

<u>資料概要</u>	<u>頁</u>	<u>資料番号</u>
二. 参考資料	CIR final report : Iodopropynyl Buthylcarbamate (1996), Sep.	
	138	添付資料二-1-1
添付資料一覽	139	

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

1. はじめに

微生物の汚染から化粧品類を守ることは、製品の外観や品質を維持するために必要である。薬事法上化粧品は無菌であることを求められていないが、一般的に化粧品製造メーカーは製剤中に生菌数を認めないことを目標にしている。工場における一次汚染は、製造から充填工程を整備することによって防止できるが、消費者の使用によって発生する二次汚染を防止するためには、製剤の防腐力のみが有効な手段である。この二次汚染から製剤を守るために、幅広い抗菌スペクトルを有する防腐系が望まれる。後に有用性の項に記載するが、最も一般的なパラベンでは望ましい防腐力を得られない処方系がある。一般に知られているように、メチルパラベンの水への溶解度は0.25%で、ブチルパラベンの溶解度は0.015%である。このようにパラベン類の水への溶解性は低く、この溶解度を超える配合は、製剤中での再結晶化を起し、品質の確保が難しい。以上の観点から幅広い抗菌スペクトルを有する新たな系統の防腐剤が、強く望まれている。

他方、CTFAのチャレンジテストのガイドラインでは、細菌類は接種1週間以内に接種菌数の99.9%以上死滅し、引き続き減少傾向を示す場合は合格であるが、真菌類は接種1週間以内に接種菌数の90%以上死滅し引き続き減少傾向を示す場合は合格と示されている。このように真菌類は、減少速度が遅くとも合格となる条件においては、常時製剤の中にかんりの真菌が存在する可能性が考えられる。

冒頭に述べたが、製剤中でも真菌数も検出されないことが理想であり、そのためには安全で少量でも有効な^{ぼうばい}防腐剤が望まれている。

さらに、最も使用頻度の高いパラベンについて、一時、乳ガンに関する懸念^ウが、問題になったが、最近の消費製品に関する科学的委員会(SCCP)^ウによれば、パラベンを含有する腋窩用化粧品の使用に関連する乳がんの発症の危険性は非常に低く、この問題が再浮上することはないと思われる。しかしながら、いくつかの酵母を用いたin vitro試験や未成熟雌ラットおよび卵巣摘出雌ラットによる子宮肥大試験において、ブチルパラベン、イソブチルパラベンのエストロゲン様の作用およびブチルパラベンによるマウスの精子の減少および精巣上体の精子運動性の減少や精巣上体の重量増加など雄動物の生殖器系への影響が報告されており、内分泌攪乱作用の問題は、日本、米国及び欧州で依然として危惧されている^ウ。この問題について欧州連合(EU)においてはパラベンの化粧品への配合を問題にするのではないかという恐れがある。これらの問題から、特性及び他の成分との比較検討等(添付資料イ-5-1)に記載した様に、IPBCは^{ぼうばい}防腐剤として非常に有効であり国内外の企業から、パラベンの使用が禁止された時の代替防腐系として望まれている。そこで今回、米国やヨーロッパで^{ぼうばい}防腐剤として既に広く使用されているブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル(以下IPBCと略する)を日本においても化粧品類に配合するため、IPBCのポジティブリストへの収載を申請する。ただし、諸外国の規制状況を鑑み、エアゾール剤には配合しないことを条件に収載を要請する。

* Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Feb. 13, 2004 (添付資料イ-1-1)

† Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer. Adopted by the SCCP on 28 January 2005 SCCP/0874/05

‡ Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens. Adopted by the SCCP on 28 January 2005 SCCP/0873/05

2. 開発の経緯

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル (IPBC) は、1972 年米国トロイ社によって開発された。トロイ社は長く殺菌剤として重用されていた水銀製剤の販売に関わっていたが、水銀剤の持つ毒性及び環境影響を深刻に受け止めて、1950 年後半から水銀製剤に代わる化合物を探索し始めていた。

IPBC は、真菌及びカビ類に優れた防黴力^{ぼうばい}を有している。1975 年 US EPA (米国環境保護庁) によって承認され、樹木のうどん粉病薬として導入された。1984 年以降は木製容器産業における辺材加工処理防黴剤^{ぼうばい}として市場性が見出された。古くから容器用木材の辺材表面処理、防黴^{ぼうばい}及び防腐に使用されてきたペンタクロロフェノールは環境汚染物質であるため使用できなくなり、代わって IPBC や第 4 級アンモニウム化合物のような環境に影響の少ない防腐剤が使用されてきた。

ロンザ社の XXXXXXXXXX は、IPBC の防黴力^{ぼうばい}を香粧品用途にも展開したいと考えトロイ社と共同研究に着手した。1985~1987 年頃トロイ社との共同開発により、IPBC の優れた防黴力^{ぼうばい}と DMDM ヒダントインの抗菌力を併せ持つ複合防腐剤 Glydant Plus を開発した。1989 年ロンザ社は Glydant Plus の特許を取得し、1990 年より米国での販売を開始した。また、Glycacil というブランド名で IPBC 単品及び溶解性を改良するため界面活性剤を添加した液剤も開発し販売している。Glycacil は防黴^{ぼうばい}を主たる目的としていることから、他の抗菌剤と併用され広く用いられている

現在 IPBC は、その優れた防黴力^{ぼうばい}が認められて、芳香剤、消臭剤、洗濯用洗剤、シャンプー、リンス、化粧品及び香粧品の防腐剤、塗料及び表面処理剤、木材防腐剤、建設資材、建材用補填剤及び接着剤、金属細工用流体、プラスチック及び繊維のための殺菌剤として、米国で広く使用されている。日本でも既に塗料、木材防腐等の防黴剤^{ぼうばい}及び防蟻剤として使用されている。カルバマート系化合物は、一般に血中コリンエステラーゼ活性を阻害する性質を有するが、IPBC にはその作用が無いことから、米国及びカナダでは食品の抗菌保存料として EPA 及びカナダ環境保護局 (Canadian Environmental Protection Division) に登録され、一日摂取許容量 (ADI) 2.80 mg/kg が設定されている。

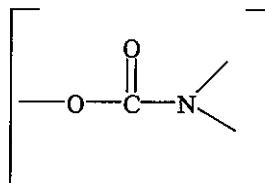
また、CIR では IPBC のコリンエステラーゼ阻害作用について評価し、その作用を有していないことを確認している(*)。

* 添付資料二-1-1、CIR final report、p6~7

IPBCがコリンエステラーゼ阻害作用を有しない理由

カルバマート系化合物は（カルバミン酸エステル）は、図イ-1に示す基本骨格を有し、一般的にコリンエステラーゼ阻害作用を有している。医薬及び農薬の分野では、その作用を利用した誘導体が開発され今日まで使用されてきている。代表的な化合物の例を表イ-1に示した。

図イ-1
カルバマート系化合物の基本骨格



表イ-1 カルバマート系化合物の代表例
医薬品

名称	構造式	効能
フィソスチグミン		コリンエステラーゼ阻害薬 (14改正日本薬局方から削除)
ネオスチグミン		コリンエステラーゼ阻害薬 重症筋無力症治療薬 消化器機能興奮薬

農薬

一般名（化学名）	構造式	用途
カルバリル (1-Naphthalenol methylcarbamate)		カルバマート系殺虫剤 (コリンエステラーゼ阻害)
メトルカルブ (m-tolylmethylcarbamate)		カルバマート系殺虫剤 (コリンエステラーゼ阻害)
クロルプロファム (isopropyl m-chlorophenylcarbamate)		カルバマート系除草剤
スウェップ (methyl 3,4-dichlorophenylcarbama te)		カルバマート系除草剤

カルバマート系化合物は、一般に血中コリンエステラーゼ活性を阻害する性質を有し、これらにほぼ共通する化学構造又は性質は、以下の通りである。

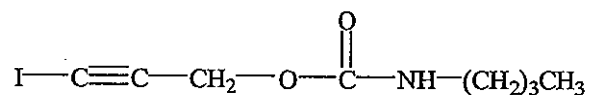
1. N置換基はメチル基である。
2. -COO-には殆どの場合、複雑なフェニル環または複素環が、まれにはSを含む種々の直鎖の脂肪族炭化水素が結合している。
3. 電子吸引性のハロゲン原子を含まない。
4. カルバマート系殺菌剤の一部には、代謝されて生成するカルバマート化合物が作用を発揮するものがあるが、容易には分解または構造の一部を遊離しない。

しかしIPBCの場合、

- ✓ 1については、N置換基はブチル基である。炭素数はその活性を大いに左右する。
- ✓ 2及び3については、Sを含まないヨウ素置換の脂肪族炭化水素が結合している。
- ✓ 4については、ヨウ素が速やかに遊離する。

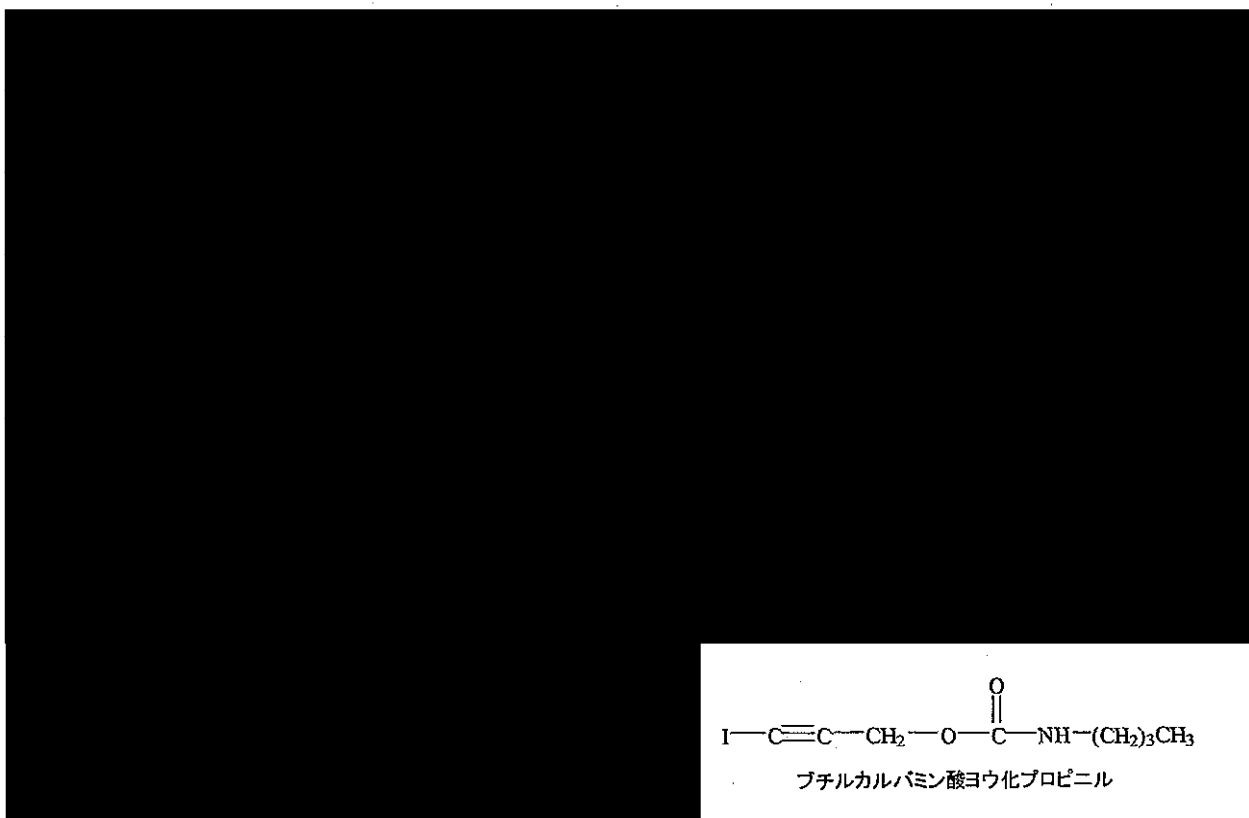
ということから、コリンエステラーゼ阻害作用を有していない。

IPBCの構造式



3. 製造方法

IPBC は [redacted] 製造される。



4. 外国における使用状況（添付資料イ-4-1～4-3）

米 国

IPBC は、1990 年から香粧品の防腐剤として販売され、米国化粧品工業会（略称 CTFA）にも香粧品の防腐剤として登録されている。ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル（IPBC）の名称で知られており、現在も広く使用されている。1996 年 FDA には、表イ-2 に示す通り 122 製剤という広範囲の製品に用いられていると報告されている。

表イ-2 米国におけるブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルについての化粧品製剤データ（FDA, 1996）

製品のカテゴリ	カテゴリ中の製剤の総数	IPBC 含む製剤の総数
芳香性の製剤	195	2
ヘアコンディショナー（着色剤なし）	715	14
シャンプー（着色剤なし）	972	47
ヘアトニック、整髪料及び他の毛髪用化粧品	604	8
他の毛髪料（着色剤なし）	395	4
ヘアーダイ及びヘアカラー剤	1612	8
ヘアーシャンプー（着色剤あり）	29	2
マニキュア用製剤	83	1
アフターシェーブローション	268	8
他のアフターシェーブ用の製剤	63	4
洗浄用製剤	820	2
顔及び首用の製剤（アフターシェーブ剤を除く）	300	2
ボディ及び手用の製剤（アフターシェーブ剤を除く）	1012	2
保湿料用製剤	942	5
夜用の製剤	226	2
ペースト状マスク剤（泥パック）	300	1
他の肌の手入れ剤	810	3
サンタンゲル、クリーム及び液剤	196	1
室内用日焼け剤	67	5
他のサンタン製剤	68	1
1996 年合計		122

1996 年 CTFA の香粧品成分調査会（CIR：Cosmetic Ingredient Review）の専門委員会（Expert Panel）は、IPBC の安全性評価を行い、原体(100%)と 40%で実施された吸入毒性試験の結果を踏まえ、「0.1%以下の濃度では化粧品成分として安全であるが、エアゾール化される製品中には配合すべきではない」と勧告している。

このエアゾールに配合できない理由は、原体を製造するトロイ社が労働者の安全衛生のために行なった高濃度吸入毒性試験について、専門委員会で評価された結果により判断されたものであり、原体と 40%の高濃度で実施された吸入毒性試験において暴露直後半数が死亡し、途中死亡動物では、肺に水腫、気腫及び赤色化の所見が観察される等、毒性が顕著であったことに起因している。ただし、申請濃度 0.02%の 2000 倍から 5000 倍の高濃度で実施された試験である。（添付資料ハ-13-1 吸入毒性参照）

