル犬(体重14~18kg)、雄3匹

投与方法：ゼラチンカプセルに入れたパクロブトラゾール300mg/kgを1回経口投与した。
動脈にカテーテルを埋め込み血圧を測定した。心拍数は脈圧から電氣的に誘導し、
また四肢誘導法によりECGを測定した。心収縮力指数をQ-A間隔と拡張期の血圧
から算出した。呼吸数は1分間当たりの呼吸回数として測定した。これらの測定は、
最初の1時間は継続的に、その後は投与2,3及び5時間後にそれぞれ1時間にわた
って行った。

結 果： 試験結果を次表に示した。

経過時間 (hr)	平均動脈圧 (mmHg)	心拍数 (bts/min)	心収縮力 指数	呼吸数 (呼吸回数/min)
投与前	96±5.4	79±1.8	1129±220	19±0.7
投与後 1	92±7.4	81±1.3	1063±270	19±0.2
投与後 2	90.5±9.3	80±2.3	991±260	18±1.1
投与後 3	90±6.8	76±4	1022±240*	18±1.6
投与後 5	90±7.7	75±5.3	984±206	17.5±1.8

$$\text{心収縮力指数} = \frac{\text{拡張期血圧}}{\text{Q-A 間隔}}$$

Student's t-test * : p < 0.05

数値は平均値±標準誤差で表示

パクロブトラゾール投与による血圧、心拍数及び呼吸数への有意な影響はみられなかった。心収縮力指数の有意な低下が投与後 3 時間にみられたが、一過性であるところから生物学的に有意な変化とは考えられなかった。また、ECG パターンに変化は認められなかった。

(3) ラットの中樞神経系に対する作用

i) ラットの行動への影響

供試動物： Alpk 系ラット (体重 140~220g)、1 群雄 2 匹

投与方法： パクロブトラゾールを _____ に懸濁し、100、500 及び 1000mg/kg の用量で 1 回経口投与した。なお、対照群として _____ を 1 回経口投与した。投与 1、2、4、6、24 及び 48 時間時に、死亡、ケージ内運動性、運動失調、痙攣、異常挙動 (常同行動)、鎮静、腹臥、挙尾、耳介血管拡張、眼瞼下垂、呼吸数、立毛、運動量 (歩行及び立ち上り)、流涎、振顫、正向反射、緊張症状、縮瞳、流涙、尿失禁、糞の状態、筋緊張及び体重の各項目について検査した。

結 果： パクロブトラゾールを最高投与量の 1000mg/kg 投与しても、これらの検査項目に異常は認められなかった。

ii) ラットの前肢及び後肢の握力に対する影響

供試動物： Alpk系ラット（体重 140～220g）、1 群雄 10 匹

投与方法： パクロブトラゾールを 500 及び 1000mg/kg に懸濁し、500 及び 1000mg/kg の用量で 1 回経口投与した。陰性対照として 0.5% ポリソルベート 80 を、陽性対照としてクロルジアゼポキシドを 10、20 及び 40mg/kg の用量で 1 回経口投与した。投与 60 分後に前肢及び後肢の握力を測定した。すなわち、ひずみ計に接続した三角形の握り輪を前肢に握らせ、動物の尾を前肢を離すまで引っ張り続けた。また、ひずみ計に接続した T 型の棒に後肢をかけさせ後肢を離すまで引っ張り続けた。それぞれひずみ計を読みとり、各群の動物の前肢及び後肢の握力の強さを測定した。

結果： 試験結果を次の表に示した。

供試薬剤	投与量 (mg/kg)	前肢の握力 (kg)	後肢の握力 (kg)
陰性対照	0	0.514±0.116	0.454±0.026
パクロブトラゾール	500	0.503±0.86	0.476±0.046
	1000	0.501±0.057	0.461±0.045
陽性対照 (クロルジアゼポキシド)	10	0.503±0.096	0.329±0.04**
	20	0.446±0.088	0.300±0.075**
	40	0.486±0.097	0.287±0.045***

数値は平均値±標準偏差で表示

Student's t-test

** : p < 0.01

*** : p < 0.001

いずれの投与量においても、前肢及び後肢に対するパクロブトラゾール投与の影響はみられなかった。一方、陽性対照のクロルジアゼポキシドは、後肢の握力を用量依存的に減弱させた。

iii) ラットのフローセン睡眠時間に対する影響

供試動物： Alpk系ラット（体重 160～180g）、1 群雌 3 匹

投与方法： パクロブトラゾールを 0.5% ポリソルベート 80 に懸濁し、100、500 及び 1000mg/kg の用量で 1 回経口投与した。なお、陽性対照としてジアゼパム及びアンフェタミンを各々 5mg/kg、1 回経口投与した。陰性対照として 0.5% ポリソルベート 80 を経口投与した。

麻酔箱に投与群及びそれぞれの対照群を入れ、投与1時間後から、4%のフローセン（ハロタン）蒸気を含む酸素を30 /分で3分間吸入させ、フローセン吸入を止め5分後から各々のラットが覚醒するまでの時間を記録した。

結 果： 500 及び 1000mg/kg の用量で、パクロブトラゾールはフローセンによる睡眠時間を有意に延長したが、100mg/kg では影響はみられなかった。一方、ジアゼパムは睡眠時間を延長し、アンフェタミンは睡眠時間を短縮した。

(4) 末梢自律神経系に対する作用

i) ラットの輸精管を用いた交感神経アドレナリン作動性神経及び α -アドレナリン受容体に対する作用

供 試 臓 器： Alpk 系ラット雄（体重 270～340g）から摘出した輸精管

方 法：

試験 1； 摘出した輸精管を Krebs-Henseleit 液槽中（37℃に加温、95% O₂: 5% CO₂ ガスを通気）に 0.5g の静止張力で懸垂し、対照としてメトキサミン(0.1～30 μ M)を累積的に加え、メトキサミンによる収縮反応の濃度-反応曲線を作成した。洗浄後、液槽にパクロブトラゾールを 10 μ M になるように加え 30 分間平衡化させた後、メトキサミン濃度-反応曲線を再度作成し、それぞれのメトキサミン EC₅₀ 値を比較した。

試験 2； 試験 1 と同様に液槽中に懸垂した標本の輸精管平滑筋内の交感神経をプラチナリング電極によって経壁刺激し、収縮反応を記録した。6 回の対照反応記録後、パクロブトラゾール 10 μ M あるいはパクロブトラゾール 10 μ M 及びクロニジン 10 μ M の存在下で、経壁刺激に対する収縮反応を再度測定し、対照と比較した。

