

表10. 急性毒性データ (RTECS 文献6より抜粋)

Chemical	Animal	Route	Dose/Concentration
2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	Rat	Inhalation	>5 g/m ³ /6H
		Intraperitoneal	26 mg/kg
		Intravenous	37400 µg/kg
		Oral	180 mg/kg
		Subcutaneous	170 mg/kg
	Mouse	Skin	1600 mg/kg
		Intraperitoneal	15500 µg/kg
		Intravenous	48 mg/kg
		Oral	270 mg/kg
		Subcutaneous	116 mg/kg
Dog	Skin	4750 mg/kg	
	Oral	250 mg/kg	
1,3-Benzisothiazolin-3-one	Rat	Oral	1020 mg/kg
	Mouse	Oral	1150 mg/kg
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	Rat	Intraperitoneal	1720 mg/kg
		Oral	6400 mg/kg
		Skin	2 g/kg
	Mouse	Intraperitoneal	1225 mg/kg
		Oral	7700 mg/kg
	Rabbit	Oral	8160 mg/kg
		Skin	8500 mg/kg
	Guinea Pig	Oral	4150 mg/kg
	Dog	Oral	>2500 mg/kg
	Chicken	Oral	1800 mg/kg
Quail (Laboratory)	Oral	>10 g/kg	
4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidine	Rat	Inhalation	11700 mg/m ³
		Oral	950 mg/kg
	Rabbit	Skin	1400 mg/kg
3,4,4'-Trichlorocarbanilide	Mouse	Intravenous	63 mg/kg
N,N-dimethyl-N'-(fluorodichloromethylthio)-N"-phenylsulfamide	Rat	Inhalation	300 mg/m ³ /4H
		Oral	500 mg/kg
		Skin	1 g/kg
		Unreported	500 mg/kg
	Mouse	Oral	1250 mg/kg

表10. 続き(1)

Chemical	Animal	Route	Dose/Concentration
N,N-dimethyl-N'-(fluorodichloromethylthio)-N"-phenylsulfamide	Rabbit	Oral	3500 mg/kg
	Guinea Pig	Oral	945 mg/kg
	Cat	Oral	1 g/kg
	Chicken	Oral	>1 g/kg
	Quail (Laboratory)	Oral	>5 g/kg
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole	Rat	Intraperitoneal	73 mg/kg
		Oral	2 g/kg
		Subcutaneous	1300 mg/kg
	Mouse	Skin	>5 g/kg
		Intraperitoneal	143 mg/kg
		Oral	445 mg/kg
Rabbit	Subcutaneous	205 mg/kg	
	Skin	10 g/kg	
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole, 80%	Rat	Oral	2538 mg/kg
	Rabbit	Skin	10 g/kg
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole, 60%	Rat	Inhalation	>170 mg/m ³
		Oral	1590 mg/kg
	Rabbit	Skin	200 mg/kg
	Duck	Oral	1310 mg/kg
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole, 30%	Rat	Oral	679 mg/kg
	Rabbit	Skin	642 mg/kg
2-Hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one	Rat	Oral	500 mg/kg
	Guinea Pig	Subcutaneous	500 mg/kg
	Mouse	Intraperitoneal	85 mg/kg
		Intravenous	128 mg/kg
		Subcutaneous	541 mg/kg
	Rabbit	Skin	>2 g/kg
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile	Rat	Inhalation	310 mg/m ³ /1H
		Oral	10 g/kg
		Skin	>2500 mg/kg
		Intraperitoneal	2500 µg/kg
	Mouse	Oral	3700 mg/kg
	Rabbit	Skin	>10 g/kg
	Dog	Oral	>5 g/kg

表10. 続き(2)

Chemical	Animal	Route	Dose/Concentration
Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)	Rabbit	Intravenous	10 mg/kg
	Dog	Intravenous	25 mg/kg
	Monkey	Intravenous	25 mg/kg
	Rat	Inhalation	140 mg/m ³ /4H
		Oral	177 mg/kg

* *LDLo

* *LDLo

* *LDLo

* LDLo

* LDLo

** **LC50

	Mouse	Intraperitoneal	26800 µg/kg	
		Oral	160 mg/kg	
		Subcutaneous	730 mg/kg	
	Rabbit	Skin	100 mg/kg	
	Guinea Pig	Oral	>2 g/kg	
	Dog	Oral	600 mg/kg	
	Mammal - Unspecified Species	Inhalation	140 mg/m ³ /4H	** LC50
2,3,5,6-tetrachloro-4-(methylsulfonyl)pyridine	Mouse	Oral	770 mg/kg	
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	Woman	Oral	6 ml/kg	* LDLo
	Rat	Oral	3830 mg/kg	
	Mouse	Intraperitoneal	115 g/kg	
		Oral	1 g/kg	
4-Chloro-3-methylphenol	Rat	Oral	1830 mg/kg	
		Subcutaneous	400 mg/kg	
	Mouse	Intravenous	70 mg/kg	
		Oral	600 mg/kg	
		Subcutaneous	360 mg/kg	
2-Chloroacetamide	Rat	Oral	138 mg/kg	
		Unreported	70 mg/kg	
	Mouse	Intraperitoneal	100 mg/kg	
		Intravenous	180 mg/kg	
		Oral	155 mg/kg	
	Rabbit	Oral	122 mg/kg	
	Dog	Oral	31 mg/kg	
Isobornyl thiocyanacetate	Rat	Oral	1 g/kg	
	Mouse	Intraperitoneal	140 mg/kg	
	Rabbit	Oral	630 mg/kg	
		Skin	6 g/kg	
	Guinea Pig	Oral	551 mg/kg	