* CIR final report：Iodopropynyl Butylcarbamate (IPBC), 1996, Sep.（添付資料ニ-1-1）本申請資料（添付資料ハ-13-1）は、CIR の評価に用いられた試験報告書と同一である。

他方、ヨウ素についてのコメントは何も付されていない。

欧 州

IPBC は、ヨーロッパ化粧・香料協会（略称 COLIPA）にも化粧品防腐剤として登録されて、1994 年に EU/COLIPA 化学物質コード番号 P91 が与えられている。

1999 年欧州連合（EU）の SCCNFP（化粧品・非食品に関する科学委員会）は、「IPBC は、0.05% を上限とする濃度で防腐剤として化粧品中に配合することは安全である。しかし、口腔衛生及び唇に使用される製品には使用できない。また 0.02% を超える IPBC を含む洗い流さない製品には、“ヨウ素を含む” という表示をしなければならない。」という見解と提言を示し^(*)、EU は 2000 年 EC 指令第 6 次改訂において IPBC を Annex VI に収載した^(†)。

この欧州における「口腔衛生および唇に使用される製品には配合しない」見解の理由について、ロンザ社に問い合わせたところ、「欧州においては、口腔粘膜への配合を申請するためには追加資料が必要であるため、これらの費用を考慮し、純粋に営業上の問題から、口腔衛生および唇製品への配合を推奨しなかったために設定された見解であり、特に安全性上の問題があったためではない」とする回答であった。わが国においては、0.02% の IPBC を含むアイライナーの眼粘膜刺激試験において粘膜刺激性が認められなかったことから、すべての化粧品について 0.02% 配合する条件で要請することとした。

Annex VI への収載後、NFCA（Norwegian Food Control Authority、ノルウェー食品管理局）は、自然界におけるヨウ素の分布の少ない地域に居住しているために慢性的にヨウ素欠乏状態にある一部の人々に対する健康への影響を懸念し、EU に対して意見書を提出した。SCCNFP は提起された懸念に対応するため、2001 年 7 月にヨウ素に着目した試験成績の提出を要請した。これらの試験は 2002 年及び 2003 年に提出された。SCCNFP の評価委員会は、2004 年 3 月に開かれた。SCCNFP は、慢性的にヨウ素欠乏状態にある人々及び子供への暴露を考慮し、2004 年 7 月 WHO が推奨するヨウ素摂取量（300 µg/日）よりも低い 150 µg/日の摂取上限を設けること及び IPBC 由来のヨウ素摂取量を 150 µg/日の 20% 以内にすることを推奨し、この外用による摂取量に匹敵する IPBC の化粧品類中への配合量の見解を出していたが^(‡)、2005 年 6 月 SCCNFP^(§) は、慢性的にヨウ素欠乏状態にある人々及び子供への暴露を考慮し、化粧品使用によるヨウ素暴露量を 30 µg/日に制限することを目的として、IPBC の洗い流す製品への最大配合量を 0.02%、洗い流さない製品への最大配合量を 0.01% とする最終意見を出した。また、SCCNFP は化粧品使用によるヨウ素の暴露は IPBC のみに適用されるのではなく全ての化粧用の製品のヨウ素暴露について全体的に適用されるものとし、他のヨウ素含有成分についても最大配合量の再評価を行った。

また、欧州で懸念されているヨウ素欠乏状態にある人々に対する懸念について、次頁にまとめた。

* COLIPA から書簡（添付資料イ-4-1）

† TWENTY-FOURTH COMMISSION DIRECTIVE 2000/6/EC（添付資料イ-4-2）

‡ THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS : OPINION (SCCNFP/0826/04)（添付資料イ-4-3）

§ Regulation of iodine containing compounds in cosmetics. Colipa explanatory note. June 9, 2005 05/ENTR/COS/56

NFCA から提案されたヨウ素欠乏状態にある人々に対する懸念について

ヨウ素は甲状腺ホルモンを作るために使われ、海草類及び海産類に豊富に含まれるヨウ素を摂取することにより生体に必要な量を摂取することが出来るが、海に面していない国々や大陸内部のようにヨウ素の分布の少ない地域に居住している人々は、慢性的なヨウ素欠乏状態にある。そのため、甲状腺ホルモン不足の状況が発生し、脳下垂体から放出される甲状腺刺激ホルモンに刺激され続け、甲状腺組織の増大を引き起こす。この様な人々の体にヨウ素が入ってきた場合、彼らの甲状腺は作り得るだけの甲状腺ホルモンを生成し血液中に放出し、甲状腺ホルモン量の異常な上昇を招く。この様な甲状腺亢進は、生命を脅かさない不快感をもたらす。大部分の人々は、自然に治癒するが、何人かの人々は甲状腺ホルモンの生成を阻害する薬を服用しなければならない。

NFCA (Norwegian Food Control Authority、ノルウェー食品管理局) は、慢性的なヨウ素欠乏状態にある人々が IPBC から遊離されるヨウ素に暴露されることによって受ける上述のような健康への影響を懸念した意見書を提出した。この懸念に対応するため、SCCNFP は、追加データの提出をロンザ社に要請した。

慢性的なヨウ素欠乏状態にある人々に不快な状態をもたらさないヨウ素量は 100 µg/日である事から、SCCNFP は、食物によって 100 µg/日のヨウ素を摂取した場合の血液中のヨウ素上昇量を越えずに外用できる IPBC の配合量の確認をロンザ社に求めた。その結果、IPBC を含む製品を 14 g 使用した場合、0.02%の配合量では、100 µg/日のヨウ素の経口摂取による血液中のヨウ素量よりも多くの血液中ヨウ素量を検出した。0.01%IPBC 配合量では、前述の血液中ヨウ素量を越えることはなかった。これらの試験結果から、化粧品中への IPBC の最大配合量を 0.05%から低減し、0.01%に推奨したいとの要望が提出された。ちなみに米国では、IPBC の配合量上限は、0.1%のみである。

開発の経緯の項目で記載したが、米国及びカナダの様なヨウ素欠乏状態の起こらない国では食品の抗菌保存料として EPA 及びカナダ環境保護局 (Canadian Environmental Protection Division) に登録され、一日摂取許容量 (ADI) 2.80 mg/kg が設定されており特に問題になっていない。

世界保健機構は、健康のため 300 µg/日のヨウ素の摂取量を推奨している。更に、最大 1000 µg/日までの摂取レベルは、健康上リスクがないことを認めている。日本人の成人での許容上限摂取量は、3 mg/日であり、世界保健機構よりも高摂取量が認められている。日本人の場合、周りを海に囲まれており、山間部においても海草類及び海産類の摂取は容易であり、ヨウ素欠乏状態に陥ることはない。兵庫県衛研食品薬品部の三橋は、「アンデス、アルプスなどの高山地域で飲食物から摂取するヨウ素が極めて欠乏すると、甲状腺腫が多発することが知られているが、日本では、ほとんど問題になっていない」と記載している^(*)。

IPBC 由来のヨウ素の暴露に関する安全性評価を「最終製品中のヨウ素の安全性評価」(資料概要書、P127) で行った。

* 兵庫県衛研レポート (平成 6 年 11 月 1 日第 13 号)

その他の国

IPBC を配合した化粧品は、現在、欧米の他では、ブラジルや中国、チリ、韓国で使用されており、その各国の規制を記載した。

表イ-3 海外の規制状況

国名	洗い流す製品	洗い流さない製品	備考
米国	0.1%	0.1%	エアゾール製品を除く。
EU	0.05% (現行) 0.02% (SCC NFP 最終意見)	0.05% (現行) 0.01% (SCC NFP 最終意見)	口腔及び口唇製品を除く。 0.02%以上含有する洗い流さない製品の場合は「ヨウ素を含む」と表示しなければならない。
チリ	0.05%	0.05%	エアゾール製品を除く 0.02%以上含有する洗い流さない製品の場合は「ヨウ素を含む」と表示しなければならない。
ブラジル	0.1%	0.1%	
中国	0.05%	0.05%	口腔及び口唇製品を除く。 0.02%以上含有する洗い流さない製品の場合は「ヨウ素を含む」と表示しなければならない
韓国	0.05%	0.05%	口腔及び口唇製品を除く。

本品を配合する化粧品の海外における年次別販売状況

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル (IPBC) を含有する化粧品の海外における年次別販売状況について調査したが米国及び欧州での統計資料を見つけだすことは出来なかった。

しかし、ロンザ社は、化粧品の防腐剤の原体を米国及び欧州に出荷しており、年次別販売量を表イ-4 に示した。2000 年 EC 指令第 6 次改訂において Annex VI に IPBC が収載されて以降、ロンザ社の販売量は年々増加してきている。特に欧州での使用量は急速に伸びており、この 3 年ではほぼ 2 倍に増えている。

表イ-4 ロンザ社の化粧品用防腐剤としての年次別販売量 (単位: トン)

年度	総販売量	米国向け販売量	欧州向け販売量
2001			
2002			
2003			

IPBC は、ロンザ社以外に Arch Chemical、Bayer 及び Miker & Gruning などの企業によっても化粧品の防腐剤として供給されており、欧米で使用されている IPBC の量はロンザの販売量よりも遙かに多いと推測できる。

またインターネットで米国及び欧州のウェブサイトを検索すると、IPBC を含む化粧品及びパーソナルケア製品が数多く紹介されていることから一般的な防腐剤として使用されていることが窺い知ることが出来る。ロンザ社の IPBC を使用した製品の一例を表イ-5 及び図イ-2 に示す。

表イ-5 ロンザ社の IPBC を用いた製品

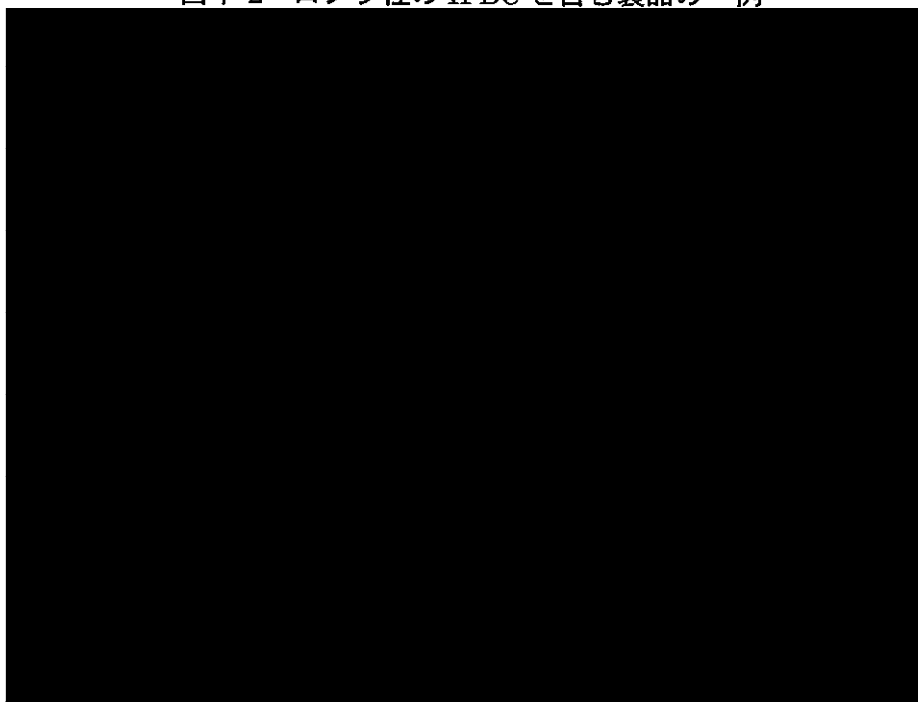
洗い流す製品

製品名	製造者	国名

洗い流さない製品

製品名	製造者	国名

図イ-2 ロンザ社の IPBC を含む製品の一例



使用濃度について

ロンザ社は原体としての IPBC を供給しているにすぎないため、製品中に配合されている IPBC の濃度を正確に知ることが出来なかった。しかし、真菌・カビ類に対する最小阻止濃度（MIC）が数 10 ppm であること及び欧州での使用上限を鑑みた時、概ね ██████████% の範囲で処方されていると推測される。米国のある企業では、██████████% の処方が検討されている。

副作用報告について

米国 FDA 及び EU のホームページを検索し IPBC に関する副作用報告がないかどうか調べたが見あたらなかった。ロンザ社は 1990 年より IPBC を化粧品の防腐剤として供給しているが、供給会社において、これまで甲状腺の亢進を疑わせるような副作用や、アレルギー反応、発熱、かゆみ等に関する消費者等からの相談は受けていない。

5. 特性及び他の成分との比較検討等（添付資料イ-5-1）

今回、米国やヨーロッパで防黴剤^{ぼうばい}として既に使用されているブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル（以下 IPBC）を日本においても化粧品類に配合するため、IPBC を 3 種類の製剤へ配合して、IPBC の有用性を確認した。配合量は、前項の外国での使用状況を考慮し 0.02% で試験を実施した。

試料：3 種類の処方は、粘膜に使用される事がない化粧品のうち洗い流す製品としてロンザ・シャンプー、粘膜に使用される事がない化粧品のうち洗い流さない製品としてロンザ・クリーム及び眼粘膜に使用されることがある化粧品製品としてロンザ・アイライナーを試験に供した。その処方を表イ-9-1 から表イ-9-3 に、試験に用いた防腐系を表イ-6 に記載した。

これらの試験に用いた防腐系は以下の通りである。0.02% の IPBC 添加による単独の抗菌力を測定すると共に、他の防腐剤と比較するため最も一般的に配合される[■]との比較試験を実施し、IPBC とこれらの防腐剤との相乗効果を調べるための試験も実施した。対照として、基剤のみも試験した。

表イ-6

防腐系	ロンザ・クリーム	ロンザ・アイライナー	ロンザ・シャンプー
防腐剤無添加	防腐剤なし	防腐剤なし	防腐剤なし
他防腐剤対照			
他防腐剤と IPBC	0.02% IPBC	0.02% IPBC	0.02% IPBC
IPBC のみ	0.02% IPBC	0.02% IPBC	0.02% IPBC

供試菌

A2.1	<u>Staphylococcus aureus</u>	ATCC 6538
A2.2	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	ATCC 15442
A2.3	<u>Escherichia coli</u>	ATCC 8739
A2.4	<u>Brukholderia cepacia</u>	ATCC 25416 (旧 <u>Pseudomonas cepacia</u>)
A2.5	<u>Aspergillus niger</u>	ATCC 16404
A2.6	<u>Candida albicans</u>	ATCC 10231