試験結果： パクロブトラゾールは α 1-及び α 2-アドレナリン受容体作動性あるいは拮抗性のいずれの作用も示さず、また交感神経系の刺激に対する反応にも有意な作用を示さなかった。

ii) モルモットの回腸を用いた副交感神経系、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体に対する作用

供 試 臓 器： Dunkin Hartley 系モルモット雄（体重 300～500g）より摘出した回腸条片標本

方 法：

試験 1； 回腸条片標本を Krebs-Henseleit 液槽中（37℃に加温、95% O₂: 5% CO₂ ガスを通気）に 0.5g の静止張力で懸垂し、回腸平滑筋内の副交感神経をプラチナリング電極によ

って刺激し、収縮反応を記録した。6回の対照反応記録後、パクロブトラゾールを $10\ \mu\text{M}$ になるように添加し、30分間平衡化させた後、収縮反応を再度測定した。

試験 2 ; 試験 1 と同様に標本を懸垂し、対照としてアセチルコリン($0.001\sim 10\ \mu\text{M}$)あるいはヒスタミン($0.01\sim 100\ \mu\text{M}$)を累積的に加え、収縮反応の濃度-反応曲線を作成した。パクロブトラゾールを $10\ \mu\text{M}$ になるように加え 30 分間平衡化させた後、再度濃度-反応曲線を作成し、それぞれの EC50 値を測定した。

試験結果 : パクロブトラゾールは、回腸の電氣的刺激に対する反応にも、アセチルコリンまたはヒスタミンに対する反応にも有意な影響を与えなかった。

iii) モルモットの気管平滑筋及び β -アドレナリン受容体に対する作用

供試臓器 : Dunkin Hartley 系モルモット雄 (体重 $300\sim 500\text{g}$)より摘出した気管を用いて作製したジグザグ型気管鎖状標本

方法 : ジグザグ型気管鎖状標本を Krebs-Henseleit 液槽中 (37°C に加温、 $95\% \text{O}_2$: $5\% \text{CO}_2$ ガスを通気)に懸垂し、 1g の静止張力下で 30 分間平衡化させた後、カルバコール $0.5\ \mu\text{M}$ を加えて収縮させ、イソプレナリン($0.001\sim 3\ \mu\text{M}$)を累積的に加え、気管のイソプレナリンによる弛緩に関する濃度-反応曲線を作成した。次にパクロブトラゾール $10\ \mu\text{M}$ になるように加え 30 分間平衡化させた後、再度イソプレナリン濃度-反応曲線を作成し、イソプレナリン EC50 値を測定した。

試験結果 : パクロブトラゾールは、気管のイソプレナリンに対する反応に薬理的に有意な作用は何ら示さなかった。

(5) ラットの横隔神経筋を用いた末梢神経筋接合部への作用

供試臓器 : Alpk 系ラット雄 (体重 $270\sim 340\text{g}$)より摘出した横隔神経付横隔膜

方法 : 横隔膜を Krebs-Henseleit 液槽中 (37°C に加温、 $95\% \text{O}_2$: $5\% \text{CO}_2$ ガス通気)に 5g の静止張力下で懸垂し、横隔神経を Finkelman 電極により刺激し、横隔膜の攣縮反応を継続的に記録した。これを対照にして、液槽にパクロブトラゾールを $10\ \mu\text{M}$ になるように添加し、30分間平衡化させた後、再度攣縮張力を測定した。

試験結果 : パクロブトラゾールは、ラット横隔膜の攣縮張力に有意な影響を与えなかった。

(6) ウサギ血液に対する溶血作用

供試動物： ニュージーランドホワイドウサギ

方 法： 血液をヘパリン処理試験管に採取し、遠心分離によって血漿を除去して、リン酸緩衝生理食塩液で10%赤血球浮遊液を調製した。

パクロブトラゾール0.01、0.03及び0.1%(w/v)溶液及び溶媒対照の を
当量の赤血球浮遊液に加え、37°Cで20分間振盪した後遠心分離した。得られた上清
を採り蒸留水で希釈し、分光々度計を用いて550nmにおける吸光度を測定し、溶血
の有無を検査した。

試験結果： パクロブトラゾール0.01及び0.03%(w/v)溶液では溶血はみられなかった。一方、パ
クロブトラゾール0.1%(w/v)（飽和溶液）では、溶媒対照と比較して統計学的に有意
な溶血がみられた。

以上の結果から、急性毒性レベルの高い用量の経口投与で、軽度の中樞神経の抑制作用を示す以外に、
パクロブトラゾールは主要な薬理学的活性を有しないと結論される。

「生体機能の及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要	
消化器系	炭末移動速度 (マウス)	経口 (0.5%CMC)	100	雄 10	100	—	影響なし
循環器系	血圧 心拍数 心電図 呼吸数 (イヌ)	経口 (カプセル)	300	雄 3	300	—	心収縮力指数の有意な低下が投与後 3 時間にみられた。一過性変化であり、生物学的に意味があるとは考えない
中枢神経系	症状観察 (ラット)	経口 (Tween80)	0、100、 500、1000	雄 2	1000	—	影響なし
	前後肢握力 (ラット)	経口 (Tween80)	0、100、 500、1000	雄 10	1000	—	影響なし
	麻酔睡眠時間 (ラット)	経口 (Tween80)	0、100、 500、1000	雌 3	100	500、1000	睡眠時間の延長 (20%程度) 認められた
末梢神経系	輸精管収縮作用 (ラット)	摘出輸精管標本	10 μ M	—	10 μ M	—	影響なし
	回腸収縮作用 (モルモット)	摘出回腸標本	10 μ M	—	10 μ M	—	影響なし
	回腸収縮作用 (モルモット)	摘出気管標本	10 μ M	—	10 μ M	—	影響なし
末梢神経筋接合部	摘出横隔膜神経付横隔膜 (ラット)	摘出神経筋標本	10 μ M	—	10 μ M	—	影響なし
血液	溶血作用 (ウサギ)	血液	0.01、0.03、 0.1% (w/v) 溶液	—	0.03%	0.1%	溶血が認められた