表10. 続き(3)

Chemical	Animal	Route	Dose/Concentration	
10,10'-Oxy-bis(phenoxyarsine)	Mouse	Oral	42 mg/kg	* LDLo
	Guinea Pig	Inhalation	141 mg/m ³ /2H	*** LCLo
	Rat	Oral	40 mg/kg	
	Guinea Pig	Oral	24 mg/kg	
	Bird - Wild Bird Species	Oral	24 mg/kg	

* LDLo = lowest published lethal dose

** LC50 = lethal concentration 50% kill

*** LCLo = lowest published lethal concentration

表11. Draize試験での皮膚及び眼刺激性データ (RTECS 文献6より抜粋)

Chemical	Route	Animal	Dose	Reaction
2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	Skin	Human	10 mg	Moderate
		Rat	0.2%	Not reported
		Rabbit	500 mg/24H	Mild
	Eyes	Rabbit	80 mg	Moderate
		Rabbit	5 mg	Not reported
1,2-Benzisothiazolin-3-one	Skin	Human	1%/1H	Not reported
			5%/48H	Mild
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole, 30%	Skin	Rabbit	500 mg	Moderate
	Eyes	Rabbit	100 mg	Moderate
Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)	Eyes	Rabbit	1 mg/48H	Not reported
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	Eyes	Rabbit	100 mg	Moderate
10,10'-Oxy-bis(phenoxyarsine)	Skin	Guinea Pig	250 mg/5D	Severe

表12. 生殖毒性データ(TCLo)(RTECS 文献6より抜粋)

Chemical	Animal	Route	Dose	Duration	Toxic effects
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	Rat	Inhalation	1200 µg/m ³ /4H	male 72D prior to mating	Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)
		Oral	150 mg/kg	male 1D prior to mating	Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)
		Oral	153 mg/kg	female 8-15D of pregnancy	Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and/or resorbed implants per total number of implants) Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus)
		Oral	4 gm/kg	male 10D prior to mating	Paternal Effects - Testes, epididymis, sperm duct Effects on Fertility - Male fertility index (e.g., # males impregnating females per # males exposed to fertile nonpregnant females per # females mated; # copulations per # estrus cycles)
		Oral	32.4 g/kg	male 83D and 79D prior to mating prior to mating	Effects on Fertility - Mating performance (e.g., # sperm positive females per # females mated; # copulations per # estrus cycles) Effects on Fertility - Female fertility index (e.g., # females pregnant per # sperm positive females; # females pregnant per # females mated)
		Oral	20.5 g/kg	male 83D and 79D prior to mating- 1D after birth prior to mating	Effects on Fertility - Pre-implantation mortality (e.g., reduction in number of implants per female; total number of implants per female) Effects on Fertility - Litter size (e.g., # fetuses per litter, measured before birth)
		Oral	41 g/kg	male 83D and 79D prior to mating- 1D after birth prior to mating	Specific Developmental Abnormalities - Other developmental abnormalities Effects on Newborn - Growth statistics (e.g., reduced weight gain)
		Oral	31200 µg/kg	female 13D of pregnancy	Effects on Newborn - Viability index (e.g., # alive at day 4 per # born alive) Effects on Newborn - Live birth index (similar to T26, except measured after birth)
		Oral	200 mg/kg	female 6-15D of pregnancy	Effects on Newborn - Growth statistics (e.g., reduced weight gain) Maternal Effects - Other effects Effects on Embryo or Fetus - Extra embryonic structures (e.g., placenta, umbilical cord) Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus)

表12. 続き(1)

Chemical	Animal	Route	Dose	Duration	Toxic effects
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	Rat	Oral	350 mg/kg	female 6-15D of pregnancy	Maternal Effects - Other effects Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and/or resorbed implants per total number of implants) Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus)
		Oral	153 mg/kg	female 8-15D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus)
		Oral	153 mg/kg	female 8-15D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetal death Specific Developmental Abnormalities - Central nervous system Specific Developmental Abnormalities - Craniofacial (including nose and tongue) Specific Developmental Abnormalities - Musculoskeletal system
	Mouse	Oral	100 mg/kg	female 10D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Cytological changes (including somatic cell genetic material)
		Oral	5 g/kg	male 5D prior to mating	Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)
		Oral	5 g/kg	male 5D prior to mating	Paternal Effects - Testes, epididymis, sperm duct Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count) Paternal Effects - Testes, epididymis, sperm duct
	Hamster	Oral	57 g/kg	male 60D and 46D prior to mating- 21D after birth prior to mating	Specific Developmental Abnormalities - Urogenital system
		Oral	250 mg/kg	female 1D prior to mating	Effects on Fertility - Pre-implantation mortality (e.g., reduction in number of implants per female; total number of implants per corpora lutea)
		Oral	500 mg/kg	female 1D prior to mating	Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and/or resorbed implants per total number of implants)