培地及び試薬

A3.1	D/E Neutralization Broth
A3.2	細菌数測定培地：Tryptic Soy Agar 真菌数測定培地：Potato Dextrose Agar
A3.3	0.85% 生理食塩水
A3.4	滅菌希釈水 (pH 7.0)
A3.5	普通寒天培地
A3.6	Saburaud Dextrose Agar

試験方法：

生菌数の測定

試料 1 g を量り D/E Neutralization Broth 9 mL に良く希釈する。約 45°C に保って溶解した寒天培地をそれぞれのシャーレに 20 mL ずつ流し込んで固化したシャーレの細菌、及び真菌検出用に、その懸濁液 1 mL ずつを滅菌コンラージ棒で広げた。細菌用は 37°C で 48 時間培養し、真菌用は 25°C で 7 日間培養した。

チャレンジテスト

接種菌液の調製

細菌はそれぞれ斜面培地（普通寒天培地）で 37°C、24 時間培養し、生理食塩水 3 mL で菌体を懸濁し、接種菌液とする。*Aspergillus niger* は、寒天斜面培地（Potato Dextrose Agar）で 25°C で 7 日間培養し胞子を形成させる。生理食塩水 5 mL で菌体を懸濁した後にガラスウールでろ過する。*Candida albicans* は寒天斜面培地（Sabraud Dextrose Agar）で 25°C で 48 時間培養する。その後生理食塩水 3 mL で菌体を懸濁し接種菌液とする。

菌液の接種

接種用試料の 40 g を滅菌容器に分注し試験に供した。細菌の接種はそれぞれの菌懸濁液 0.2 mL を、真菌はそれぞれの菌懸濁液 0.4 mL を添加して均一になるまで混合する。

菌数の測定

試料は 25°C で保存し初回接種直後、初回接種 3 日後、初回接種 7 日後、初回接種 7 日再接種直後並びに初回接種 10 日後、14 日後さらに初回接種 28 日後及び 35 日後に生菌数を測定する。試料 1 g を 9 mL の D/E Neutralization Broth で希釈した後、段階希釈法で菌数を測定する。培養条件は、細菌は 35°C で 48 時間、真菌は 25°C で 7 日間とした。

結果：表イ-7 にその結果をまとめ、概要を下記に記載する。それらの詳細な結果を表イ-8-1、表イ-8-2 及び表イ-8-3 に示した。

- 1) IPBC は、細菌類には効きにくい、0.02% で真菌類には非常に有効である。
- 2) IPBC は、細菌の中では *Staphylococcus aureus* に抗菌力を示した。最小生育阻止濃度の資料によると IPBC は、*Escherichia coli* と *Staphylococcus aureus* には有効である。（表イ-10 参照）
- 3) [] で再接種 3 週間後までに死滅しなかったクリーム中の *Staphylococcus aureus* 接種例とシャンプー中の *Aspergillus niger* 接種例においては、0.02% の IPBC 添加により生存菌数の減少を認め、相乗効果があった。

考察：本来 IPBC は、^{ぼうばい}防黴剤として開発されており、今回の試験結果においても真菌には、0.02% の申請濃度において IPBC 単独の添加で効果を認めた。また、細菌類に対しても、[] との相乗効果を認めた。これらの結果から IPBC は、0.02% 申請濃度で他抗菌剤との併用で抗菌スペクトルを広げ、防腐剤の配合量を減少することが可能であり、特に真菌に対して有効であり、有用な原料であることが判明した。

表イ-7

ロンザ・クリーム	
<u>Escherichia coli</u>	IPBC 単独でやや効果、再接種後に相乗効果あり。
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	IPBC 単独で効果なし、初回接種、再接種後に相乗効果あり。
<u>Staphylococcus aureus</u>	IPBC 単独で効果あり、初回接種、再接種後に相乗効果あり。 パラベンは効きにくい、相乗効果あり。
<u>Brukholderia cepacia</u>	IPBC 単独でやや効果あり。
<u>Candida albicans</u>	IPBC 単独で著効。
<u>Aspergillus niger</u>	IPBC 単独で著効。初回接種に相乗効果あり。
ロンザ・アイライナー	
<u>Escherichia coli</u>	IPBC 単独でやや効果あり。
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	IPBC 単独でやや効果あり、再接種後に相乗効果あり。
<u>Staphylococcus aureus</u>	IPBC 単独で効果あり。
<u>Brukholderia cepacia</u>	IPBC 単独で効果なし。
<u>Candida albicans</u>	IPBC 単独で著効あり。
<u>Aspergillus niger</u>	IPBC 単独で効果あり。
ロンザ・シャンプー	
<u>Escherichia coli</u>	IPBC 単独で効果なし、初回接種にやや相乗効果あり。
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	IPBC 単独で効果なし、再接種後にやや相乗効果あり。
<u>Staphylococcus aureus</u>	基剤のみで効果あり。
<u>Brukholderia cepacia</u>	IPBC 単独で効果なし、初回接種、再接種後に相乗効果あり。
<u>Candida albicans</u>	基剤のみで効果あり。
<u>Aspergillus niger</u>	IPBC 単独で著効。初回接種、再接種後に相乗効果あり。 パラベンは効きにくい、相乗効果あり。

各製剤における IPBC の効果

表イ-8-1 ロンザ・クリーム チャレンジ試験

防腐系	初回 接種日	接種 3日後	7日後 再接種前	7日後 再接種後	接種 10日後	接種 14日後	接種 28日後	接種 35日後
<u>Escherichia coli</u>								
防腐剤無添加	1.1x10 ⁷	1.1x10 ⁷	2.2x10 ⁸	2.3x10 ⁸	3.4x10 ⁸	2.8x10 ⁸	6.2x10 ⁷	1.1x10 ⁸
他防腐剤添加対照	1.0x10 ⁷	<10	<10	1.0x10 ⁷	3.0x10 ²	<10	8.0x10 ⁴	<10
他防腐剤と 0.02% IPBC	1.2x10 ⁷	<10	1.0x10 ¹	1.5x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBC のみ	1.1x10 ⁷	2.8x10 ⁵	6.8x10 ⁴	1.2x10 ⁷	2.4x10 ⁷	9.6x10 ⁷	1.8x10 ⁸	1.2x10 ⁸
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>								
防腐剤無添加	5.5x10 ⁶	4.9x10 ⁷	6.5x10 ⁷	1.2x10 ⁸	1.5x10 ⁸	1.1x10 ⁸	6.4x10 ⁷	5.0x10 ⁷
他防腐剤添加対照	6.8x10 ⁶	3.0x10 ¹	<10	7.4x10 ⁶	8.0x10 ²	<10	<10	<10
他防腐剤と 0.02% IPBC	2.6x10 ⁶	<10	<10	7.1x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBC のみ	8.7x10 ⁶	3.2x10 ⁷	1.5x10 ⁸	1.4x10 ⁸	8.0x10 ⁷	1.4x10 ⁸	8.4x10 ⁷	8.0x10 ⁷
<u>Staphylococcus aureus</u>								
防腐剤無添加	9.9x10 ⁶	1.9x10 ⁶	8.2x10 ⁵	1.3x10 ⁷	4.0x10 ⁶	7.0x10 ⁵	6.3x10 ⁵	1.3x10 ⁷
他防腐剤添加対照	1.1x10 ⁷	1.8x10 ⁴	8.1x10 ³	1.0x10 ⁷	6.5x10 ⁴	1.6x10 ⁴	5.7x10 ²	1.9x10 ²
他防腐剤と 0.02% IPBC	1.4x10 ⁷	1.4x10 ⁴	1.0x10 ¹	1.1x10 ⁷	2.3x10 ⁴	2.9x10 ²	<10	<10
0.02% IPBC のみ	1.5x10 ⁷	7.4x10 ⁶	6.7x10 ⁴	1.2x10 ⁷	6.9x10 ⁶	7.6x10 ⁴	2.0x10 ¹	<10
<u>Brukholderia cepacia</u>								
防腐剤無添加	8.3x10 ⁶	4.2x10 ⁷	8.6x10 ⁷	1.9x10 ⁸	1.3x10 ⁸	1.9x10 ⁸	3.6x10 ⁷	5.2x10 ⁷
他防腐剤添加対照	4.3x10 ⁶	<10	2.0x10 ²	6.3x10 ⁶	2.0x10 ³	<10	<10	<10
他防腐剤と 0.02% IPBC	7.8x10 ⁶	<10	<10	8.2x10 ⁶	1.0x10 ⁵	<10	<10	<10
0.02% IPBC のみ	9.2x10 ⁶	2.1x10 ⁷	1.4x10 ⁸	1.3x10 ⁸	4.2x10 ⁷	9.7x10 ⁷	6.2x10 ⁷	6.2x10 ⁷
<u>Candida albicans</u>								
防腐剤無添加	1.1x10 ⁶	2.1x10 ⁶	2.6x10 ⁶	4.3x10 ⁶	4.2x10 ⁶	3.8x10 ⁶	3.4x10 ⁶	3.3x10 ⁶
他防腐剤添加対照	1.3x10 ⁶	6.0x10 ⁴	<10	1.6x10 ⁶	1.8x10 ⁵	<10	<10	<10
他防腐剤と 0.02% IPBC	1.3x10 ⁶	6.2x10 ⁴	<10	1.5x10 ⁶	1.3x10 ⁵	<10	<10	<10
0.02% IPBC のみ	1.2x10 ⁶	5.7x10 ⁴	1x10 ¹	1.6x10 ⁶	3.5x10 ⁵	9.0x10 ²	<10	<10
<u>Aspergillus niger</u>								
防腐剤無添加	1.4x10 ⁶	5.5x10 ⁵	5.6x10 ⁵	7.5x10 ⁵	4.4x10 ⁵	1.2x10 ⁶	4.5x10 ⁵	2.9x10 ⁶
他防腐剤添加対照	5.0x10 ⁵	1.2x10 ³	<10	5.3x10 ⁵	2.8x10 ³	<10	<10	<10
他防腐剤と 0.02% IPBC	5.7x10 ⁵	<10	<10	2.1x10 ⁶	6.0x10 ¹	1.0x10 ¹	<10	<10
0.02% IPBC のみ	5.2x10 ⁵	3.1x10 ⁵	<10	8.2x10 ⁵	4.2x10 ⁵	4.0x10 ¹	2.0x10 ¹	<10

表イ-8-2 ロンザ・アイライナー チャレンジ試験

防腐系	初回 接種日	接種 3日後	7日後 再接種前	7日後 再接種後	接種 10日後	接種 14日後	接種 28日後	接種 35日後
<u>Escherichia coli</u>								
防腐剤無添加	1.3x10 ⁷	8.5x10 ⁶	7.3x10 ⁶	1.9x10 ⁷	2.6x10 ⁷	1.2x10 ⁷	4.0x10 ⁶	2.1x10 ⁶
他防腐剤添加対照	1.0x10 ⁷	<10	<10	1.4x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	1.1x10 ⁷	<10	<10	1.2x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	1.2x10 ⁷	6.0x10 ⁶	1.3x10 ⁶	1.4x10 ⁷	8.5x10 ⁶	3.1x10 ⁶	1.4x10 ²	<10
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>								
防腐剤無添加	8.3x10 ⁸	4.2x10 ⁵	1.6x10 ⁴	1.1x10 ⁷	4.9x10 ⁶	5.7x10 ⁶	7.2x10 ²	<10
他防腐剤添加対照	2.2x10 ⁵	<10	<10	1.6x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	1.0x10 ⁵	<10	<10	2.6x10 ⁵	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	6.3x10 ⁶	1.2x10 ³	6.0x10 ⁶	7.8x10 ⁶	3.0x10 ³	<10	<10	<10
<u>Staphylococcus aureus</u>								
防腐剤無添加	7.6x10 ⁶	8.7x10 ⁶	2.3x10 ⁴	1.4x10 ⁷	1.1x10 ⁷	4.1x10 ⁶	<10	<10
他防腐剤添加対照	9.4x10 ⁶	<10	2.0x10 ¹	1.2x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	1.2x10 ⁷	<10	<10	1.2x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	1.2x10 ⁷	8.4x10 ⁴	1.2x10 ³	1.6x10 ⁷	6.4x10 ⁵	1.0x10 ¹	<10	<10
<u>Brukholderia cepacia</u>								
防腐剤無添加	4.8x10 ⁶	5.7x10 ⁶	7.3x10 ⁶	3.3x10 ⁷	4.2x10 ⁷	1.5x10 ⁷	1.7x10 ⁷	1.5x10 ⁷
他防腐剤添加対照	4.0x10 ⁶	<10	<10	9.1x10 ⁶	<10	<10	<10	4.0x10 ¹
他防腐剤と0.02% IPBC	2.7x10 ⁶	<10	<10	1.2x10 ⁷	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	8.7x10 ⁶	1.4x10 ⁷	1.5x10 ⁷	2.1x10 ⁷	3.2x10 ⁷	4.6x10 ⁷	3.2x10 ⁷	1.1x10 ⁷
<u>Candida albicans</u>								
防腐剤無添加	2.0x10 ⁵	1.3x10 ⁶	2.5x10 ⁵	9.1x10 ⁵	1.2x10 ⁶	5.6x10 ⁵	4.8x10 ³	3.0x10 ¹
他防腐剤添加対照	3.2x10 ⁵	7.0x10 ⁴	<10	1.0x10 ⁶	3.6x10 ³	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	1.1x10 ⁶	<10	<10	1.2x10 ⁶	5.0x10 ¹	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	1.8x10 ⁶	1.5x10 ⁵	<10	1.5x10 ⁶	5.0x10 ⁵	3.3x10 ²	<10	<10
<u>Aspergillus niger</u>								
防腐剤無添加	9.7x10 ⁴	7.0x10 ⁵	6.9x10 ⁵	6.9x10 ⁵	8.3x10 ⁵	8.1x10 ⁵	1.0x10 ⁶	2.2x10 ⁶
他防腐剤添加対照	6.9x10 ⁴	3.0x10 ¹	<10	2.7x10 ⁵	1.0x10 ¹	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	4.5x10 ⁵	<10	<10	1.7x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	5.6x10 ⁵	2.4x10 ⁴	1.6x10 ²	1.9x10 ⁶	2.8x10 ³	2.0x10 ¹	<10	<10