2. 原体混在物および代謝物

(1) 急性毒性、眼刺激性および皮膚感作性

① (原体混在物) のラットにおける急性経口毒性

(資料 No.T-34)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1987年

検体：

検体の純度：

試験動物：Alpk系ラット、1群雌3匹、体重135～180g

観察期間：7日間

投与方法：検体を水溶液に懸濁させて胃カテーテルを用いて単回強制経口投与した。投与前16～20時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量(mg/kg)	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	
死亡開始時間および終了時間	
症状発現および消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

② (原体混在物) のラットにおける急性経皮毒性 (資料 No.T-35)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1987 年

検体 :

検体の純度 :

試験動物 : Alpk 系ラット、1 群雌 3 匹、体重 135~180g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を懸濁させて刈毛した背部皮膚に塗布・被覆し、24 時間暴露させた。暴露後、皮膚に残った検体は微温湯で洗浄した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
性別	雌
投与量(mg/kg)	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	
死亡開始時間および終了時間	
症状発現および消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

③

(原体混在物) の眼刺激性試験

(資料 NoT-36)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1986年

検体：

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、1群雌3匹、体重2.0~3.5kg

観察期間：7日間

方法：検体約100mgをウサギの左眼結膜嚢内に投与した。

観察項目：投与直後に初期痛を観察した。

投与1~2時間後および投与1、2、3、4および7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：Draize法およびKayとCalandraの修正法に従って観察した刺激性変化の評点(平均値)を次表に示した。

検査項目 (最高評点)	投与後時間					
	1~2時間	1日	2日	3日	4日	7日
角膜 (80)						
虹彩 (10)						
結膜 (20)						
合計 (110)						

数値は3匹の平均値

- : 観察せず

④ (原体混在物) のモルモットにおける皮膚感作性試験
(資料 No.T-37)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1986 年

検 体 :

検体の純度 :

試験動物 : Dunkin Hartley 系モルモット、体重 300~600g、投与群 6 匹、対照群 4 匹

方 法 : Stevens の耳/わき腹法の改良法を用いた。

感 作 ; 試験の第 1、第 2 および第 3 日に検体 % 溶液約 0.1mL
を 6 匹のモルモットの耳の外表に塗布した。対照群の 4 匹には のみを同様の方法
で塗布した。

惹 起 ; 4 日後 (第 7 日) に検体の % 溶液 0.2mL を 10 匹のモルモットの
剃毛したわき腹の 10mm の円形領域に塗布した。

観 察 項 目 : 惹起暴露の除去 24 時間後に、惹起部位に生じたすべての紅斑の有無を肉眼的に観察し
た。

結 果 :

⑤ (代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-38)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1986年〔GLP 対応〕

検体：

検体の純度：

試験動物：Alpk系ラット、試験開始時8～12週齢、体重雄310～383g、雌217～249g、
1群雌雄各5匹

観察期間：15日間観察

投与方法：検体を懸濁させてカテーテルにより単回強制経口投与した。ラットは投与前16～20時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を15日間観察した。

投与前日、投与当日、投与後1、3、6、8および15日目に体重を測定し、切迫屠殺動物および観察期間終了時の全生存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	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	200、400、800	
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	713 (400～)*	568 (298～1452)
死亡開始時間および終了時間	開始時間：投与3日後 終了時間：投与4日後	開始時間：投与2日後 終了時間：投与4日後
症状発現時間および消失時期	開始時間：投与3日後 終了時間：投与10日後	開始時間：投与2日後 終了時間：投与13日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	200	200
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	400	200

*：95%信頼限界上限値は算出不可のため下限値のみ示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

中毒症状として 400mg/kg 投与群の雌 1 例および 800mg/kg 投与群の全例に安定性の低下、正向反射の遅れ、異常呼吸等が認められた。また、800mg/kg 投与群の 10 例中 8 例に腹部の削瘦が認められ、剖検で肝臓の異常が認められた。

⑥

(代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-39)

試験機関：Institut für Toxikologie Bayer (ドイツ)

報告書作成年：1986年

検体：

試験動物：Wistar系若齢ラット、体重約160～200g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を希釈して胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。
試験動物は投与16時間前から投与2時間後まで絶食させた。また、絶食させずに投与する試験も実施した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

観察期間終了時に全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(絶食)	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、1000、2500、5000	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与1日後 消失時間：投与2日後	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2500	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与方法	経口 (絶食せず)	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	2500、5000	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与 7 日後 消失時間：投与 11 日後	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2500	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状としては、5000mg/kg 投与群雄で排尿が増加し、また絶食させなかった 5000mg/kg 投与群雄の 1 匹にのみ呼吸促迫、運動失調及び立毛が観察された。

肉眼的病理検査では投与に関連した異常は認められなかった。

⑦ (代謝物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-40)

試験機関：Institut für Toxikologie Bayer (ドイツ)
報告書作成年：1986年

検体：

試験動物：NMRI系マウス、体重18～23g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水およびクレモホル EL で希釈して胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。
試験動物は投与16時間前から投与2時間後まで絶食させた。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は観察されなかった。経口投与試験の観察期間終了時の剖検では、異常所見は何ら認められなかった。

⑧ (代謝物) のラットにおける急性腹腔内毒性試験 (資料 No.T-41)

試験機関：Institut für Toxikologie Bayer (ドイツ)

報告書作成年：1986年

検 体：

試験動物：Wistar系若齢ラット、体重約160～200g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を生理食塩水およびクレモホル EL で希釈し、10mL/kg の用量で1回腹腔内注射した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法 性 別	腹腔内	
	雄	雌
投 与 量 (mg/kg)	250、400、630、1000、 2500、5000	630、1000、2500、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与9分後 消失時間：投与1日後	発現時間：投与17分後 消失時間：投与1日後
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	250	630
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

腹腔内投与後の中毒症状として5000mg/kg投与群雌雄で痙攣性歩行、立毛、嗜眠及び下痢が観察された。観察期間終了時の剖検では、肝が部分的にあるいは全域にわたって固い白色の結合組織様の被膜で覆われているのが認められた。この所見は、検体の局所的刺激作用によるものと考えられた。その他の異常は認められなかった。

⑨ (代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-42)

試験機関：Ciba-Geigy LTD (スイス)

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf 系ラット、試験開始時 7~8 週齢、体重 174~195g、1 群雌雄各 3 匹

観察期間：14 日間

投与方法： および 含有する蒸留水に検体を懸濁させて胃管を用いて単回強制経口投与した。ラットは投与前に一晩絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