表12. 続き(2)

Chemical	Animal	Route	Dose	Duration	Toxic effects
2-Hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one	Mouse	Oral	560 mg/kg	female 9D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus) Specific Developmental Abnormalities - Craniofacial (including nose and tongue) Specific Developmental Abnormalities - Musculoskeletal system
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile	Rat	Oral	1.2 gm/kg	female 1-6D of pregnancy	Specific Developmental Abnormalities - Urogenital system
Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)	Rat	Oral	150 mg/kg	female 6-15D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus) Specific Developmental Abnormalities - Musculoskeletal system
		Skin	75 mg/kg	female 6-15D of pregnancy	Specific Developmental Abnormalities - Central nervous system Specific Developmental Abnormalities - Musculoskeletal system
	Rabbit	Skin	1065 mg/kg	female 8W prior to mating and 1-15D of prior to mating pregnancy	Effects on Newborn - Weaning or lactation index (e.g., # alive at weaning per # alive at day 4)
		Oral	65 mg/kg	female 6-18D of pregnancy	Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and or resorbed implants per total number of implants) Effects on Embryo or Fetus - Fetal death
		Skin	1300 mg/kg	female 6-18D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetal death
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	Rat	Oral	17100 mg/kg	female 1-19D of pregnancy	Effects on Embryo or Fetus - Fetotoxicity (except death, e.g., stunted fetus) Specific Developmental Abnormalities - Musculoskeletal system

表13. 遺伝毒性データ (RTECS 文献6より抜粋)

(A) Cytogenic effects

Chemical	Assay	Object	Cell type	Route	Dose			
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	DNA inhibition	Mouse		Oral	375 mg/kg			
		Bacteria - S Typhimurium			333 µg/plate (-S9)			
	Mutations in microorganisms	Mold - A Nidulans				100 µg/plate (+S9)		
		Other Microorganisms				580 nmol/l (-S9)		
	Cytogenetic analysis	Human	HeLa cell			580 nmol/l (-S9)		
			Liver			100 µmol/l		
	Sister chromatid exchange Micronucleus test		Rat		Oral	100 µmol/l		
			Mouse		Oral	1 g/kg		
			Hamster	Lung		Oral	500 mg/kg	
			Human	Lymphocyte		Oral	100 µmol/kg	
			Human	Lymphocyte		Oral	10 mg/l	
			Rat			Oral	1 µmol/l	
			Mouse			Oral	150 mg/kg	
			Mouse			Oral	300 mg/kg/2D	
			Mouse			Intraperitoneal	500 mg/kg	
			Mouse			Oral	200 mg/kg/24H	
	Specific locus test Gene conversion/mitotic recombination Sex chromosome loss/mondis junction		Hamster	Other cell types		Oral	500 mg/kg	
				Lung			Oral	10 mg/l
			Mouse	Other cell types			Oral	316 µg/l
							Oral	2 g/kg/24H
			Mouse			Oral	10000 ppm/3H (-S9)	
			Yeast - S Cerevisiae			Oral	200 mg/kg	
			Human	Lymphocyte			Oral	150 mg/l
Human							1389 µg/l	
Mouse					Oral	500 mg/kg		
Hamster					Oral	1 g/kg		
Mold - A Nidulans	Ovary				25 µmol/l			
Yeast - S Cerevisiae					280 µg/l			
Yeast - S Cerevisiae					25 ppm			

表13. (A) 続き

Chemical	Assay	Object	Cell type	Route	Dose
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	Sperm morphology	Rat		Oral	150 mg/kg
	Other mutation test systems	Human	Leukocyte		1 mg/l
				Lymphocyte	
		Other Microorganisms			10 mg/l
4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidine	Cytogenetic analysis	Hamster	Ovary		500 ng/l
N,N-dimethyl-N'-(fluorodichloromethylthio)-N''-phenylsulfamide	DNA damage	Human	HeLa cell		1500 nmol/l
	DNA repair	Bacteria - B Subtilis			1 µg/disc
	DNA inhibition	Human	HeLa cell		1500 nmol/l
		Mouse		Oral	200 mg/kg
	Mutations in microorganisms	Bacteria - E Coli			100 µg/plate (+S9)
		Bacteria - S Typhimurium		5 µg/plate (+S9)	
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile	DNA damage	Human	Lymphocyte		50 µmol/l
		Hamster	Ovary		200 nmol/l
	Mutations in microorganisms	Bacteria - S Typhimurium			1 mg/plate (+S9)
		Mold - A Nidulans			800 µg/l (-S9)
	Mutations in mammalian somatic cells	Mouse	Lymphocyte		120 µg/l
	Cytogenetic analysis	Hamster	Ovary		500 µg/l
	Sister chromatid exchange	Hamster	Ovary		2 mg/l
	Micronucleus test	Other Fish		Unreported	1400 ppt/7D continuous
	Other mutation test systems	Bacteria - E Coli			14690 nmol/l
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	Other mutation test systems	Bacteria - E Coli			100 µmol/l
4-Chloro-3-methylphenol	Mutations in microorganisms	Bacteria - S Typhimurium			25 µg/plate (-S9)
	Other mutation test systems	Bacteria - E Coli			100 µmol/l
2-Chloroacetamide	Mutations in microorganisms	Bacteria - E Coli			2 mmol/l (-S9)