表イ-8-3 ロンザ・シャンプー チャレンジ試験

防腐系	初回 接種日	接種 3日後	7日後 再接種前	7日後 再接種後	接種 10日後	接種 14日後	接種 28日後	接種 35日後
<u>Escherichia coli</u>								
防腐剤無添加	1.0x10 ⁷	1.6x10 ⁷	7.2x10 ⁷	6.8x10 ⁷	3.6x10 ⁷	6.5x10 ⁷	9.3x10 ⁷	5.4x10 ⁷
他防腐剤添加対照	6.3x10 ⁶	1.0x10 ¹	<10	4.9x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	6.2x10 ⁶	<10	<10	6.8x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	9.5x10 ⁶	5.4x10 ⁶	1.5x10 ⁵	9.0x10 ⁶	2.8x10 ⁶	6.7x10 ⁴	1.3x10 ⁶	3.5x10 ⁴
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>								
防腐剤無添加	3.6x10 ⁶	6.2x10 ⁶	7.7x10 ⁷	6.5x10 ⁷	4.1x10 ⁷	3.1x10 ⁷	1.5x10 ⁷	1.4x10 ⁷
他防腐剤添加対照	1.5x10 ⁶	<10	<10	3.1x10 ⁶	4.0x10 ¹	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	3.8x10 ⁶	<10	<10	6.8x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	5.0x10 ⁶	7.8x10 ⁴	1.7x10 ⁶	1.4x10 ⁷	3.4x10 ⁷	3.6x10 ⁷	4.3x10 ⁷	3.1x10 ⁷
<u>Staphylococcus aureus</u>								
防腐剤無添加	3.6x10 ⁵	<10	<10	4.5x10 ⁵	<10	<10	<10	<10
他防腐剤添加対照	2.0x10 ⁵	<10	<10	3.1x10 ⁵	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	2.3x10 ⁵	<10	<10	2.5x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	6.1x10 ⁵	<10	<10	2.3x10 ⁶	<10	<10	<10	<10
<u>Brukholderia cepacia</u>								
防腐剤無添加	2.5x10 ⁶	1.2x10 ⁷	1.4x10 ⁷	3.6x10 ⁷	2.9x10 ⁷	2.3x10 ⁷	6.4x10 ⁸	2.2x10 ⁸
他防腐剤添加対照	1.0x10 ⁶	6.3x10 ³	4.0x10 ²	3.9x10 ⁷	1.1x10 ⁴	1.9x10 ²	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	3.4x10 ⁶	<10	<10	6.7x10 ⁶	2.6x10 ²	2.6x10 ²	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	8.0x10 ⁶	4.0x10 ⁶	1.3x10 ⁷	1.3x10 ⁷	1.7x10 ⁷	4.3x10 ⁷	3.5x10 ⁸	1.5x10 ⁸
<u>Candida albicans</u>								
防腐剤無添加	8.6x10 ⁴	2.0x10 ³	<10	1.2x10 ⁵	1.0x10 ¹	<10	<10	<10
他防腐剤添加対照	6.0x10 ⁴	<10	<10	6.6x10 ⁴	<10	<10	<10	<10
他防腐剤と0.02% IPBC	3.4x10 ⁴	<10	<10	1.1x10 ⁵	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	3.0x10 ⁴	<10	<10	5.5x10 ⁴	<10	<10	<10	<10
<u>Aspergillus niger</u>								
防腐剤無添加	3.2x10 ⁴	2.8x10 ⁴	4.4x10 ⁴	5.3x10 ⁵	3.6x10 ⁵	2.4x10 ⁵	4.7x10 ⁵	5.1x10 ⁵
他防腐剤添加対照	2.2x10 ⁴	1.3x10 ⁴	2.3x10 ⁴	5.9x10 ⁵	4.4x10 ⁴	3.0x10 ⁴	4.0x10 ⁴	3.1x10 ⁴
他防腐剤と0.02% IPBC	4.3x10 ⁴	<10	<10	6.2x10 ⁴	<10	<10	<10	<10
0.02% IPBCのみ添加	3.9x10 ⁴	<10	<10	2.6x10 ⁵	<10	<10	<10	<10

表イ-9-1

ロンザ・クリーム 30202-2			
成分コード	成分コード	種別許可成分名称	配合%
[Redacted]			
		IPBC LOT.02106865A	0.020
[Redacted]			
			100.000

製造方法：

[Redacted]

表イ-9-2

ロンザ・アイライナー 30207-1			
規格コード	成分コード	種別許可成分名称	配合量%
		IPBC LOT.02106865A	0.020
			100.000

製造方法:



表イ-9-3

ロンザ・シャンプー 30207-2			
規格コード	成分コード	種別許可成分名称	配合量%
		IPBC LOT.02106865A	0.020
			100.000

製造方法：



表イ-10 ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルの最小生育阻止濃度 (MIC)

微生物の種類	MIC (ppm)
<u>Escherichia coli</u>	100
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	625
<u>Staphylococcus aureus</u>	156
<u>Bacillus subtilis</u>	800 を超える
<u>Enterobacter aerogenes</u>	800 を超える
<u>Saccharomyces cereversiae</u>	5
<u>Candida albicans</u>	39
<u>Aureobasidium pullans</u>	50
<u>Penicillium fusiculosum</u>	50 未満
<u>Fusarium sp.</u>	50 未満
<u>Oscillatoria sp.</u>	50 未満
<u>Chorella sp.</u>	50 未満

ロンザ社社内資料より

ロ 物理的・化学的性質等に関する資料

物理的・化学的性質等に関する一覧

化学名	3-ヨード-2-プロピニル N-ブチルカルバマート 3-Iodo-2-propynyl N-butylcarbamate
INCI 名	Iodopropynyl Butylcarbamate
表示名称	ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル
構造式	$\text{I}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
分子式	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{INO}_2$
分子量	281.09

1. 化学名、構造式、分子式及び分子量

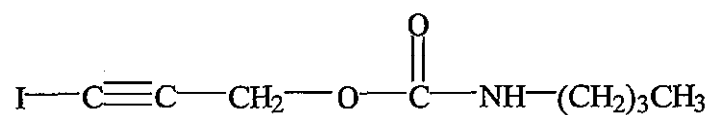
化学名：3-ヨード-2-プロピニル N-ブチルカルバマート

(3-Iodo-2-propynyl N-butylcarbamate)

INCI名：Iodopropynyl Butylcarbamate

表示名称：ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル

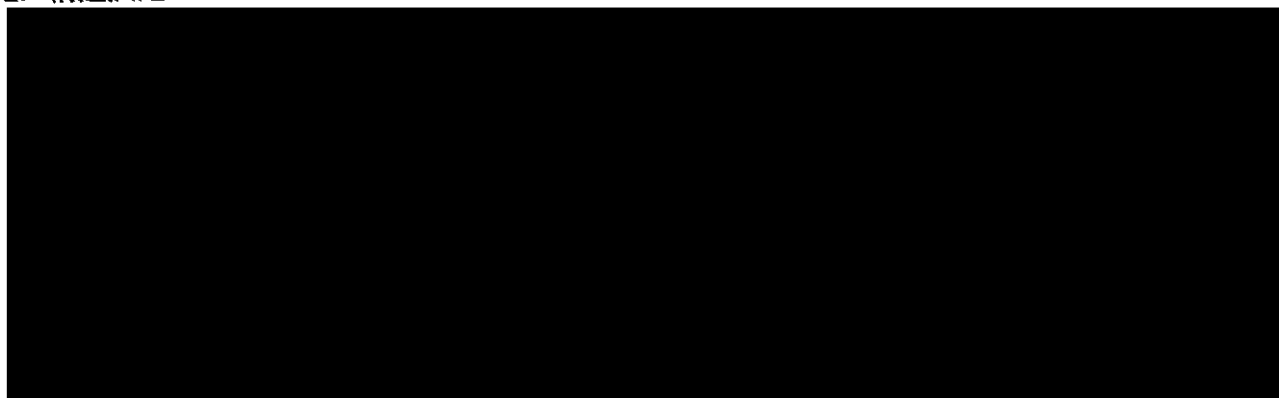
構造式：



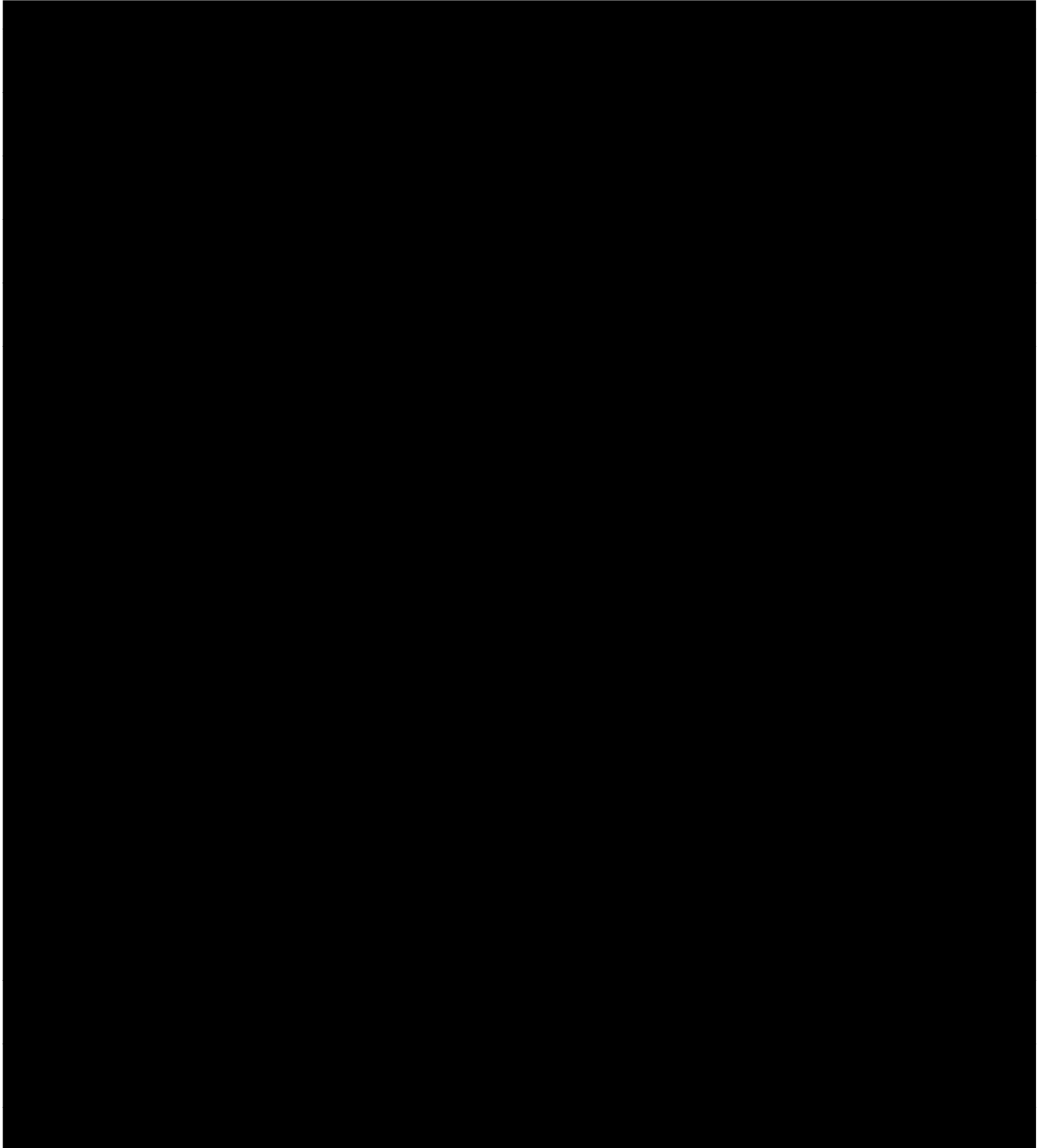
分子式：C₈H₁₂INO₂

分子量：281.09

2. 構造決定



3. 物理的・化学的性質等



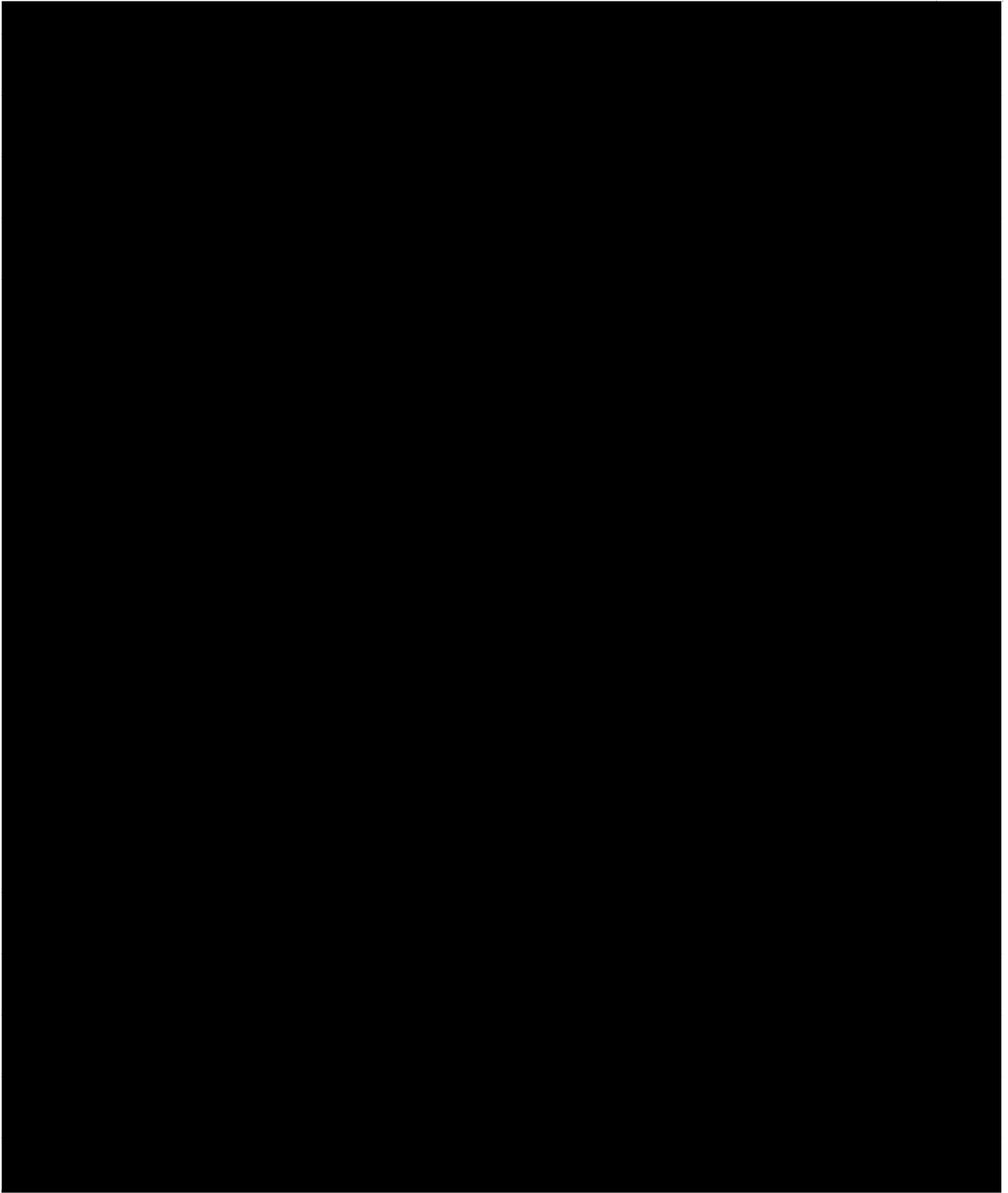
4. 規格及び試験方法

(1) 規格

規格項目	規格値
[Redacted content]	