投与当日、投与後 1 週および 2 週時に体重を測定した。

観察期間終了時に全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	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与 1 時間後 消失時間：投与 11 日後	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状として雌雄ともに呼吸困難、眼球突出、立毛および背彎姿勢が認められた。体重に対する影響は認められなかった。

観察期間終了時の剖検では、異常所見は認められなかった。

(2) 変異原性

①

(代謝物) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.T-43)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

報告書作成年：1985年〔GLP 対応〕

検体：

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) 及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、 を用いた。

5mg/プレート の用量で菌株に対する抗菌性がほとんど認められなかったので 5mg/プレートを最高投与量とした。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

では S-9 mix の存在下及び非存在下とも 5mg/プレートの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(ENNG)、9-アミノアクリジン(9-AA)、2-ニトロフルオレン(2-NF)では S-9 mix の非存在下で、2-アミノアントラセン(2-AA)では S-9 mix の存在下で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、

は本試験条件下で復帰変異誘発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シンジェンタジャパン株式会社にある。

薬 剤	濃度	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
	(µg/プレート)		塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2P uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
			平均	平均	平均	平均	平均	平均	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	92	9	16	24	4	10	
パクロブトラゾール ケトン	10	—	96	13	15	14	4	16	
	50	—	98	7	12	19	5	11	
	100	—	92	10	19	16	5	17	
	500	—	92	10	16	23	4	10	
	1000	—	84	10	14	17	6	9	
	5000	—	70	3	11	14	*	4	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	99	8	12	36	13	30	
パクロブトラゾール ケトン	10	+	112	5	15	35	11	30	
	50	+	117	6	16	32	12	22	
	100	+	107	8	14	39	11	23	
	500	+	96	8	20	35	9	19	
	1000	+	108	5	14	23	7	19	
	5000	+	106	3	12	19	5	10	
陽性対照	S-9mix を 必要としないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
		µg/プレート	0.01	10	0.04	0.1	80	2	
		コロニー数 /プレート	551	731	278	921	>3000	296	
	S-9mix を 必要とするもの	S-9mix の有無	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		µg/プレート	0.5	2	40	0.5	2	0.5	
		+	コロニー数 /プレート	496	218	>1000	214	92	203
		—	コロニー数 /プレート	105	9	11	20	7	9

* : 菌株の生育阻止を認める

2-AA : 2-アミノアントラセン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

9-AA : 9-アミノアクリジン

②

(代謝物) の細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)

(資料 No.T-44)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

検体：

検体の純度：

試験方法：*Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で DNA 損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため、
を用いた。溶解限度である 250mg/mL (5mg/ディスク) を最高投与量とした。

試験結果：試験結果を次の表に示した。

薬剤	濃度 (μg /ディスク)	S-9 mix (-)			S-9 mix (+)		
		阻止帯(mm)*		差(mm)	阻止帯(mm)*		差(mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照		0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0
カナマイシン	0.1	11	11	0	np	np	np
	0.2	14	13	1			
マイトマイシンC	0.01	14	0	14	np	np	np
	0.02	17	0	17			
2-アミノアセトラセン	5	0	0	0	7	0	7
	10	0	0	0	8	0	8

np 試験せず

* 生育阻止体の直径からディスクの直径(8mm)を引いた値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

は 5mg/ディスクにおいても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。一方、陰性対照として用いたカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止を示し、陽性対照として用いたマイトマイシンC及び 2-アミノアントラセンでは両株に著明な生育阻止帯の差が生じた。

以上の結果から、

は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

③ (代謝物) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.T-45)

試験機関 : Institut für Toxikologie Bayer (西ドイツ)

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。試験菌株に対して抗菌作用を示さない 12500 μ g/プレート を最高投与量とした。

なお、各菌株とも同様の試験を 2 回繰り返して実施した。

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

では、S-9 Mix の存在下及び非存在下とも、12500 μ g/プレートの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたエンドキサン (シクロホスファミド)、2-アミノアントラセン(2-AA)及びトリパフラビンでは、溶媒対照と比較して著明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、 は本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

第1回試験成績

薬剤	濃度 (μg /プレート)	S-9 mix	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照		-	23	5	6	3	2	
	20	-	18	6	4	3	2	
	100	-	23	8	9	2	3	
	500	-	23	7	6	3	2	
	2500	-	24	4	5	4	2	
	12500	-	24	6	10	3	2	
溶媒対照		+	51	8	12	4	16	
	20	+	44	6	13	3	11	
	100	+	40	6	12	5	14	
	500	+	55	7	20	5	13	
	2500	+	51	7	7	4	14	
	12500	+	1	7	12	4	12	
陽性 対照	エンド キサン	-	145	6	np	np	np	
		+	NT	42				
	トリパフ ラビン	-	290	40	np	27	14	5
		+	123	np				
	2-AA	-	50	np	np	886	4	5
		+	3	28	6			
		+	615	156				

2-AA : 2-アミノアントラセン

np : 試験せず

第2回試験成績

薬剤	濃度 (μg /プレート)	S-9 mix	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照		-	48	7	70	4	2
	20	-	35	8	68	3	3
	100	-	35	6	63	3	3
	500	-	41	3	53	3	2
	2500	-	50	6	69	4	3
	12500	-	67	9	63	0	2
溶媒対照		+	105	11	55	8	14
	20	+	77	5	63	7	12
	100	+	96	7	67	9	9
	500	+	103	9	66	8	14
	2500	+	112	8	65	7	11
	12500	+	133	10	74	9	10
陽性 対照	エンド キサン	-	145	6	np	np	np
		+	NT	51			
	トリパフ ラビン	-	290	56	np	np	np
		+	223	np			
2-AA	3	-	50	np	77	85	4
		+	742	129	678	449	884
		-	65	11	67	8	8
		+	742	129	687	254	450

2-AA : 2-アミノアントラセン

np : 試験せず

④ (代謝物) の細菌を用いた DNA 修復試験 (polA⁻ 試験)

(資料 No.T-46)

試験機関 : Institut für Toxikologie Bayer (西ドイツ)

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 :

試験方法 : *Escherichia coli* の除去修復機構保持株 (polA⁺) 及び欠損株 (polA⁻) を用い DNA 損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため、
溶解限度である 1000 μg/ディスクを最高投与量とした。