(B) Tumorigenic effects (TDLo)

Chemical	Animal / Route / Dose	Toxic effects
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile	Rat / Oral / 142 g/kg/80W continuous	Tumorigenic - Carcinogenic by RTECS criteria Kidney, Ureter, and Bladder - Kidney tumors

表14. 他の毒性データ(TDLo) (RTECS 文献6より抜粋)

Chemical	Animal	Route	Dose	Toxic effects
2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	Rat	Oral	7200 mg/kg/90D intermittent	Lung, Thorax, or Respiration - Dyspnea Gastrointestinal - Other changes Kidney, Ureter, and Bladder - Other changes
	Dog	Oral	1800 mg/kg/90D intermittent	Gastrointestinal - Nausea or vomiting
1,3-Benzisothiazolin-3-one	Mouse	Skin	10 pph/3D intermittent	Blood - Other changes Skin and Appendages - Cutaneous sensitization (experimental) Immunological Including Allergic - Increase in cellular immune response
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	Rat	Oral	91250 mg/kg/2Y continuous	Liver - Changes in liver weight
		Oral	1440 mg/kg/90D intermittent	Lung, Thorax, or Respiration - Changes in Lung Weight Blood - Changes in serum composition (e.g., TP, bilirubin, cholesterol) Biochemical - Transaminases
	Oral	8000 mg/kg/8D intermittent	Endocrine - Change in GH Effects on Fertility - Pre-implantation mortality (e.g., reduction in number of implants per female; total number of implants per corpora lutea)	
		16600 mg/kg/83D intermittent	Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain Endocrine - Change in gonadotropins Endocrine - Androgenic	
		4150 mg/kg/83D intermittent	Others - Changes in testicular weight Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)	
	Oral	400 mg/kg/85D intermittent	Paternal Effects - Testes, epididymis, sperm duct Endocrine - Change in GH Endocrine - Change in gonadotropins	
		50 mg/kg/85D intermittent	Blood - Other changes Brain and Coverings - Other degenerative changes	
	Hamster	Oral	200 mg/kg/85D intermittent	Effects on Fertility - Other measures of fertility
		Oral	24000 mg/kg/60D intermittent	Liver - Other changes Kidney, Ureter, and Bladder - Other changes Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)
		Oral	24000 mg/kg/60D intermittent	

表14. 続き(1)

Chemical	Animal	Route	Dose	Toxic effects
2-(4-Thiocyanomethylthio)benzothiazole	Rabbit	Skin	7560 mg/kg/21D intermittent	Skin and Appendages - Dermatitis, other
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile	Rat	Oral	72240 mg/kg/129W continuous	Kidney, Ureter, and Bladder - Kidney tumors
		Oral	6750 mg/kg/90D continuous	Kidney, Ureter, and Bladder - Changes in tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis) Kidney, Ureter, and Bladder - Changes in bladder weight
2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile, 97.9%	Rat	Oral	15750 mg/kg/90D continuous	Kidney, Ureter, and Bladder - Changes in tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis)
Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)	Rat	Oral	42 mg/kg/14D continuous	Peripheral Nerve and Sensation - Recording from peripheral motor nerve Behavioral - Muscle weakness
		Skin	300 mg/kg/15D intermittent	Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain Peripheral Nerve and Sensation - Spastic paralysis with or without sensory change Others - Death
	Dog	Oral	350 mg/kg/14D intermittent	Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Retinal changes (pigmentary depositions, retinitis, other) Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Other Others - Death
	Cat Monkey	Oral	100 mg/kg/8D intermittent 840 mg/kg/28D intermittent	Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Other Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Gastrointestinal - Hypermotility, diarrhea Others - Death
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	Guinea Pig	Skin	3750 µg/kg/3D intermittent	Skin and Appendages - Dermatitis, other
4-Chloro-3-methylphenol	Rat	Oral	11200 mg/kg/28D intermittent	Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain

表14. 続き(2)

Chemical	Animal	Route	Dose	Toxic effects
2-Chloroacetamide	Rat	Oral	1138 mg/kg/13W intermittent	Endocrine - Thyroid weight (goiter) Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain
	Rabbit	Oral	960 mg/kg/30D intermittent	Others - Changes in testicular weight Peripheral Nerve and Sensation - Spastic paralysis with or without sensory change Cardiac - EKG changes not diagnostic of above Others - Death
		Skin	6 g/kg/30D intermittent	Blood - Changes in spleen Skin and Appendages - Dermatitis, other Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain
Isobornyl thiocyanacetate	Rabbit	Skin	5 ml/kg/5D intermittent	Others - Death