(3) 規格及び試験方法の設定理由

本品の規格及び試験方法は、物理的・化学的性質及び3ロット3回の繰り返し試験の結果に基づいて設定した。



(4) ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル (IPBC) の試験方法に関する実測値

試験実施場所：



試験実施者：

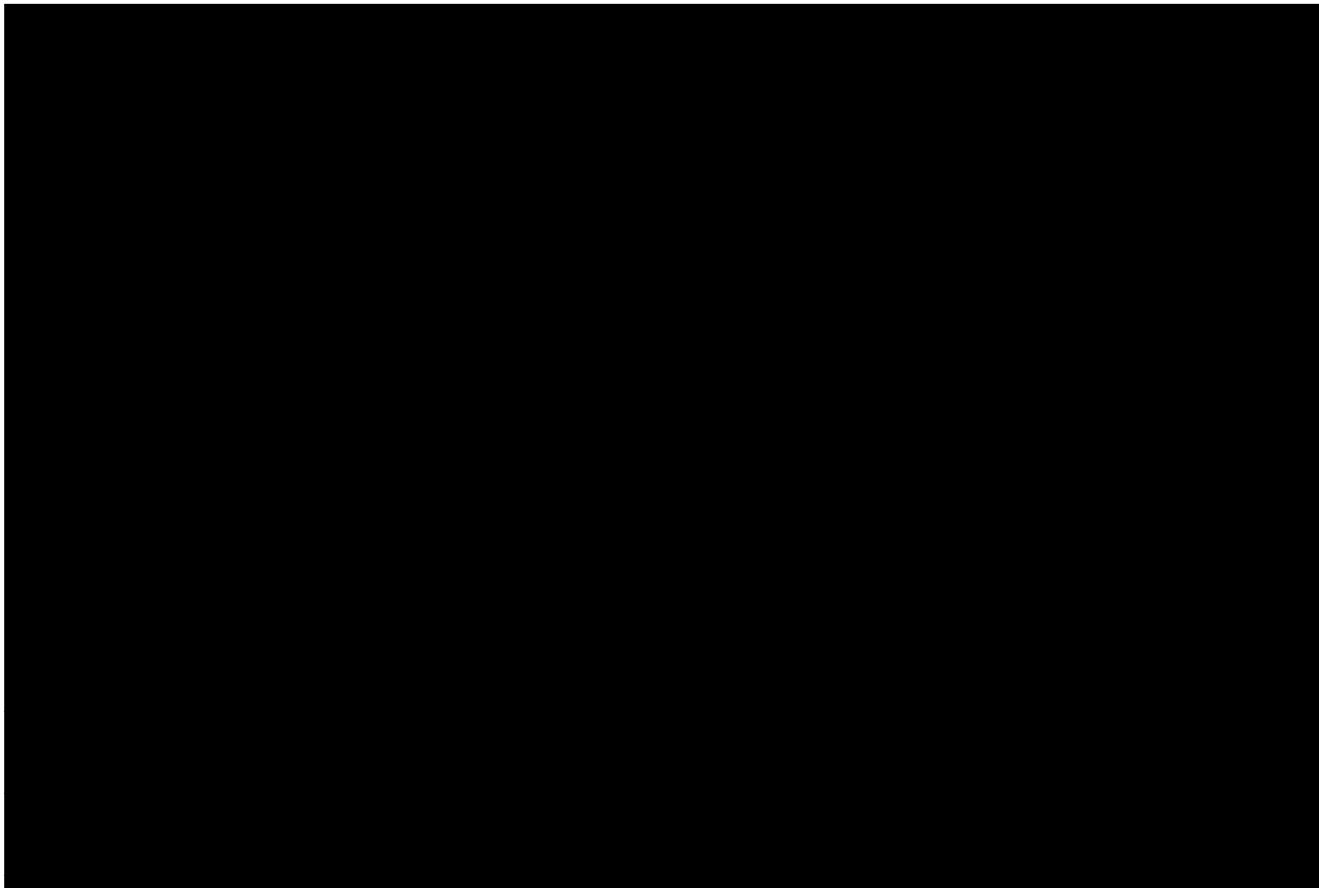


試験実施期間： 2003年6月30日～8月14日

試験条件： 平均気温 24.0℃
 平均相対湿度 72%

化粧品原料であるブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルの規格及び試験方法について、下記の試験を行ったので報告する。

試験結果



ハ. 安全性に関する資料

安全性のまとめ

今回、米国やヨーロッパで^{ぼうばい}防黴剤として既に使用されているブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル（以下 IPBC）を日本においても化粧品類に配合するため、諸外国の使用状況及び防腐効果を鑑みてエアゾールには配合しないことを条件とし、0.02%の配合量でポジティブリストへの収載を申請する。

280 nm 以上の波長域の紫外部に極大吸収が認められなかったため光毒性及び光感作性を除く IPBC の安全性試験を 12 項目行った。

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル

試験名	試験群の内容	試験系、個体数	試験方法	結果	試験施設・文献等	GHP 準拠
単回投与毒性 (ハ-1-1)	250, 500, 1000, 1500, 2000 mg/kg の5群	1群雌雄各5例、計50例 (SD系ラット)	投与後14日間、一般状態観察、体重、摂餌量の測定、病理検査	中用量群以上に死亡が認められ、死亡例には体重減少がみられ、消化管、腎臓、肝臓に異常所見が認められた。概略致死量 ♂ 1500~2,000 mg/kg ♀ 500~1,000 mg/kg		準拠
反復投与毒性 (ハ-2-1)	0, 20, 50, 125 mg/kg の4群及び125 mg/kg のサテライト群 (回復試験)	1群雌雄各10例、計100例 (SD系ラット)	一般状態観察、体重、摂餌量の測定、病理検査他の各種検査	125 mg/kg/日群に、一過性の体重増加抑制及び酵素誘導による肝細胞肥大がみられた。これらは投与終了後に回復した。無毒性用量：20 mg/kg/日		準拠
生殖発生毒性 (ハ-3-1)	0, 120, 300, 750 ppm	SD系ラット (雌雄各6週齢)、母動物各群約23例	全試験期間混雑投与	繁殖性及び生殖能力に影響は認められなかった。F ₀ 親動物の無毒性量：雄 6.2mg/kg/日、雌 49.8 mg/kg/日、F ₁ 親動物の無毒性量 8.4mg/kg/日		準拠
催奇形性 (ハ-3-2)	催奇形性：0, 20, 50, 125 mg/kg	SD系ラット (雌性的に成熟) 母動物各群22例	妊娠6日目より15日迄の10日間1日1回、経口投与	125 mg/kg/日群で僅かな母体毒性がみられたが、胎児に対する影響、特に催奇形性は認められなかった。無毒性量：♂♀ 50 mg/kg/日以上		準拠
皮膚一次刺激性 (ハ-4-1)	原体 0.5 g (水で湿潤)	雌雄各3例 (ニュージ-ラード白色ウサギ)	背部皮膚 (非擦過処理の皮膚) に4時間、半閉塞塗布	24時間後の観察時に、1/3の動物に軽度~中等度の紅斑及び軽度の浮腫が認められ、雌1例では72時間後まで軽度の紅斑が持続した。従って、原体は軽度の刺激性を有すると判定した。		準拠
皮膚一次刺激性 (ハ-6-1)	0.16, 0.32, 0.62, 1.25, 2.5, 5 w/w% (ワセリンで希釈)	各群雌3例 (Dunkin/Hartley SPF系白色モルモット)	腹側部皮膚に、24時間閉塞塗布	0.32%以下では、刺激性は殆どなし。		
連続皮膚刺激性 (ハ-5-1)	1.0% (トウモロコシ油に懸濁)	ポランテイヤ 170名	背部上方の皮膚に、週3回 (月、水、金) 各24時間の合計10回、半閉塞塗布	皮膚刺激性は認められなかった。		
感作性 (ハ-6-1)	陰性対照：基剤 (流動パラフィン、ワセリン) 陽性対照：2,4-dinitrochlorobenzene を含む基剤	被験物質群20例、対照群、陽性対照群各10例 (Dunkin/Hartley SPF系白色モルモット)	被験物質を剃毛した肩胛部に皮内及び経皮投与して感作誘導した時の皮膚感作性を Maximization 法により検討。皮内注射、閉塞塗布	皮膚感作性は認められなかった。		準拠

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル

試験名	試験群の内容	試験系、個体数	試験方法	結果	試験施設・文献等	GLP 準拠
光毒性 (口-3-1)	UV-B (280 nm) 以上の波長域でわずかに吸収が認められるが、極大吸収が認められないため試験を省略した。(口-3-1)					
光感作性 (口-3-1)	同上					
眼刺激性 (ハ-9-1~ ハ-9-4)	ウサギ 眼刺激性試験	原体 0.5% (トウモロコシ油)	点眼 (24 時間後に洗浄)	刺激性は認められなかった。 本剤の添加による刺激性の増大は認められなかった。		
		粘膜に使用する製品 (アイライナー) 0.02%	点眼 (洗浄せず)			
		洗い流さない製品 (スキンクリーム) 0.02%	点眼 (洗浄せず)			
		洗い流す製品 (シャンプー) 0.02%	点眼 (洗浄せず)			
復帰突然変異 (ハ-10-1)	ネズミチフス菌 を用いる復帰突 然変異試験	3 連制 2 回反復実施 試験菌:TA1535, TA100,TA1537, TA98,TA102	用量設定試験より 本試験: S-9mix の非存在下及び 存在下 5~160 µg/プレート	用量設定試験: 500 µg/プレートで強く抗菌性が認められた。 本試験: 計数可能な全てのプレートにおいて、S-9mix の添加の有無にかかわらず溶媒対照の 2 倍を超える復帰変異コロニー数はみられなかった。		準拠
		代謝活性化系 S-9 mix 存在下 12 ~20 µg/プレートの用量及び非 存在下 1~4 µg/プレートの用量。		S-9 mix 非存在下において 4 µg/プレートで染色体異常の増加を認めたが、S-9 mix 存在下において染色体異常誘発性は、陰性であった。		準拠
染色体異常誘発性 (ハ-10-2)	チャイニーアスターの V79 細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常誘発性試験	4 時間処置および 18 時間処置 2 回反復実施				
		陰性対照: DMSO 陽性対照: マイトマイシン C、シクロホスファミド				

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル

試験名	試験群の内容	試験系、個体数	試験方法	結果	試験施設・文献等	GLP 準拠
小核 (ハ-10-3)	原体 200, 660, 2000 mg/kg 陰性対照: トウモロコシ油 陽性対照: Micher's Cyclophosphamide	被験物質群、 対照群: 各群 雌雄各 15 例 陽性対照群 雌雄各 5 例	予備試験結果から 2000 mg/kg を最高濃度とし、30, 48, 72 時間後に骨髓の塗抹標本を作成して小核を観察	2000 mg/kg 群で毒性が発現したが、いずれの群にも小核出現頻度に陰性対照と比較して有意差は認められなかった。		準拠
DNA 一次損傷性 (ハ-10-4)	原体 3~13.5 µg/mL (DMSO 溶液) の 8 段階 陰性対照: DMSO 陽性対照: Micher's ケトン 4, 8, 16µg/mL	Fisher 系若齢雄ラットの肝臓から調製した細胞懸濁液 試験は 2 連で実施	トリチウム標識チミジン共存下で 20 時間培養し、オートラジオグラフィにより細胞に取り込まれた銀粒子数を計数	全試験濃度において、不定期 DNA 合成の誘導能は認められなかった。		準拠
ヒトパッチ (ハ-11-1)~ ハ-11-4)	原体 0.02, 0.2% (オリーブ油) 粘膜に使用する製品 (アイライナー) 0.02% 洗い流さない製品 (スキנקリーム) 0.02% 洗い流す製品 (シャンプー) 0.02% の 1% 希釈水溶液	男性 27 名 女性 18 名 合計 45 名	フィンチャンバーを用いて 24 時間貼付 閉塞塗布 試料除去後 1 及び 24 時間に観察 本邦基準	刺激性は認められなかった。 刺激性は認められなかった。 刺激性は認められなかった。 刺激性は認められなかった。		
吸収・分布・代謝・排泄 (ハ-12-1)	単回及び反復経口投与	Cr1:CD BR 系雌雄ラット各 5 及び 9 例	¹⁴ C 標識品を非標識品で希釈し、CMC に溶解して投与。 用量: 20 及び 125 mg/kg	経口投与後の最大血中濃度は、2 または 4 時間後。経口投与後の最初の 2 または 5 日間の尿及び糞中への排泄率は約 65% で、大部分が尿中へ排泄された。		準拠
皮膚透過性 (ハ-12-2)	¹⁴ C 標識品 0.05% を含む化粧クリーム 25~48 才の女性 5 名から採取した胸部皮膚	自動フロースルー拡散セル装置 標本 11 点	被験物質を塗布した皮膚表面から透過した放射能を、皮膚裏面上を通過する液体に 24 時間捕集して測定	塗布量の平均 18% が皮膚を透過した。		

ブチカルハルハミン酸ヨウ化プロピニル

試験名	試験群の内容	試験系、個体数	試験方法	結果	試験施設・文献等	GLP準拠
吸入毒性 (ハ-13-1)	ラット 4時間全身暴露 吸入毒性試験 原体 (98.2%) : 0.38, 0.72, 1.7 mg/L 液剤 (40.1%) : 0.45, 0.75, 1.8, 3.4 mg/L	1群雌雄各5例、 (SD系ラット)	原体粉末 : Wright 粉塵 発生装置使用 液剤 : 液体噴霧装置使用 暴露後 14 日間一般状態観察。体 重測定、肉眼的病理検査	LC50 : 原体粉末 ♂♀0.67 mg/L 液剤 ♂ 0.63 mg/L ♀ 0.99 mg/L 概略致死量 : 原体粉末 ♂♀5.2~11mg/L 液剤 ♂♀1.6~4.6mg/L		準拠
がん原性 (ハ-14-1)	ラット 104 週間がん原性 試験 原体 0, 20, 40, 80 mg/kg	1群雌雄各50例、 (SD系ラット)	混餌投与 一般状態、体重変化、摂餌量、血 液学的検査、血液生化学的検査、 臓器重量測定、肉眼的病理検査、 組織学的病理検査など	ほぼ投与した各群に体重増加抑制及 び胃他に障害 (40 及び 80 mg/kg) が みられたが、がん原性は認められな かった。 無毒性用量 : 20 mg/kg/日		準拠