試験結果 : 試験結果を次の表に示した。

薬剤	濃度 (μg/ ディスク)	S-9 mix (-)			S-9 mix (+)		
		阻止帯直径(mm)		差(mm)	阻止帯直径(mm)		差(mm)
		polA ⁻	polA ⁺		polA ⁻	polA ⁺	
溶媒対照		0	0	0	0	0	0
	62.5	0	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
クロラム フェニコール	30	16.4	25.2	-8.8	16.3	27.6	-11.3
MMS	(10μL)	59.5	45.2	14.3	61.3	45.5	15.8

MMS : メチルメタンサルホン酸塩

は 1000μg/ディスクにおいても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。
一方、陽性対照として用いた _____ では両株に著明な生育阻止帯の差が生じた。

以上の結果から、 _____ は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

⑤ (代謝物) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.T-47)

試験機関 : Ciba-Geigy Ltd (スイス)

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。抗菌活性に関する予備試験の成績から 5120 μ g/プレート を最高投与量とした。

なお、各菌株とも同様の試験を 2 回繰り返して実施した。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。

は S-9Mix の存在下及び非存在下とも 5120 μ g/プレートの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、2 回の試験で陽性対照として用いた塩酸ダウノルビシン-HCl、4-ニトロキノリン-N-オキシド(4NQO)、アジ化ナトリウム、9(5)-塩酸アミノアクリジン及びシクロホスファミドではそれぞれの溶媒対照と比較して著明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、 は本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

第1回試験成績

薬剤	濃度 (μg /プレート)	S-9 mix	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA 100	TA1535	TA98	TA1537
(溶媒対照)		—	146	16	49	10
	20	—	173	18	37	12
	80	—	164	16	44	12
	320	—	162	16	42	9
	1280	—	163	15	34	10
	5120	—	174	16	35	10
(溶媒対照)		+	133	15	56	21
	20	+	124	16	63	18
	80	+	127	17	56	15
	320	+	127	19	54	13
	1280	+	126	18	58	20
	5120	+	93	18	50	19
陽	(溶媒対照)	—	np	np	42	np
	塩酸ダウノルビシン	5	—	—	1241	—
	10	—	np	np	1207	np
性	(溶媒対照)	—	160	np	np	np
	4NQO	0.125	—	1396	np	np
	0.25	—	2137	np	np	np
対	(蒸留水)	—	np	19	np	np
	アジ化ナトリウム	2.5	—	—	1182	—
	5	—	np	1604	np	np
照	()	(0.1mL)	—	np	np	8
	9(5)AA	50	—	—	—	275
	100	—	np	np	np	2269
	(溶媒対照)	(0.1mL)	+	np	18	np
	シクロホスファミド	250	+	np	591	np

np : 試験せず

4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9(5)AA : 9(5)塩酸アミノアクリジン

第2回試験成績

薬剤	濃度 (μg /プレート)	S-9 mix	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
(溶媒対照)		—	109	14	28	10
	20	—	113	15	21	6
	80	—	121	12	26	4
	320	—	109	17	29	6
	1280	—	112	12	29	14
	5120	—	103	13	27	2
(溶媒対照)		+	101	10	41	16
	20	+	75	6	32	15
	80	+	90	11	32	14
	320	+	99	13	39	7
	1280	+	107	12	43	14
	5120	+	85	11	38	17
陽	(溶媒対照)	—	np	np	30	np
	塩酸ダウノルビシン	5	—	—	415	—
	10	—	np	np	629	np
性	(溶媒対照)	—	86	np	np	np
	4NQO	0.125	—	683	np	np
	0.25	—	1170	—	—	—
対	(蒸留水)	—	np	21	np	np
	アジ化ナトリウム	2.5	—	—	1475	—
	5	—	np	—	1523	—
照	()	(0.1mL)	—	np	np	np
	9(5)AA	50	—	—	—	137
		100	—	np	np	665
	(溶媒対照)	(0.1mL)	+	np	7	np
	シクロホスファミド	250	+	np	401	np

np : 試験せず

4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキソド

9(5)AA : 9(5)塩酸アミノアクリジン

3. 製 剤

(1) パクロブトラゾール2.5%粒剤の急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-01)

試 験 機 関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1987年〔GLP対応〕

検 体：2.5%粒剤

〔組成〕パクロブトラゾール； 2.5%

・ 鉍物質微等； 97.5%

試 験 動 物：Wistar系ラット、試験開始時6週齢、体重 雄126～135g、
雌96～105g、1群雌雄各10匹

観 察 期 間：14日間

投 与 方 法：検体を脱イオン水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。ラットは投与前18時間絶食させた。

観 察 項 目：中毒症状および生死を14日間観察した。

投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

全投与群の雌雄いずれにおいても投与後1週および2週時に体重の増加が認められた。

観察期間終了時における剖検では、異常所見は認められなかった。

②マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-02)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1987年〔GLP対応〕

検 体：2.5%粒剤
〔組成〕パクロブトラゾール；2.5%
 鉍物質微等 ；97.5%

試験動物：ICR系マウス、試験開始時6週齢、体重雄27.7～30.2g、
雌22.5～25.4g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を脱イオン水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。マウスは投与前18時間絶食させた。

観察項目：中毒症状および生死を14日間観察した。
投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても認められず、体重にも影響は認められなかった。

観察期間終了時における剖検でも異常所見は何ら認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-03)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1987年〔GLP対応〕

検 体：2.5%粒剤
〔組成〕パクロボトラゾール； 2.5%
 鉍物質微等 ； 97.5%

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時8週齢、体重雄183～202g、雌140～146g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を脱イオン水で湿らせ、剪毛した背部皮膚にパッチ（4×5cm）を用いて24時間適用した。適用後脱イオン水で洗浄し検体を除去した。

観察項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても何ら観察されなかった。

投与1週間後に雌で体重減少が認められたが、投与2週間後には回復した。

観察期間終了時における剖検でも異常所見は何ら認められなかった。

④ ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-04)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1987年〔GLP対応〕

検体：2.5%粒剤
〔組成〕パクロブトラゾール； 2.5%
鉍物質微粉等； 97.5%

試験動物：日本白色種ウサギ、試験開始時約3.5ヵ月齢、
体重2.27～2.54kg、1群雌6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体500mgを脱イオン水0.5mLでペースト状とし、剃毛した背部にフランネル
パッチ (2.45×2.45cm) を用いて塗布した。
暴露時間は4時間とし、暴露後、皮膚に残った検体は蒸留水で洗浄した。