表15. TOMES Plus(文献16)から検索した各試験物質のRTECS以外のデータ集における所在

Chemical	Abbreviation	CAS No.	HSDB	HAZARDTEXT	MEDITEXT	NJ	IRIS
2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	BNPD	52-51-7					
1,2-Benzisothiazolin-3-one	BIT	2634-33-5					
N-n-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one	BBIT	4299-07-4					
Methyl-N-(2-benzimidazolyl)carbamate	MBIC	10605-21-7	○	○*	○*		
4,4'-Dimethyl-1,3-oxazoline	DMO	51200-87-4					
3,4,4'-Trichlorocarbanilide	TCC	13208-22-5					
3-Iodo-2-propynybutylcarbamate	IPBC	55406-53-6					
N-Dimethyl-N'-phenyl-N'-(fluorodichloromethylthio)sulfamide	DMPFS	1085-98-9	○	○	○	○	
2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole	TCMTBT	21564-17-0	○	○	○	○	
2-Hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one	HICHO	499-44-5					
2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitrile	TPN	1897-45-6	○	○		○	○
Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)	ZPT	13463-41-7	○				
2,3,5,6-Tetrachloro-4-(methylsulfonyl)pyridine	TCMSP	13108-52-6					
4-Chloro-3,5-dimethylphenol (p-Chloro-m-xylenol)	PCMX	88-04-0					
4-Chloro-3-methylphenol (p-Chloro-m-cresol)	PCMC	59-50-7	○		○*		
N-(Fluorodichloromethylthio)phthalimide	FPI	719-96-0					
p-Chlorophenyl-3-iodopropargylformal	CPIP	29772-02-9					
1-Bromo-3-ethoxycarbonyl-1,2-diiodo-1-propene	BECDIP	77352-88-6					
4,4'-Tetramethylene-bis(4-carbomoyl-1-decylpyridinium bromide)	TMBCDPB	Unknown					
N,N'-Hexamethylenebis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide)	HMBCDPB	Unknown					
2-Chloroacetamide	CAA	79-07-2					
Isobornyl thiocyanacetate	IBTA	115-31-1	○	○	○*	○	
10,10'-Oxy-bis(phenoxyarsine)	OBPA	58-36-6	○	○	○	○	
Hiba oil	HO	Unknown					

HSDS = Hazardous Substances Data Bank. (文献7)

HAZARDTEXT @ - Hazard Management

MEDITEXT @ - Medical Management

NJ = New Jersey Hazardous Substance Fact Sheets. New Jersey Department of Health and Senior Services.

IRIS = Integrated Risk Information System. United States Environmental Protection Agency.

* その化学構造の骨格を持つ一般的な物質、代表的物質または混合物などのデータ

表16. 各種毒性試験の結果

Chemical	CAS number	Acute toxicity*		Dermal or Inhalation	Cytotoxicity		Irritation*		Skin sensitization (GPMT)				Gene mutation				
		Oral (mg/kg)			IC50 (µg/ml)	Classification	Skin	Eye	MID (ppm)	SR (%)	MED (ppm)	Test data					
		Rat	Mouse									A	B	C	D		
BNPD	52-51-7	180	270	○	7.7	Strong	Moderate		5000	10	5000	x	○				
OBPA	58-36-6	40	42	○	4.2	Strong	Severe		+	+	+	x	○				
PCMC	59-50-7	1830	600		89.9	Moderate			5	100	50				○		
CAA	79-07-2	138	155		47.5	Moderate			500	100	1600				○		
PCMX	88-04-0	3830			37.0	Moderate	Moderate		5	90	5000				○		
HICHO	499-44-5	500		○	29.0	Strong									○		
DMPFS	1085-98-9	500	1250	○	8.7	Strong									○	○	○
TPN	1897-45-6	10000	3700	○	0.65	Strong			0.5	100	0.5	x	○		○	○	○
BIT	2634-33-5	1020	1150		4.0	Strong	Mild		50	50	50	x	○		○		○
MBIC	10605-21-7	6400	7700	○	23.1	Strong						x			○		
ZPT	13463-41-7	177	160	○	0.42	Strong									○		
TCMTBT	21564-17-0	2000	445	○	1868	Weak	Moderate		10	100	1	○					
DMO	51200-87-4	950		○	46.0	Moderate			5000	100	50000	○					○
IPBC	55406-53-6				2.9	Strong			5	100	100	x			○		
IBTA	115-31-1	1000			32.3	Strong						x			○		
FPI	719-96-0				14.1	Strong											
TCMSP	13108-52-6		770		1.32	Strong			+	+	+	x			○		
BBIT	4299-07-4				6.6	Strong			5000	20	500				○		
ICC	13208-22-5				407	Weak						○	x		○		
CPIP	29772-02-9				6.2	Strong			5	100	50	x			○		
BECDIP	77352-88-6				1.7	Strong			+	+	+	○			○		
TMBCDPB	Unknown				6.8	Strong			100	100	1000	x			x		
HMBCDPB	Unknown				7.0	Strong			10	100	1000	x			x		
HO	Unknown				16.2	Strong			5000	50	5000	x			x		

* RTECS上を調査

○は陽性またはデータ有り、×は陰性、空欄は試験未実施

細胞毒性試験(IC50値と強度評価)