1. 単回投与毒性 (添付資料ハ-1-1)

報告書名：IPBC のラットを用いた急性経口毒性 (1984 年)

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC (純度 99%、1984 年 4 月 6 日受領品)

方 法：SD 系ラット 1 群雌雄各 5 例 (体重：雄 228~273 g、雌 207~238 g) を用いて単回投与毒性試験を実施した。投与前日から動物を一夜絶食させ、検体をトウモロコシ油に懸濁して 10 mL/kg の容量で、250、500、1000、1500 及び 2000 mg/kg の用量を単回強制経口投与し、14 日間観察した。体重は投与前、7 日後及び途中死亡時または試験終了時に測定した。

結 果：雄は 1500 mg/kg 以下で死亡例はなく、2000 mg/kg で 5 例中 4 例の死亡例 (投与 5 日目まで) を認めた。雌では 500 mg/kg 以下で死亡例なく、1000 mg/kg で 5 例中 3 例 (投与後 2 日)、1500 mg/kg で 5 例中 4 例 (3 例が 3 日目、1 例が 6 日目)、2000 mg/kg で 5 例全例 (投与 5 日目まで) の死亡を認めた。
一般所見として、全ての群で軟便、粗毛、着色尿及び自発運動の減少、1000 及び 1500 mg/kg 群で歩行失調、円背位、自発運動の減少及び努力性呼吸、2000 mg/kg 群では歩行失調、円背位、自発運動の減少及び振顫が認められた。生存ラットには体重減少はみられず、病理学的所見にも異常は認められなかった。死亡したラットでは投与後に体重減少がみられ、消化管、腎臓及び肝臓に病理所見が認められた。

LD₅₀ は、雄で 1795 mg/kg (95%信頼限界：1437~2243 mg/kg)、雌で 1056 mg/kg (95%信頼限界：783~1329 mg/kg) であった。

結 論：本試験条件下において、IPBC をラットに単回強制経口投与した時の LD₅₀ は、雄で 1795 mg/kg、雌で 1056 mg/kg。概略の致死量は、雄 1500~2000 mg/kg、雌 500~1000 mg/kg と考えられる。

2. 反復投与毒性 (添付資料ハ-2-1)

報告書名 : IPBC のラットを用いた 90 日間経口反復投与による亜急性毒性試験 (1984 年)

試験施設 : ██████████

被験物質 : IPBC (純度 98%、ロット番号 YY-97-111、1993 年 9 月 7 日受領品)

方 法 : SD 系ラット (入荷時 28 日齢) 1 群雌雄各 10 例 (体重 : 雄 217~280 g、雌 140~190 g) を用いて、亜急性毒性試験を行った。被験物質をトウモロコシ油に懸濁して、0 (溶媒対照群)、20、50 及び 125 mg/kg/日の用量を週 5 回、13 週間強制経口投与した。125 mg/kg/日群にはサテライト群も設け、投与終了後 28 日間を回復期間とした。

投与量設定根拠 ; 同研究所で先に実施した 14 日間試験の結果に基づいた。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

観察期間中、対照群の雄 1 例及び 50 mg/kg/日投与群の雄 1 例が投与ミスにより死亡したのを除き、被験物質による死亡例はなく、一般状態は正常であったが、用量依存性の刺激に関連した流涎を伴う穴掘り行動が一過的に観察された。この刺激性は投与終了後急速に消失した。

体重変化 ; 週 1 回全ての動物の体重を測定した。

サテライト群雄の第 4、8 及び 12 週に有意な体重増加抑制が認められ、125 mg/kg/日投与群の雄においても第 12 週に有意な体重増加抑制が認められた。これは継続した被験物質投与に関連したものである。しかし、この体重増加抑制は大きなものではなく、サテライト群では投与終了後正常に回復した。

群平均体重 (g)

mg/kg/日 試験週		群平均体重 (g)				
		0	20	50	125	125 サテライト群
雄	4	395.6	398.0	399.7	379.7	366.5*
	8	475.2	481.9	471.6	439.5	432.6*
	12	528.0	533.7	519.6	477.8*	476.5*
	17	—	—	—	—	519.5
雌	4	231.3	218.7	221.3	229.6	219.3
	8	252.0	243.9	244.8	250.1	241.8
	12	272.5	264.5	264.7	265.7	254.1
	17	—	—	—	—	260.6

* : $p < 0.05$ (一元配置分散分析)

摂餌量；ケージごとに群平均摂餌量を少なくとも週 2 回測定し、週合計として報告した。サテライト群雌雄で、摂餌量が被験物質投与中止後顕著に増加した。雌では、最初増加した後第 17 週まで減少したが、第 1～13 週の間にみられた値と同等であった。この最初の増加は、被験物質投与の中止またはトウモロコシ油投与の影響がなくなったためと考えられた。従って、摂餌量には被験物質投与による影響はないものと判断した。

眼科的検査；直像検眼鏡を用いて、投与前及び試験終了時に検査した。

被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に全動物を対象として、心臓から直接採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球）、血小板数

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採取した血液の血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、コリンエステラーゼ、クレアチニン、総ビリルビン、タンパク質、アルブミン、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	20	50	125	125 サテライト群	0	20	50	125	125 サテライト群
検査時期 (週)		13	13	13	13	17	13	13	13	13	17
肝臓	重量	15.10 ±2.61	14.57 ±1.84	16.70 ±1.92	18.08* ±2.73	13.94 ±1.87	7.07 ±1.01	7.78 ±0.76	7.98* ±0.86	9.30* ±0.85	8.07 ±0.53
	対体重比 ($\times 10^2$)	2.9 ±0.3	2.7 ±0.1	3.2* ±0.1	3.8* ±0.3	2.7 ±0.3	2.7 ±0.2	3.0 ±0.3	3.1* ±0.2	3.6* ±0.4	3.1* ±0.2

*: $p < 0.05$ (一元配置分散分析)

125 mg/kg/日投与群雄ならびに 50 及び 125 mg/kg/日投与群雌で肝臓重量の有意な増加が認められた。対体重比も 50 及び 125 mg/kg/日投与群雌雄で増加しており、継続した被験物質投与による影響と考えられる。また、サテライト群雌の肝臓重量の対体重比も有意に増加したが、125 mg/kg/日群より低値であり、投与中止後、重量は減少した。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行い、以下の組織を固定した。

皮膚、下顎リンパ節、乳腺、唾液腺、大腿筋、坐骨神経、胸骨（骨髄を含む）、

大腿骨（関節面を含む）、胸腺、気管、肺、心臓及び大動脈、甲状腺、上皮小体、食道、胃、十二指腸、空腸、眼、眼窩外涙腺、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、肝臓、膵臓、下垂体、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、卵巣、子宮、脳、脊髄3部位（頸部、胸部中央部及び腰部）、肉眼的病変部、組織塊または腫瘍の疑いのあるもの

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群、125 mg/kg/日投与群及びサテライト群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

肉眼的病変部及び組織塊（存在する場合は局所リンパ節を含む）、下顎リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、甲状腺、上皮小体、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、盲腸、結腸及び直腸、肝臓、精巣、卵巣、骨格筋、大動脈、心臓、食道、胃、子宮、脳、胸腺、気管、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、坐骨神経、膀胱、肺

20及び50 mg/kg/日投与群の動物を対象として、以下の組織について検鏡した。

肺、肝臓、腎臓、標的臓器（胃）、肉眼的病変部

125 mg/kg/日投与群の動物に、肝臓重量の増加を反映した肝細胞肥大が認められた。肝細胞は外観が正常でサイズが大きく、薬物代謝酵素誘導と関連していた。サテライト群の肝細胞では肥大は認められず、これらの動物の肝臓重量減少と関連していた。サテライト群雄でみられた心筋障害はしばしば加齢した雄でみられ、被験物質投与に関連したものではなかった。

全群の動物の噴門洞に浮腫、表皮肥厚、過角化及び炎症が低頻度で観察されたが、20 mg/kg/日投与群雌では高頻度であった。これら変化は噴門洞への刺激を反映しており、溶媒及び被験物質投与の結果と判断された。サテライト群ではこれらの刺激症状はみられず回復したことにより、この刺激性は一過性のものと考えられる。全身毒性または増殖性変化の証拠は認められなかった。

結論：IPBC または溶媒（もしくは両方とも）は胃に対して軽微な刺激性があると結論される。被験物質投与により、125 mg/kg/日投与群雄で毒性症状として体重増加量の減少が認められた。肝細胞肥大による肝臓重量の増加は投与に起因したもので、酵素誘導による生理的反応と考えられた。しかし、いずれの所見も投与終了後に回復したことから、一過性のものであると考えられる。
無毒性量は、雌雄とも 20 mg/kg/日と考えられる。

3. 生殖発生毒性

(1) 生殖発生毒性 (添付資料ハ-3-1)

報告書名：ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (1987年)

試験機関： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC原体 (バッチ番号：P 2710-8511-R100、1985年12月17日受領品)

供試動物：SD系ラット、1群雄25例、雌25例、投与開始時約6週齢

投与期間：F₀世代； 雄 投与開始からF₁児出生後までの17週間
雌 投与開始からF₁児離乳時までの20～23週間

F₁世代； 雄 離乳時からF₂児出生後までの14週間
雌 離乳時からF₂児離乳時までの17～20週間
(1986年2月3日～1986年11月23日)

投与方法：検体を0、120 ppm (雄：6.2～13.2 mg/kg/日^(*)、雌：8.0～17.1 mg/kg/日^(*))、300 ppm (雄：15.4～31.4 mg/kg/日^(*)、雌：20.2～39.6 mg/kg/日^(*))、750 ppm (雄：37.8～73.6 mg/kg/日^(*)、雌：49.8～101.2 mg/kg/日^(*)) を含有した飼料を自由に摂食させた。

投与量の設定根拠；既存の試験成績を基にして選定した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要をP50の表にまとめた。
一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌雄1対1で同居させ、膣スメア中の精子により交尾を確認した。精子を確認した日を妊娠0日とした。雌雄の同居期間は最長21日とした。F₁動物の交配は同腹児交配とならないようにした。
妊娠の確認は出産をもって行った。

* 投与量 mg/kg は摂餌量から換算した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\begin{aligned}\text{交配能力 (日)} &= \frac{\text{交尾成立までの総日数}}{\text{交尾した動物数}} \\ \text{受胎率 (\%)} &= \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100 \\ \text{交尾率 (\%)} &= \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{同居した動物数}} \times 100 \\ \text{雄の繁殖率 (\%)} &= \frac{\text{妊娠させた雄数}}{\text{交配に用いた雄数}} \times 100 \\ \text{雌の繁殖率 (\%)} &= \frac{\text{妊娠した雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100 \\ \text{妊娠率 (\%)} &= \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠した動物数}} \times 100 \\ \text{生存児率 (\%)} &= \frac{\text{生後1日生存児数}}{\text{相出産児数}} \times 100 \\ \text{生存率 (\%)} &= \frac{\text{生後4/7/14/21日生存児数}}{\text{生後1/4*/7/14日生存児数}} \times 100 \\ \text{離乳率 (\%)} &= \frac{\text{生後21日生存児数}}{\text{生後4*日生存児数}} \times 100 \\ \text{性比 (\%)} &= \frac{\text{雄数}}{\text{児数}} \times 100 \quad \text{及び} \quad \frac{\text{雌数}}{\text{児数}} \times 100\end{aligned}$$

*) 生後4日に同腹児数調整後の生存児数

児動物の身体的発達に関する検査；哺育期間中、耳介展開、全身の毛生、切歯萌出、眼瞼開裂を全児動物に確認できるまで毎日観察した。

児動物の機能発達に関する検査；離乳後に瞳孔反射、驚愕反応を検査した。

肉眼的病理検査；全動物の外表を検査し、全ての組織及び臓器を原位置で肉眼的に検査した。主な臓器は切開し、断面を検査した。

病理組織学的検査；対照群及び750 ppm投与群の親動物及びF₁世代親動物の雄の精巢、精巢上体、前立腺、精囊、雌の卵巣、子宮、子宮頸、膣について病理標本作製し、鏡検した。

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F ₀	生育 (14 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は 瞳スメアの精子存在で確 認 (妊娠 0 日)	体重、餌を週 1 回測定
	交配 (3 週)		交配状況の観察 最後に交尾した雄の児出生後、対照群と 最高投与群の雄を病理組織学的に検査
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、6、12、15、20 日に体重、餌を 測定
	出産	出産後 4 日に各同腹児数 を雄 4 例、雌 4 例に調整(不 可能な場合、雌雄計最大 8 例)	出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別、 生存児体重測定。 母動物の哺育 1、4、7、14、21 日に体重、 餌を測定。 毎日、生存児数、途中死亡数を測定。 生後 1、4、7、14、21 日に児体重測定。 耳介展開、全身の毛生、切歯萌出、眼瞼 開裂を全児動物に確認できるまで毎日 観察。 なお、途中死亡及び 4 日目屠殺の新生児 について外表、内臓異常の検査。
	哺育 (3 週)		
	離乳		母動物の対照群と最高投与群について 病理組織学的検査。 各腹雌雄各 2 例につき瞳孔反射、驚愕反 応を検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病 理検査。
F ₁	生育 (11 週)	機能発達検査後、継代用の 各群雌雄各 25 例 (1 腹か ら雌雄各 1~3 例ずつ) を 無作為に選抜。	
	交配 (3 週)	(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		
	出産		(F ₀ 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる)
	離乳		(F ₁ 世代に準ずる)
F ₂			ただし、F ₂ 児も離乳時に屠殺し、肉眼的 病理検査。

結 果：概要を次頁の表に示した。

750 ppm 投与群の F₀ 雌動物 1 例が哺育 9 日に死亡し、剖検で脾臓、腎臓、膀胱及び肺に所見が認められた。750 ppm 投与群の F₁ 雄動物 1 例は交配開始 36 日後に死亡し、剖検で右側腎臓に腫瘍がみられた。当該試験施設の背景データにおいて、ラットではたびたび観察される所見であり、これらの所見は偶発的なものと判断された。