観察項目：検体除去後約30分、塗布後24、48および72時間、4および7日後に、塗布部位の刺
激性変化（紅斑および浮腫）の有無等を観察した。

試験結果：Draize法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示した。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間					
			4.5時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日
1	紅斑、痂皮	4	0	1	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	2	2	2	2	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	0	1	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	0	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	2	2	2	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	4	7	6	3	2	0
	浮腫	24	2	2	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0.7	1.2	1.0	0.5	0.3	0
	浮腫	4	0.3	0.3	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

検体除去30分後に明らかな紅斑およびごく軽度の浮腫が認められた。症状は塗布後72時間以降に軽減し、7日目には全例が回復した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を示すものと考えられる。

⑤ ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 No.F-05)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1987年〔GLP 対応〕

検体：2.5%粒剤
〔組成〕パクロブトラゾール；2.5%
鉍物質微粉等；97.5%

試験動物：日本白色種ウサギ、試験開始時約3.5ヵ月齢、体重雌2.40～2.57kg、
洗眼群雌3匹、非洗眼群雌6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を微粉末に粉碎し、100mgを9匹のウサギの右眼結膜嚢内に投与し、左眼には投与せずこれを対照とした。うち3匹は2～3分後に滅菌生理食塩水200mlで洗眼し、他の6匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後1時間及び投与後、1、2、3、4および7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：Draize法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示した。

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	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	程度	4	1	1	1	0	0	0
		混濁	面積	4	1	1	1	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
	合計			110	15	7	5	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
	合計			110	10	9	2	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	程度	4	0	1	0	0	0	0
混濁		面積	4	0	1	0	0	0	0	
虹		彩	2	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0	
合計			110	10	9	2	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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	
非 洗 眼 群	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	0
			面積	4	1	1	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
	合 計			110	15	9	2	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	1	0	0	0	0	0
			面積	4	1	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0
	合 計			110	13	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	1	0	0	0	0	0
			面積	4	1	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
浮腫			4	2	1	1	1	0	0	
分泌物			3	2	0	0	0	0	0	
合 計			110	15	9	4	4	2	0	
洗 眼 群	動物 番号 7	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	0
			面積	4	1	1	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	合 計			110	7	5	0	0	0	0
	動物 番号 8	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	合 計			110	4	0	0	0	0	0
	動物 番号 9	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
浮腫			4	1	0	0	0	0	0	
分泌物			3	0	0	0	0	0	0	
合 計			110	4	2	0	0	0	0	

非洗眼群では、角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫および分泌物、軽度の虹彩の充血がみられたが、投与72時間後には、6例中5例が回復し、残りの1例も7日後には回復した。洗眼群では、角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫及び分泌物がみられたが、投与48時間後には全例が回復した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。また、洗眼群に対する刺激性は非洗眼群に比較して明らかに弱く、回復も早かった。

⑥モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.F-06)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1987年〔GLP対応〕

検体：2.5%粒剤
〔組成〕パクロブトラゾール； 2.5%
鋳物質微粉等； 97.5%

試験動物：Dunkin Hartley系モルモット、試験開始時約3週齢、
体重雌 289～372g、投与群雌20匹、陽性対照群雌10匹

方法：Maximization法
投与量は、予備試験に基づいて以下の通りとした。

感作；

- 1) 皮内注射；動物の肩甲骨上の皮膚(4×6cm)を剪毛および剃毛し、正中線の両側縦1列の3部位に下記の注射液各0.1mL（左右各0.05mL）を1回皮内注射した。
 - ①フロイントの完全アジュバント
 - ②検体の1%コーン油懸濁液
 - ③検体の1%乳化アジュバント
- 2) 塗布；皮内注射1週間後に動物の肩甲骨上の皮膚を再び剃毛し、検体25%を含有する白色ワセリンを48時間閉塞塗布した。

惹起；

感作塗布2週間後、動物の腹側部に検体25%を含有する白色ワセリンを24時間閉塞塗布した。

陽性対照群の動物には投与群と同様の方法で
通り投与した。

を下記の

感作；

- 1) 皮内注射；用いた注射液を以下に示す。
 - ①フロイントの完全アジュバント
 - ②コーン油懸濁液
 - ③乳化アジュバント
- 2) 貼付；皮内注射1週間後に動物の肩甲骨上の皮膚を再び剃毛し、
を含有する白色ワセリンを48時間閉塞貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

惹 起；

感作塗布2週間後、動物の腹側部に 白色ワセリンを24時間閉塞塗布した。

観 察 項 目：惹起暴露の除去24および48時間後に投与部位の紅斑の有無を肉眼的に観察した。

結 果：検体投与群および対照群では、惹起暴露24および48時間後のいずれにおいても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照 の投与群では、惹起暴露の除去24時間後には中等度から強度の紅斑および軽度の浮腫が、48時間後には軽度または、まばらな紅斑が認められた。

Draize法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

群				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				計	皮膚反応評点				計		
皮 内	経 皮	惹 起		0	1	2	3	0		1	2	3				
検体	1%	25%	25%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒対照				20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0
陽性対照	0.1%	0.1%	0.1%	10	0	0	7	3	10/10	1	9	0	0	9/10	100	90
	溶媒対照				10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) パクロブトラゾール21.5%フロアブルの急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-07)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体：21.5%フロアブル

〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%

水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時6週齢、体重雄124～142g、雌95～119g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、強制経口投与した。ラットは
投与前18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後1週および2週時に体重
を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	4167, 5000, 6000	1395, 1674, 2009, 2411, 2894, 3472, 4167, 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>6000	2880 (2245～3695)
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：投与8時間後 終了時間：投与2日後	開始時間：投与6時間後 終了時間：投与2日後
症状発現時間 および消失時間	開始時間：投与1時間後 終了時間：投与3日後	開始時間：投与1時間後 終了時間：投与3日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4167	1395

中毒症状としては、雌雄いずれにおいても自発運動の低下、横臥、腹臥、体温
低下、流涙、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖及び軟便が観察された。体重への影響は認め
られなかった。観察期間終了時における剖検では、異常所見は認められなかつ
た。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-08)

試験機関：Central Toxicology Laboratory
ICI (英国)