<35µg/ml

35~350µg/ml

>350µg/ml

Strong

Moderate

Weak

GPMT

MID: 最低感作濃度

SR: 感作率

MED: 最低惹起濃度

+: 陽性

変異原性試験

A: 細菌を用いる復帰突然変異試験

B: 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

C: マウスリンプオーマーTK試験

D: 動物を用いたin vivo投与試験

表17. クレオソート油処理木材からの多環芳香族炭化水素 (PAH) の溶出量の抽出溶媒の違いによる差(文献30)

Compound	Amount detected ($\mu\text{g/g}$)			Saline
	Dichloromethane	Methanol	Hexane	
Naphthalene	295	81	9	0
Acenaphthylene	173	28	11	1
Acenaphthene	4854	1496	639	3
Fluorene	4385	1250	685	4
Phenanthrene	17578	5680	2749	6
Anthracene	4728	1590	1146	2
Fluoranthene	6406	2397	1097	4
Pyrene	4494	1613	762	4
Benz(a)anthracene	1019	315	131	4
Chrysene	976	291	131	3
Benzo(b)fluoranthene	558	106	38	2
Benzo(k)fluoranthene	382	71	26	2
Benzo(a)pyrene	380	82	25	0
Indeno(1,2,3-cd)pyrene	157	45	17	0
Dibenz(a,h)anthracene	134	24	18	0
Benzo(ghi)perylene	152	32	9	0

試料1.0 gに各抽出溶媒20 mlを加えて37°Cで24時間静置して抽出液を得た。Salineでの溶出では水層を分取し、ジクロロメタンを加えて振とうしてPAHをジクロロメタン層に移した。各抽出液はSep-pak silica cartridgeに負荷し、ジクロロメタン10 mlで溶出したものを試験溶液とした。適宜、ジクロロメタンで希釈した後、GC-MSに注入して分析した。

表18. 抗菌加工繊維製品中のTCC含有量

Sample Code	Material	Color	Extraction			Amount detected ($\mu\text{g/g}$)
			Method	Methnaol	Temperature	
A	Polyester?	Gray	Reflux	20 ml	70°C	404
			Shake	10 ml	r.t.	436
			Soak	5 ml	37°C	451
			Soak	5 ml	37°C	453
B	Cotton	Black	Reflux	20 ml	70°C	1497
			Reflux	20 ml	70°C	1173

試料0.25 gにメタノールを加えて各方法で処理して抽出した。抽出液はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。この溶液10 μl を下記条件のHPLCに注入して、TCC量を測定した。

HPLC条件: カラム; TSKgel ODS-80TsQA (4.6 mm i.d. \times 150 mm), カラム温度; 35°C, 移動相; メタノール: 水 (75:25), 流速: 1.0 ml/min, 検出波長: 264 nm.

表19. 各種溶媒での試料AからのTCC溶出量

Solvent	TCC amount ($\mu\text{g/g}$)		
	Soak at 37°C	Soak at 37°C	Shake at r.t.
	for 24 h	for 1 h	for 10 min
Water	5.3	6.1	6.6
Swet (pH5)	7.4	7.2	5.1
Swet (pH8)	9.9	8.3	6.2
Sputum	2.8	3.0	5.3
4% Acetic acid	8.0	NT	4.1
20% Ethanol	20	30	17
Methanol	453	451	436
Hexane	7.6	9.5	6.0

NT = not tested.

試料0.25 gに各溶媒を5 mlを加えて37°C恒温槽で24時間浸漬抽出した。メタノール抽出以外の水溶液で抽出したものは等量の酢酸エチルと振とうしてTCCを分配抽出した。20%エタノール溶液で抽出したものは、エバポレート後に酢酸エチルと振とうして分配抽出した。酢酸エチル層はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。試験溶液は10 μl をHPLCに注入し、TCCの溶出量を求めた。メタノール抽出液についてはエバポレート等の濃縮操作せず、そのまま試験溶液として、HPLCに注入した。

表20. 各種溶媒での試料BからのTCC溶出量

Solvent	TCC amount ($\mu\text{g/g}$)	
	Soak at 37°C	Shake at r.t.
	for 24 h	for 10 min
Water	18	12
Swet (pH5)	23	10
Swet (pH8)	19	17
Sputum	7.7	3.6
4% Acetic acid	10	17
20% Ethanol	44	21
Methanol	1213	1282
Hexane	34	10

試料0.25 gに各溶媒を5 mlを加えて37°C恒温槽で24時間浸漬抽出した。メタノール抽出以外の水溶液で抽出したものは等量の酢酸エチルと振とうしてTCCを分配抽出した。20%エタノール溶液で抽出したものは、エバポレート後に酢酸エチルと振とうして分配抽出した。酢酸エチル層はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。試験溶液は10 μl をHPLCに注入し、TCCの溶出量を求めた。メタノール抽出液についてはエバポレート等の濃縮操作せず、そのまま試験溶液として、HPLCに注入した。

表21. 各種溶媒での試料CからのTCC溶出量

Solvent	TCC amount ($\mu\text{g/g}$)	
	Soak at 37°C for 24 h	Shake at r.t. for 10 min
Water	12	8.7
Swet (pH5)	8.6	2.8
Swet (pH8)	6.0	4.8
Sputum	2.1	0.9
4% Acetic acid	1.8	0.5
20% Ethanol	12	8.7
Methanol	812	558
Hexane	42	34