一般状態では、各世代の親動物に検体投与関連と考えられる異常はなかった。

剖検では、各世代の親動物にいくつかの単発的な所見が認められたが、背景データから、これらは検体投与に関連した所見ではないと判断された。

体重増加量では、300 及び 750 ppm 投与群の F₀ 雄動物の交配前投与期間中に減少が認められた。750 ppm 投与群の F₁ 雄動物の体重増加量も、交配前投与期間中に僅かな減少が認められた。平均摂餌量では、750 ppm 投与群の F₀ 及び F₁ 雄動物の交配前投与期間中に僅かな減少が認められた。また、300 ppm 投与群の F₁ 雌動物の哺育期間にも僅かな減少が認められた。

交配能力又は繁殖性には、各世代に投与の影響はなかった。

出生児生存率では、750 ppm 投与群で各世代に僅かな減少が認められたが、生存率に影響はなかった。F₀ 及び F₁ 投与動物の児動物における生後の発育は、対照群と同等であった。300 及び 750 ppm 投与群の F₂ 児動物における生後 21 日の体重が対照群に比べ僅かに減少したが、背景データから偶発的なものと判断された。

投与動物の児動物における身体的及び機能発達は、両世代の対照群と同等であった。

死亡又は屠殺した F₁ 及び F₂ 児動物の剖検では、検体投与に関連した変化は認められなかった。奇形として、750 ppm 投与群の F₁ 児動物 1 例に表面的な尾形成不全、120 ppm 投与群の F₂ 児動物 1 例に眼球突出、300 ppm 投与群の F₂ 児動物 1 例に水腎が認められたが、背景データから、偶発的なものと判断された。

病理組織学的検査では、F₀ 及び F₁ 世代親動物に顕微鏡的病変が認められたが、これらはラットにしばしば観察されるもので、検体投与と関連したものではないと判断された。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、300 及び 750 ppm 投与群で F₀ 雄動物に軽微な毒性(交配前投与期間中に体重増加量の減少及び、750 ppm 投与群のみ摂餌量の減少)が認められた。F₁ 雄動物でも 750 ppm 投与群の交配前投与期間中に体重増加量及び摂餌量が僅かに減少、F₁ 雌動物では 300 ppm 投与群で摂餌量が僅かに減少した。F₂ 児では生後 14 日の同腹生存児体重 (g) に有意な差を認めたが、体重の増加であり毒性とは考えられなかったことから 120 ppm 投与群では F₁ 児及び F₂ 児のいずれにも毒性は認められなかった。出生児生存率の僅かな減少が 750 ppm 投与群で各世代に認められたが、哺育期間中の児動物における生後の発育には影響がなかった。

従って、2 世代にわたって本剤を 120、300 及び 750 ppm の濃度で飼料中に混入して投与しても、繁殖性または一般的な生殖能力に影響は認められなかった。F₀ 親動物の無毒性量は雄で 120 ppm (6.2~13.2 mg/kg/日)、雌で 750 ppm (49.8~101.2 mg/kg/日)、F₁ 親動物の無毒性量は 120 ppm (8.4~16.8 mg/kg/日：F₁ 親の妊娠期間及び哺育期間の摂餌量) と考えられる。

結果の概要

世代	親: F ₀				親: F ₁				
	児: F ₁		児: F ₂		親: F ₁		児: F ₂		
投与量 (ppm)	0	120	300	750	0	120	300	750	
動物数 (雄/雌)	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	
妊娠動物数 (出産動物数)	23 (23)	24 (23*)	22 (22)	22 (22)	24 (24)	22 (22)	24 (24)	23 (23)	
一般状態	検体投与に関連した所見なし				検体投与に関連した所見なし				
死亡数 (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/1 ^b	0/0	0/0	0/0	1/0	
体重増加量 (g)									
交配前 F ₀ (第1~14週)	雄	350.8±53.2	354.6±36.7	340.0±65.3	325.8±53.7				
F ₁ (第1~11週)									
F ₀ (第1~14週)	雌	121.4±14.8	121.6±17.2	131.0±20.2	124.2±21.3	350.6±35.7	373.8±39.0	355.6±37.8	331.8±45.0 ^{d(2)}
F ₁ (第1~11週)						151.4±22.9	157.6±24.4	162.0±18.2	159.6±32.2
妊娠期間 (第0~20日)		120.4±18.6	117.5±16.2	111.1±13.9	112.5±13.5	115.4±17.1	113.6±13.0	108.9±20.1	114.5±16.5
哺育期間 (第1~21日)		14.8±23.0	17.0±15.3	19.0±15.9	26.6±23.5	21.0±16.9	23.4±10.7	31.5±14.6	37.4±15.8 ^{d(1,2)}
摂餌量 (g/日)									
交配前 F ₀ (第1~14週)	雄	28.5±2.5	28.6±2.0	28.2±2.5	26.7±2.1 ^{d(1,2,3)}				
F ₁ (第1~10週)									
F ₀ (第1~14週)	雌	18.1±1.4	18.1±1.5	18.9±1.5	18.0±1.4	25.9±2.2	26.8±1.4	26.4±2.3	24.3±2.0 ^{d(1,2,3)}
F ₁ (第1~11週)						19.1±1.7	18.6±1.4	18.4±1.2	17.9±1.2
妊娠期間 (第0~20日)		22.3±1.3	21.7±1.8	22.4±1.7	21.2±2.1	20.8±1.9	21.3±2.1	21.1±1.9	21.5±2.0
哺育期間 (第1~21日)		45.8±6.4	45.9±6.0	44.1±9.0	43.6±4.8	41.4±6.3	43.7±7.2	36.6±9.4 ^{d(2)}	37.6±7.1
検体摂取量 (mg/kg/日)									
交配前 F ₀ (第1週)	雄	-	13.2±1.0	31.4±1.8	73.6±4.1				
(第7週)		-	8.0±0.5	19.0±1.4	47.9±3.2				
(第13週)		-	6.2±0.4	15.4±1.0	37.8±2.3				
F ₁ (第1~10週)						-	10.7±0.6	26.1±1.4	62.8±13.5
F ₀ (第1~14週)	雌	-	9.2±0.3	23.7±1.4	56.8±2.3				
F ₁ (第1~11週)									
妊娠期間 (第0~20日)		-	8.0±0.7	20.2±1.3	49.8±3.8	-	8.4±0.7	20.3±1.4	52.7±2.7
哺育期間 (第1~21日)		-	17.1±1.9	39.6±8.0	101.2±10.2	-	16.8±2.2	34.0±7.2	90.4±19.9
交配能力 (日)		2.6	3.5*	2.9	2.6	2.6 ⁺	2.7 ⁺⁺	2.6	2.5 ⁺⁺⁺
交尾率 (%)		100.0	100.0	92.0	96.0	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率 (%)		92.0	96.0	95.7	91.7	96.0	88.0	96.0	92.0
繁殖率 (%)		92.0	96.0	88.0	88.0	96.0	88.0	96.0	92.0
妊娠率 (%)		100.0	95.8	100.0	100.0	100.0	100.0	95.8	95.7
妊娠期間 (日)		21.7±0.5	21.9±0.4	21.9±0.4	22.0±0.2	21.7±0.4	21.9±0.3	22.0±0.5	21.9±0.3
肉眼的病理検査	検体投与に関連した所見なし				検体投与に関連した所見なし				
病理組織学的検査	関連所見なし	-	-	関連所見なし	関連所見なし	-	-	関連所見なし	

a 1例は、全胎児が子宮内死亡 b 哺育期間中に死亡 c 交配開始36日後に死亡
d 括弧内に示した群番号 (1: 0 ppm, 2: 120 ppm, 3: 300 ppm) と比較し有意差あり (Newman-Keuls 検定: p<0.05)
* 雌1例は連続的に交配しなかったため、雌23例について計算した。
+ 雌3例は連続的に交配しなかったため、雌22例について計算した。
++ 雌1例は連続的に交配しなかったため、雌24例について計算した。
+++ 雌2例は連続的に交配しなかったため、雌23例について計算した。

世代		親 : F ₀		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂	
投与量 (ppm)		0	120	300	750	0	120	300	750
見 動 物	平均着床数	13.6±2.4	14.5±1.6	14.0±2.6	13.3±1.9	14.2±1.8	14.0±2.4	13.7±2.0	14.3±1.5
	生存児数	282	287	261	239	304	279	268	227
	死産児数	13	10	14	35	18	9	31	57
	外表異常	0	0	0	0	0	1	1	0
	出生児生存率 (%)	95.3	96.9	95.2	87.8	94.5	97.0	89.1	80.3
	生存率 (%)								
	生後 4 日	90.8	95.2	85.3	85.7	77.8	84.8	88.6	70.7
	生後 7 日	91.5	95.1	92.5	94.6	70.8	84.5	76.0	84.4
	生後 14 日	89.0	92.5	91.9	90.5	53.1	79.7	66.2	76.4
	生後 21 日	100.0	98.5	100.0	97.4	76.0	97.6	88.5	100.0
	離乳率 (%)	84.7	87.5	86.0	83.2	49.1	70.5	51.4	65.9
	性比 (雄 : 雌)								
	生後 1 日	50.0:50.0	53.3:46.7	40.2:59.8	43.5:56.5	50.0:50.0	47.3:52.7	48.9:51.1	44.9:55.1
	生後 21 日	51.0:49.0	53.4:46.6	45.0:55.0	44.9:55.1	52.3:47.7	53.2:46.8	58.9:41.1	43.3:56.7
	同腹生存児体重 (g)								
	生後 1 日	73.9±19.6	76.9±9.8	70.0±16.4	64.4±14.5 ^{c(2)}	70.0±15.4	75.4±10.9	68.1±16.2	59.3±16.5 ^{c(1,2)}
	生後 4 日	91.5±28.1	94.8±18.3	81.7±35.8	81.7±23.0	72.2±28.2	81.8±27.8	72.8±27.2	60.8±24.3
	生後 7 日	91.5±26.6	95.3±24.4	88.9±29.9	93.7±17.7	68.2±25.2	82.2±30.4	60.3±32.0	61.3±29.2
	生後 14 日	193.4±43.6	190.6±51.2	174.3±64.4	181.9±30.7	127.0±60.1	170.6±54.6 ^{c(1)}	93.9±71.4 ^{c(2)}	110.8±65.0 ^{c(2)}
	生後 21 日	292.7±60.6	287.8±74.7	264.0±96.3	268.3±45.9	221.3±96.3	269.6±88.1	165.7±115.5 ^{c(2)}	178.9±102.3 ^{c(2)}
	身体的発達	対照群と同等				対照群と同等			
	感覚機能及び反射								
	瞳孔反射 (%) (検査動物数)	100.0 (79 ^a)	100.0 (88)	100.0 (76)	100.0 (73)	100.0 (51)	100.0 (73 ^b)	100.0 (60)	100.0 (62)
驚愕反応 (%) (検査動物数)	100.0 (80)	100.0 (88)	100.0 (76)	100.0 (73)	100.0 (55)	100.0 (73)	100.0 (60)	100.0 (62)	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した所見なし				検体投与に関連した所見なし				

- a 雄 1 例の眼に出血性痂皮がみられ、瞳孔反射を検査しなかった。
b 雄 1 例の右眼は失明していたので、瞳孔反射を検査しなかった。
c 括弧内に示した群番号 (1 : 0 ppm、2 : 120 ppm) と比較し有意差あり
(Newman-Keuls 検定 : $p < 0.05$)

(2) 催奇形性 (添付資料ハ-3-2)

報告書名 : IPBC のラットを用いた強制経口投与による催奇形性試験 (1986 年)

試験施設 : ██████████

被験物質 : IPBC 原体 (バッチ番号 P 2710-8511-R100、1985 年 12 月 17 日受領品)

方 法 : SD 系ラットの雄 (性的に成熟) 及び雌 (体重 175~245 g) を 1:4 の割合で 1 夜交配させ、受精した雌ラットを無作為に 4 群に分け、膣スミア中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。妊娠 6 日から 15 日の 10 日間にトウモロコシ油に懸濁した IPBC を 10 mL/kg の投与容量で、0 (溶媒対照群)、20、50 及び 125 mg/kg/日を強制経口投与した。妊娠 20 日に屠殺し、病理学的検査を実施した。
なお、受精した雌動物数は 0 (溶媒対照群)、20、50 及び 125 mg/kg/日投与群でそれぞれ、38、28、33 及び 30 例であった。

投与量設定根拠 : 妊娠ラットを用いた予備試験から得たデータの評価結果に基づいて選択した。

試験項目 :

親動物 ; 一般状態を 1 日 2 回、生死を毎日観察した。妊娠 0、6、10、15 及び 20 日に体重を測定した。

妊娠 20 日に屠殺剖検し、黄体数、着床数及び着床部位、生存胎児数、早期吸収胚数、後期吸収胚数、死亡胎児数を検査した。

生存胎児 ; 体重、性別及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の 1/2 の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果 : 概要を P56 の表に示した。

親動物 ; 一般状態及び解剖所見に、被験物質投与による影響は認められなかった。20 mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 8 日に死亡したが、投与ミスによるものと考えられた。剖検時、50 mg/kg/日投与群の 2 例及び 125 mg/kg/日投与群の 1 例では、全胎児が死亡していた。剖検時の肉眼病理検査では被験物質投与による変化は認められなかった。125 mg/kg/日投与群において体重増加量の統計学的に有意な減少が、妊娠 6 日から 10 日までみられた。妊娠 10 日以降の体重増加量は、対照群と同様であった。20 及び 125 mg/kg/日投与群の体重増加量は対照群と同様であった (125 mg/kg/日投与群では統計学的有意差がみられた)。

妊娠率及び着床に被験物質投与による影響はみられなかった。着床前消失における群間差は被験物質によるものではなかった。着床後消失を、剖検時に子宮内に生存胎児を有する動物から算出した平均総子宮内死亡数として求めた結果、全ての群で同様であった。50 及び 125 mg/kg/日投与群のそれぞれ 2 及び 1 例での全胎児子宮内死亡の発生を観察したが、背景データの全胎児子宮内死亡親動物数と比較して有意な差は認められず、また、投与量との相関も認めない事から、投与に起因するものではないと判断した。この背景データを文末に記載した。

胎児動物 ; 胎児数、体重及び性別に対する影響はなかった。

対照群胎児の右前肢 1 指に発赤がみられ、50 mg/kg/日投与群 1 例に口蓋裂及び両側性無眼球が認められた。125 mg/kg/日投与群 2 例に奇形がみられ、それぞれ脊柱側弯並びに、開眼及び下顎の短縮であった。これらの外表異常の発生率は対照群の背景データ (添付資料ハ-14-1) と比較して有意な差がなかった。20 及び 50 mg/kg/日投与群の各 1 例に腎盂拡張がみられたが、対照群の背景データ (添付資料ハ-14-1) と