報告書作成年：1983年

検体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Alderley Park (SPF) アルビノラット、試験開始時5～7週齢、
体重 雄135～175g、雌115～150g、1群雌雄各5匹

観察期間：15日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させてカテーテルを用いて1回強制経口投与した。
ラットは検体投与前16～20時間絶食させた。

観察項目：中毒症状及び生死を15日間観察した。
体重測定は投与前日、投与当日、投与後3、8 および 15日目に行い、切迫屠殺動物及び
観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mL/kg)	0.5、1.0、2.5、4.0、5.0、7.5、10.0 (535、1070、2675、4280、5350、8025、10700 mg/kg) ①	
LD ₅₀ 値 (mL/kg) (95%信頼限界)	17.8 ② (4.4～) ③ [19046 (4708～) mg/kg] ①	2.14 (0.85～3.73) [2290 (910～3991)mg/kg] ①
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：投与2日後 終了時間：投与6日後	開始時間：投与1日後 終了時間：投与5日後
症状発現時間 および消失時間	開始時間：投与1日後 終了時間：投与15日後	開始時間：投与1日後 終了時間：投与15日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mL/kg)	0.5 (535 mg/kg) ①	0.5 (535 mg/kg) ①

①：検体の比重 (1.07) を用いてmg/kg相当量を申請者が計算した。

②：死亡率からLD₅₀値の算出は不可能であったのでプロビット法によりLD₅₀値の推定を行った。

③：95%信頼限界上限値は算出できなかったの以下限値のみを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

中毒症状として1.0mL/kg以上の投与群雄および0.5mL/kg 以上の投与群雌において自発運動の低下、脱水症状、立毛および背彎が観察され、さらに 1.0mL/kg以上の投与群雌において腹筋の緊張低下、体温低下および正向反射消失が観察された。観察期間終了時における剖検では、1.0mL/kg投与群の生存動物に肝および腎の褪色が観察された。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-09)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検 体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：ICR系マウス、試験開始時6週齢、体重 雄23.8～30.2g、雌20.1～24.2g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、強制経口投与した。13720mg/kg投与群は原液のまま投与した。
マウスは投与前18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
投与直後、投与後1週および2週時に体重を測定し、死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	930、1302、1822、2551、 3571、5000、7000	1822、2551、3571、5000、 7000、9800、13720
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1775 (1296～2432)	3500 (2616～4682)
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：投与8時間後 終了時間：投与3日後	開始時間：投与8時間後 終了時間：投与3日後
症状発現時間 および消失時間	開始時間：投与1時間後 終了時間：投与8日後	開始時間：投与1時間後 終了時間：投与4日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	930	1822

中毒症状としては、雌雄いずれにおいても自発運動の低下、横臥、腹臥、仰臥、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖および軟便が観察された。

体重への影響が僅かに認められた。

死亡動物の剖検では 1822mg/kg投与群の雄2例、2551mg/kg投与群の雄2例、5000mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与群の雌 2 例に胃内出血が認められた。観察期間終了時における生存動物の剖検では異常所見は、認められなかった。

④ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.F-10)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1984年〔GLP対応〕

検体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時7週齢、体重雄 146～171g、
雌106～116g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：背部皮膚(4×5cm)に検体の原液を塗布被覆し、24時間後に拭き取った。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても観察されず、体重にも影響は認められなかった。また、観察期間終了時における剖検でも異常所見は認められなかった。

⑤ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-11)

試験機関：Central Toxicology Laboratory
ICI (英国)

報告書作成年：1983年

検体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Alderley Park (SPF) アルビノラット、試験開始時5～7週齢、
体重 雄135～175g、雌115～150g、1群雌雄各5匹

観察期間：15日間

投与方法：経皮投与では剪毛した背部皮膚(約100×50mm)に検体を原液のまま塗布被覆した。塗布時間は24時間とし、暴露終了後、皮膚に残った検体は微温湯に浸したガーゼで拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を15日間観察した。
体重測定は投与直前、投与後3, 4, 8および15日目に行った。
切迫屠殺動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mL/kg)	4.0 (4280mg/kg*)	
LD ₅₀ 値 (mL/kg) (95%信頼限界)	> 4.0 (4280mg/kg*)	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	開始時間：投与2日後 終了時間：投与14日後	開始時間：投与2日後 終了時間：投与14日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mL/kg)	4.0 (4280mg/kg*)	

*：検体の比重 (1.07) に基づいて申請者が計算した。

中毒症状として下痢、紅涙、口および鼻部周囲の汚染、尿失禁が観察された。観察期間終了時における剖検では、異常所見は認められなかった。

⑥ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.F-12)

試験機関：Central Toxicology Laboratory
ICI (英国) [GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Alpk/AP (Wistar由来) 系ラット、試験開始時6～8週齢、
体重 雄227～259g、雌218～237g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体の10%希釈液を調製し、噴霧器でエアゾールを発生させて暴露チャンバー内に導入し、動物に4時間鼻部暴露させた。試験気体をフィルターで捕集し、重量分析法で実際濃度を測定した。対照群には空気のみを暴露させた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	100	250
実際濃度 (mg/m ³)	99	250
粒子径分布 (%)		
> 14 (μm)	6.3	6.7
14～7	11.0	27.3
7～3.6	34.6	29.0
< 3.6	48.1	37.1
空気力学的質量中位径 (μm)	3.6	4.5
呼吸可能な粒子 (μm) の割合 (%)	34.0	22.5
チャンバー容積 (L)	18.4	
チャンバー内通気量 (L/分)	14.5～19	
暴露条件	ミスト、4時間、 鼻部暴露	

観察・試験項目：暴露中および暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露前日、暴露直前、暴露後2～8および暴露後15日目に体重を測定した。

暴露前日から暴露後15日目までの間、毎日ケージ当たりの飼料摂取量を測定した。

観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を実施し、肺、肝臓、腎臓および精巣の重量を測定した。

結 果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
投与量 (mg/m ³)	99、250	
LD ₅₀ 値 (mg/m ³) (95%信頼限界)	>250	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	暴露中消失せず	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mL/kg)	250	

99mg/m³ 暴露群では暴露4時間目に250mg/m³ 暴露群では暴露2時間目から、それぞれ音に対する反応が暴露期間中減少した。暴露直後、両暴露群雌雄に耳介反射の欠如、立ち直り反射の減少、行動抑制などの中樞神経系に対する影響が認められたが、用量相関性は認められなかった。暴露後2日目にはすべての群でほとんどの異常が認められなくなったが、背彎、脱毛、異常呼吸音などの症状が観察期間中散見された。暴露後に全群で平均体重が減少したが、暴露後4日目には全群で体重の回復が認められた。