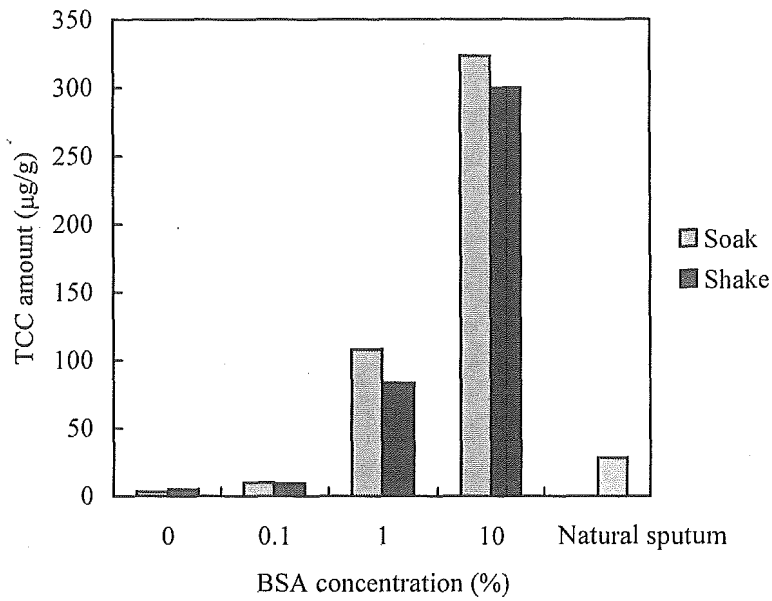
試料0.25 gに各溶媒を5 mlを加えて37°C恒温槽で24時間浸漬抽出した。メタノール抽出以外の水溶液で抽出したものは等量の酢酸エチルと振とうしてTCCを分配抽出した。20%エタノール溶液で抽出したものは、エバポレート後に酢酸エチルと振とうして分配抽出した。酢酸エチル層はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。試験溶液は10 μl をHPLCに注入し、TCCの溶出量を求めた。メタノール抽出液についてはエバポレート等の濃縮操作せず、そのまま試験溶液として、HPLCに注入した。

表22. 繊維評価技術協議会自主基準(文献26)の抽出法によるTCCの溶出

Solvent	Released amount ($\mu\text{g/g}$)		
	Sample A	Sample B	Sample C
Water	4.6	14	8.6
4% Acetic acid	7.3	7.3	1.4
20% Ethanol	26	5.9	8.0

試料0.25 gに各溶媒を5 mlを加えて40°C恒温槽で10日間浸漬した。20%エタノール溶液で抽出したものはエバポレート後に、水及び4%酢酸で抽出したものはそのまま、酢酸エチルと振とうして分配抽出した。酢酸エチル層はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。試験溶液は10 μl をHPLCに注入し、TCCの溶出量を求めた。

Experiment 1



Experiment 2

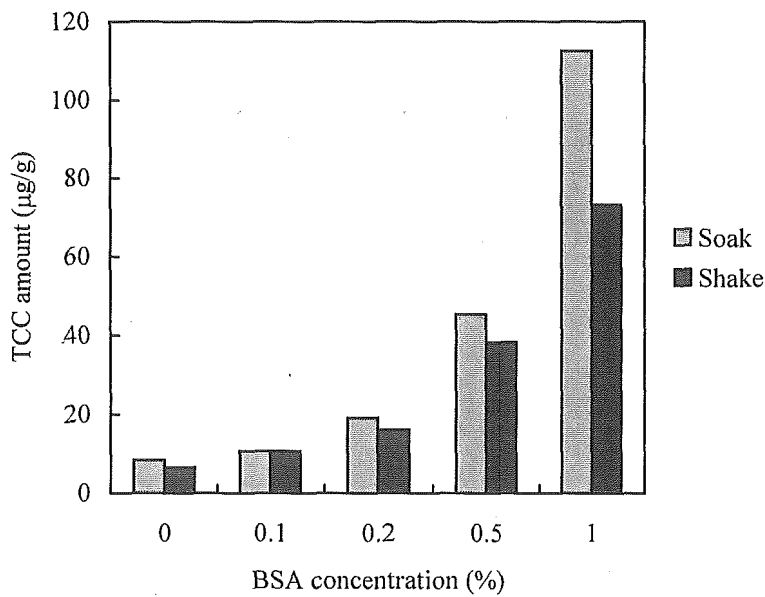


図1. 牛血清アルブミン(BSA)溶液による溶出試験

試料A 0.25 gに種々の濃度のBSA溶液5 mlを加えて37°C恒温槽で24時間浸漬(soak)、または室温で10分間振とうした。抽出液は酢酸エチル10 mlと振とうして分配抽出した。液液分配によるTCCの振とう抽出は計3回行った。酢酸エチル層はエバポレートして溶媒を除き、残留物をメタノール1 mlに溶解したものを試験溶液とした。試験溶液は10 µlをHPLCに注入し、TCCの溶出量を求めた。天然唾液での値は、10分間振とうして溶出させた結果を示した。

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）

総合分担研究報告書

抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリンフォーマ試験による変異原性の評価

分担研究者 林 真（医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 部長）
協力研究者 中嶋 圓（(財)食品農医薬品安全性評価センター・第四試験室長）
鎌田 栄一（医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官）

要 旨

本研究の目的は、家庭用品として用いられている抗菌剤（18 化合物）に関する遺伝毒性の評価について、その被験物質の特異性を考慮した戦略を構築することにある。一般に、医薬品をはじめ、農薬、化粧品、食品添加物等の化学物質の遺伝毒性を評価する場合には、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験の 3 試験が標準的な組み合わせとして実施され、その安全性が評価されている。しかし、抗菌剤に関しては、それ自体のもつ効能としての抗菌作用があるため、細菌が対象であると遺伝子突然変異を正しく評価できない場合がある。そこで、ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験系を適応することが試みられており、細菌を用いる復帰突然変異試験が適切に実施できない場合に、マウスリンフォーマ TK 試験（MLA）を行うことが考えられる。両試験に関する情報を整理し、抗菌剤に関する遺伝毒性評価の戦略について検討を行った。さらに、抗菌性等に左右されず、非常に効率的な評価方法として構造活性相関による評価を試みた。

A. 目 的

家庭用品としての抗菌剤の遺伝毒性を評価する場合、通常は他の家庭用品を含む化学物質と同様の試験が行われてきた。すなわち、細菌を用いる復帰突然変異試験、およびほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を中心とする組み合わせ試験の結果を基に遺伝毒性に関する評価がなされてきた。しかし、抗菌剤や殺菌剤についての遺伝子突然変異誘発性を評価するために、細菌を用いる復帰突然変異試験を行うことは、抗菌剤や殺菌剤が本来の作用である

抗菌性、殺菌性のため正確な突然変異誘発性の評価を行えない場合がある。細菌を用いる復帰突然変異試験結果を評価、解釈する場合には化学物質の特性に関して注意する必要がある。医薬品に関しては、ICH で遺伝毒性試験の組み合わせが合意されているが¹⁾、その中で細菌を用いる復帰突然変異試験に関しては、利用の限界について記載があり、細菌に対し強い毒性を示す化合物の場合、遺伝毒性の評価において適切あるいは十分な情報が得られない場合がある、とされている。抗菌剤はまさにこのカテゴリーに入るものであり、細菌を用

いる復帰突然変異試験結果のみでは十分な情報が得られない場合がある。遺伝子突然変異誘発性を検出するためのほ乳類培養細胞を用いる試験系の一つにマウスリンフォーマ TK 試験がある²⁾。この試験を適用することにより、細菌を用いる試験系に特異的な限界にとらわれずに抗菌剤の遺伝毒性を評価することが可能となる。本年度は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果の相関性等について検討する。

また、抗菌性に左右されず、かつ非常に効率的な手法として構造活性相関の適用が考えられる。現在使用可能な構造活性相関モデルである DEREK, MCase, ADMEWorks を用いて評価し、抗菌性があり細菌を用いる復帰突然変異試験で評価が困難な物質の遺伝毒性に関する情報を得ることが可能か否かを検討する。

B. 方法

被験物質として以下の 18 化合物(抗菌剤)を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、および一部のものについて MLA 試験を行った。

1. Hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one [HICHO]
2. 3,4,4'-Trichlorocarbanilide [TCC]
3. Isobornylthiocyanoacetate [IBTA]
4. 1,2-Benzisothiazolin-3-one [BIT]
5. 2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitrile [TPN]
6. 3-Iodo-2-propargylbutylcarbamate [IPBC]
7. 10,10'-Oxy-bis(phenoxyarsine) [OBPA]

8. *p*-Chlorophenyl-3-iodopropargylformyl [CPIP]
 9. 1-Bromo-3-ethoxycarbonyloxy-1,2-diiodo-1-propene [BECDIP]
 10. Hiba oil [HO]
 11. 2,3,5,6-Tetrachloro-4(methylulphonyl)pyridine [TCMSP]
 12. *N-n*-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one [BBIT]
 13. 2-(Thiocyanomethylthio) benzothiazole [TCMTBT]
 14. 4,4'-Tetramethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide) [TMBCDPB]
 15. 2-Bromo-2-nitropane-1,3-diol [BNPD]
 16. 4,4'-Dimethyl-1,3-oxazoline [DMO]
 17. *N, N'*-Hexamethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide) [HMBCDPB]
 18. Zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide) [ZPT]
- の 18 化合物であり、それぞれの CAS 番号を表 1 に示した。

表 1 各被験物質の CAS No.

被験物質名	CAS No.
HICHO	499-44-5
TCC	13208-22-5
IBTA	115-31-1
BIT	2634-33-5
TPN	1897-45-6
IPBC	55406-53-6
OBPA	58-36-6
CPIP	29772-02-9
BECDIP	77352-88-6
HO	不明
TCMSP	13108-52-6
BBIT	4299-07-4
TCMTBT	21564-17-0