2暴露群とも用量相関的に肺重量が増加し、250mg/m³暴露群では肺重量対体重比が有意に増大した。

⑦ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-13)

試験機関：Central Toxicology Laboratory
ICI (英国)

報告書作成年：1983年

検 体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、試験開始時11～17週齢、
体重 2～4kg、1群雄6頭

観察期間：72時間

投与方法：検体約0.5mLを剃毛した左脇腹皮膚（約25×25mm）に塗布・被覆した。塗布時間は4時間とし、終了後、皮膚に残った検体は微温湯で洗浄した。

観察項目：塗布5、24、48および72時間後に塗布部位の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無を観察した。

結果：観察された刺激性変化の平均評点をDraize法に従って次表に示した。

変 化	投与後時間			
	5時間	24時間	48時間	72時間
紅 斑	0.83 (5/6)	0.33 (2/6)	0.33 (2/6)	0.00 (0/6)
浮 腫	0.83 (4/6)	0.33 (2/6)	0.17 (1/6)	0.00 (0/6)

() は刺激性の認められた動物数/試験動物数

投与5時間後に軽微な紅斑が5例に認められ、うち4例は軽微から軽度の浮腫を生じたが、経時的に回復し、72時間後には全動物で刺激性変化は消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと考えられる。

⑧ ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No.F-14)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)
報告書作成年：1983年

検 体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、試験開始時11～17週齢、
体重 2～4kg、洗眼群雌3匹、非洗眼群雌3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体0.1 mLを6匹のウサギの左眼結膜嚢内に投与し、うち3匹については30～60秒後に微温湯で約2分間洗眼した。他の3頭については洗眼しなかった。

観察項目：投与直後に初期痛を観察した。
投与後1～2時間、1、2、3、4 および 7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察された刺激性変化の平均評点をDraize法に従って次表に示した。

検査項目		投与後時間					
		1～2時間	1日	2日	3日	4日	7日
非洗眼群 (3匹平均)	角膜 (80)	0	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)	0	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	8.0	0	0	0	0	0
	合計 (110)	8.0	0	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 (80)	0	0	0	0	0	0
	虹彩 (10)	0	0	0	0	0	0
	結膜 (20)	3.3	0	0	0	0	0
	合計 (110)	3.3	0	0	0	0	0

角膜および虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は洗眼群では分泌物のみを伴う発赤が認められ、非洗眼群では結膜の浮腫及び分泌物を伴う発赤が認められたが、いずれも24時間後には消失した。

軽度ないし中等度の初期痛が洗眼群で認められたが、非洗眼群では認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有するものと考えられる。

⑨ モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.F-15)

試験機関：Central Toxicology Laboratory
ICI（英国）

報告書作成年：1987年

検体：21.5%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール；21.5%
水、界面活性剤等；78.5%

試験動物：Dunkin Hartley系モルモット、試験開始時4～7週齢、
体重雄309～344g、処理群雄20匹、対照群雄10匹

方法：Buehler法に準じた。

感作；動物の背部肩甲骨近辺の皮膚（約50×50mm）を剃毛し、処理群には検体0.4mLを塗布したリント布を6時間閉塞貼付した。対照群にはリント布のみを投与群と同様に貼付した。初回感作の約1週および2週後に再度同様の感作を行った。陽性対照群では、ホルムアルデヒド溶液(40%)の50%水溶液を用いた。但し、3回目の感作には25%水溶液を用いた。

惹起；最終感作暴露2週間後に投与群および対照群の全動物の左腹側部(約150×50mm)を剃毛し、検体約0.2mL塗布したリント布を6時間貼付した。
陽性対照群は、ホルムアルデヒド溶液(40%)の25%水溶液0.2mlを塗布した。

観察項目：惹起暴露24および48時間後に適用部位の紅斑の有無を肉眼的に観察した。

結果：投与群および対照群のいずれの動物においても惹起による紅斑は認められず皮膚反応は陰性であった。
なお、最終感作後から惹起開始までの間に投与群で1例の死亡が認められたが、検体投与に起因したものではないと考えられた。
Draize法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

	群		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	48 時間
						0	1	2	3		0	1	2	3			
検 体	0.4 mL	0.2 mL	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0		
	対照群		10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0		
陽性対照*	50%**	25%	20	5	14	1	0	15/20	2	17	1	0	18/20	75	90		
	対照群		10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0		

* : ホルムアルデヒド40%溶液

** : 3回目の感作には25%水溶液を用いた

以上の結果から、検体は皮膚感作性を有しないと判断される。

(3) パクロブトラゾール2.0%フロアブルの急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-16)

試験機関：財団法人食品農医薬品

安全性評価センター

報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体：2.0%フロアブル

〔組成〕パクロブトラゾール； 2.0%

水、界面活性剤等； 98.0%

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時6週齢、体重雄 122～145g、雌93～106g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、強制経口投与した。ラットは投与前18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても何ら観察されず、体重にも影響は認められなかった。

また、観察期間終了時における剖検でも異常所見は何ら認められなかった。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-17)

試験機関：財団法人食品農医薬品
安全性評価センター
報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体：2.0%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール； 2.0%
水、界面活性剤等； 98.0%

試験動物：ICR系マウス、試験開始時6週齢、体重雄25.1～28.8g、
雌19.9～23.7g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：2.0%フロアブルを蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、強制経口投与した。
マウスは投与前18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
投与直前、投与後1週および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物
について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても観察されず、体重にも影響は認められなかった。また、観察期間終了時における剖検でも異常所見は認められなかった。

③ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-18)

試験機関：財団法人食品農医薬品
安全性評価センター
報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体：2.0%フロアブル
〔組成〕パクロブトラゾール； 2.0%
水、界面活性剤等； 98.0%

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時7週齢、体重雄151～177g、
雌112～121g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を剪毛した背部皮膚(4×5cm)に原液のまま塗布被覆し、24時後に拭き取った。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
投与直前、投与後1週 および2週時に体重を測定し、観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	中毒症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄いずれにおいても観察されず、体重にも影響は認められなかった。観察期間終了時における剖検においても異常所見は何ら認められなかった。