比較して有意な差がなく、投与量との相関性もみられなかった。骨格変異の発生は全ての群で同様であり、125 mg/kg/日投与群で頭蓋骨の不完全骨化がより多く観察されたが、対照群の背景データと同程度であった。この骨化の遅れは偶発的なものあるいは、投与初期における親動物の体重増加量減少などの、胎児への毒性とは別の原因によるものと考えられる。

結論：胎児の器官形成期に IPBC を 125 mg/kg/日経口投与すると、体重増加量の減少のように僅かな母体毒性を示したが、胎児に対する影響、特に催奇形性は認められなかった。IPBC の 20 及び 50 mg/kg/日 投与では、母体及び胎児に対する毒性ならびに催奇形性は認められなかった。
本試験における母動物及び胎児の無毒性量は、50 mg/kg/日 と考えられる。

投与群 (mg/kg/日)		0	20	50	125	
1群当り受精動物数		38	28	33	30	
親動物	妊娠動物数 (率)	22 (57.9)	23 (82.1)	22 (66.7)	22 (73.3)	
	死亡妊娠動物数	0	1	0	0	
	死亡非妊娠動物数	0	0	0	0	
	流産動物数	0	0	0	0	
	全胎児死亡動物数	0	0	2 ^{a)}	1 ^{b)}	
	一般状態	被験物質投与による影響は認められなかった。				
	体重増加量 (g)	妊娠 0~6 日	31.4±7.9	33.9±6.5	36.0±6.6*	35.5±6.7*
		妊娠 6~10 日	18.9±7.4	15.7±6.8	14.0±7.2*	8.8±6.9**
		妊娠 10~15 日	24.5±7.4	29.3±13.0	28.8±7.0*	27.9±7.0
		妊娠 15~20 日	62.3±14.0	64.3±13.8	65.8±16.8	70.0±12.3*
着床所見	検査親動物数 ^{c)}	22	22	20	21	
	黄体数 (平均値)	313 (14.2±3.1)	331 (15.0±2.6)	309 (15.5±3.2)	294 (14.7±3.0)	
	着床数 (平均値)	240 (10.9±4.3)	276 (12.5±3.3)	238 (11.9±4.4)	268 (12.8±3.1)	
	着床前消失率(%)	23.9	16.8	22.5	14.1	
	胎児数 (平均値)	232 (10.5±4.2)	261 (11.9±3.2)	232 (11.6±4.3)	256 (12.2±3.2)	
	早期子宮内死亡数 (平均値)	8 (0.4±0.7)	14 (0.6±0.7)	6 (0.3±0.5)	12 (0.6±0.8)	
	後期子宮内死亡数 (平均値)	0 (0.0±0.0)	1 (0.0±0.2)	0 (0.0±0.0)	0 (0.0±0.0)	
	死亡胎児数 (平均値)	0 (0.0±0.0)	0 (0.0±0.0)	0 (0.0±0.0)	0 (0.0±0.0)	
	総子宮内死亡数 (平均値)	8 (0.4±0.7)	15 (0.7±0.8)	6 (0.3±0.5)	12 (0.6±0.8)	
	着床後消失率(%)	3.4	5.6	2.4	4.8	
剖検所見	被験物質投与による影響は認められなかった。					
胎児動物	体重 (g)	雄	3.52±0.34	3.45±0.32	3.49±0.24	3.56±0.29
		雌	3.35±0.26	3.25±0.34	3.33±0.32	3.35±0.28
	性比 (雄/雌、検査胎児数)	51.3/48.7 (232)	49.0/51.0 (261)	57.3/42.7 (232)	50.4/49.6 (256)	
	外表異常	検査胎児数	232	261	232	256
		奇形胎児数 (率)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		右前肢 1 指の発赤	1	0	0	0
		下顎の短縮	0	0	0	1
開眼		0	0	0	1	
変異胎児数 (率)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		

*: p<0.05, **: p<0.001 (Student の t-検定)、^{a)}: 着床数各 1、子宮内死亡

^{b)}: 着床数 1、子宮内死亡、^{c)}: 剖検時、子宮に生存胎児を有した動物

		投与群 (mg/kg/日)	0	20	50	125
胎 児 動 物	内 臓 異 常	検査胎児数	119	135	117	127
		奇形胎児数 (率)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
		口蓋裂	0	0	1	0
		両側性無眼球	0	0	1	0
		変異胎児数 (率)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)
		片側性腎盂拡張	0	1	0	0
		両側性腎盂拡張	0	0	1	0
	骨 格 異 常	検査胎児数	113	125	115	128
		奇形胎児数 (率)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		脊柱側弯	0	0	0	1
		変異胎児数 (率)	96 (85.0)	111 (88.8)	107 (93.0)	116 (90.6)
		前頭骨の不完全骨化	7	7	5	13
		頭頂骨の不完全骨化	21	22	24	42
		頭頂骨間の不完全骨化	45	60	57	86
		後頭骨の不完全骨化	29	38	36	60
		下顎骨の不完全骨化	0	1	0	0
		側頭鱗の不完全骨化	8	12	12	18
		波状肋骨	3	5	4	17
		厚さが不均等な肋骨	0	1	0	1
		肋骨の不完全骨化	0	4	2	8
		第13肋骨対の短縮	4	2	0	0
		肋骨の短縮	2	2	3	0
		頬骨の不完全骨化	0	1	0	0
		2分裂椎骨	0	0	1	1
		椎骨の不完全骨化	6	4	6	4
		鼻骨の不完全骨化	2	2	1	1
		胸骨分節の未骨化	57	79	64	64
		胸骨分節の不完全骨化	56	57	62	65
胸骨分節の非対称骨化	0	2	0	0		
2つの骨化部位を有する胸骨分節	1	0	1	1		
下肢帯の部分的不完全骨化	1	10	3	16		
頬骨の不完全骨化	0	0	1	0		

背景データを基にして求めた全胎児子宮内死亡親動物数（雌）

試験番号	親動物数	胎児の全部が死亡していた親動物数	全胎児子宮内死亡親動物数 ／親動物数
1	22	0	0/22
2	21	0	0/21
3	23	0	0/23
4	21	0	0/21
5	24	1	1/24
6	23	0	0/23
7	22	0	0/22
8	22	0	0/22
9	23	0	0/23
10	22	0	0/22
11	20	1	1/20
12	24	0	0/24
13	20	0	0/20
14	21	0	0/21
15	23	1	1/23
16	24	0	0/24
17	22	0	0/22
18	23	0	0/23
19	19	0	0/19
20	24	1	1/24
21	22	0	0/22
22	22	0	0/22
23	22	1	1/22
24	21	0	0/21
25	22	0	0/22
26	23	0	0/23
27	24	0	0/24
28	23	0	0/23
29	25	0	0/25
30	19	0	0/19
31	21	0	0/21
32	26	0	0/26
33	10	0	0/10
34	23	2	2/23
35	22	0	0/22
36	23	1	1/23
37	20	0	0/20
38	22	0	0/22
39	26	0	0/26
40	23	0	0/23
41	21	0	0/21
42	19	0	0/19
43	22	0	0/22
44	23	0	0/23
45	25	0	0/25
46	6	0	0/6
47	25	0	0/25

48	29	3	3/29
49	19	0	0/19
50	22	0	0/22
51	23	1	1/23
52	22	6	6/22
53	22	1	1/22
54	21	0	0/21
55	21	0	0/21
56	22	0	0/22
57	19	1	1/19
58	25	0	0/25
59	20	0	0/20
60	16	0	0/16
61	19	1	1/19
62	22	1	1/22
63	23	4	4/23
64	23	1	1/23
65	22	0	0/22
66	24	0	0/24
67	22	0	0/22
68	25	0	0/25
69	21	0	0/21

4. 皮膚一次刺激性

(1) 皮膚一次刺激性 (添付資料ハ-4-1)

報告書名：IPBC のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (1989 年)

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC (純度 97.7%、バッチ番号 P-8907-4914-P100、1989 年 8 月 10 日受領品)

方 法：ニュージーランド白色ウサギの成熟雌雄各 3 例を用いて、EPA 推奨の評価法により IPBC の皮膚一次刺激性試験を行った。水で湿らせた被験物質 0.5 g をウサギ背部の皮膚に 4 時間半閉塞貼布した。貼布の除去後 1、24、48 及び 72 時間に投与部位の皮膚反応を観察した。

結 果：下表に示したように、24 時間後に雌雄 6 例の中の 2 例に、軽度から中等度の紅斑及び軽度の浮腫が観察され、1 例の雌ウサギでは軽度の紅斑が 72 時間後まで続いた。

性別	紅斑を示した動物数 (判定)				浮腫を示した動物数 (判定)			
	パッチ除去後時間				パッチ除去後時間			
	1	24	48	72	1	24	48	72
雄	0/3	1/3 (軽度)	0/3	0/3	0/3	1/3 (軽度)	0/3	0/3
雌	0/3	1/3 (軽度)	1/3 (中等度)	1/3 (軽度)	0/3	1/3 (軽度)	1/3 (軽度)	0/3

症状の程度の判定は、EPA 推奨採点法による。

結 論：IPBC は高濃度でウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性を有すると判断される。

(2) 皮膚一次刺激性 (添付資料ハ-6-1 皮膚感作性試験の刺激性対照試験より)

報告書名 : IPBC のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (1993 年)

試験施設 : ██████████

被験物質 : IPBC^(*) (純度 97.5%、ロット番号 P 9303-7021、1993 年 4 月 28 日受領品)

方 法 : Dunkin/Hartley SPF 系成熟白色雌モルモット、受領時の体重 233~306 g、1 群 2 例を用い、検体をワセリンで 3.12、6.25、12.5 及び 25% (w/w) の 4 段階に希釈して背部にパッチ処理して皮膚反応を観察した。貼布の除去後、投与部位の皮膚反応を観察した。その結果、3.12%以上では、皮膚反応を認めたため、さらに、1 群 3 例を用いて、腹側部皮膚に対する刺激性を同じく 0.16、0.32、0.62、1.25、2.5 及び 5% (w/w) の 6 濃度で実施した。この結果より、感作無処置・皮膚刺激性試験群 9 例の腹側部に 0.32%IPBC を貼付した。

結 果 : 試験結果

貼付部位	供試動物数 (例)	パッチ数	試験濃度 (%w/w)	皮膚反応
背部	2	1	3.12	なし
		1	6.25	紅斑あり
		1	12.50	紅斑あり
		1	25.00	顕著な紅斑
腹側部	3	1	0.16	なし
		1	0.32	なし
		1	0.62	軽微な紅斑
		1	1.25	顕著な紅斑
		1	2.50	顕著な紅斑
		1	5.00	顕著な紅斑

感作処置の予備試験として実施した背部貼付結果と惹起処置の予備試験として実施した腹側部の貼付結果に部位差と考えられる差が認められたが、刺激性の感度の良い腹側部へ貼付し以下の結果を得た。

感作無処置・皮膚刺激性対照群

貼付部位	被験物質	供試動物数 (例)	24時間後	48時間後	72時間後
腹側部	0.32%IPBC ワセリン軟膏	10例 (1例は7日目に死亡)	2/9 軽微な紅斑	1/9 軽微な紅斑	0/9 反応なし

結 論 : IPBC は、0.32% (製剤濃度 0.02% の 16 倍) の濃度でモルモットの腹側部皮膚に対し、刺激性はないと判断される。

* ██████████ が IPBC である旨の陳述書を ██████████ より入手し添付した (添付資料ハ-6-1)

5. 連続皮膚刺激性 (添付資料ハ-5-1)

報告書名：ヒトを用いた繰り返し閉塞パッチテスト (Repeated Insult Patch Test) (1995 年)

試験目的：表皮接触による一次刺激性または累積刺激性及び/または感作性の調査

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC (Lot No.9409-7795) の 1.0%品 (トウモロコシ油に懸濁)

濃度設定理由：米国における最大配合濃度 0.1%の 10 倍濃度

方法：選抜されたボランティア 170 名を用いて繰り返し閉塞パッチテストを行った。試験参加者の肩甲骨の間の背部上方に貼付したバンデージのガーゼ部分 (1×1 インチ) に、被験物質の約 0.2 mL を含浸させた後、半閉塞パッチ化した。この処置を週に 3 回 (月、水及び金曜日) 合計 10 回実施した (感作投与)。参加者には、24 時間後にこのパッチを取り去るように指示した。再処置の直前に処置部位の皮膚反応を検査した (従って、検査時期は火及び木曜日のパッチ除去後 24 時間並びに土曜日の除去後 48 時間後となる)。

10 回の処置後約 14 日後に、元の処置部位及び新しい部位 (上腕内側) に惹起処置のためのパッチを貼付した。この処置後 24 及び 48 時間後に皮膚反応を検査した。

皮膚反応の判定基準： 0 反応なし
1+ 非常に軽微な紅斑
2+ はっきりした紅斑 (辛うじて識別できる浮腫も)
3+ 紅斑及び浮腫
4+ 小水疱及び潰瘍を伴う紅斑及び浮腫

試験結果：ヒト 175 名[#]に繰り返し閉塞パッチテストを実施した。10 回の感作貼付と 2 回の惹起貼付の全ての試験行程を終了した 170 例中 168 例には、異常な皮膚反応を認めなかった。170 例中 1 例には、貼付 1 回目から 3 回目の判定において微弱な紅斑を認め、貼付 4 回目の判定には反応を認めず、貼付 5 回目の判定においては、再び微弱な紅斑を認めたが、残りの貼付 6 回目から 10 回目の判定及び 2 回の惹起貼付においては異常な皮膚反応を認めなかった。他 1 例は、貼付 2 回目から 3 回目の判定においてのみ微弱な紅斑を認め、残りの判定においては異常な皮膚反応を認めなかった。170 例中 2 例のいずれの皮膚反応も持続性はなかった。

[#]：試験開始時は 175 名の被験者数であったが、途中個人的な理由により 5 名が試験を中止したため試験終了時まで参加した被験者数は 170 名であった。

結論：以上の結果から、被験物質は本試験条件下において皮膚累積刺激性及び皮膚刺激性、皮膚感作性を示さないと判断される。

6. 感作性 (添付資料ハ-6-1)

報告書名 : IPBC のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (1993 年)

試験施設 : ██████████

被験物質 : ██████████ (IPBC) (*), 97.5%
(ロット番号 P 9303-7021、1993 年 4 月 28 日受領品)

方 法 : Dunkin/Hartley SPF 系白色雌モルモット、受領時の体重 233~306 g、一群 20 例 (被験物質投与群) 及び 10 例 (陰性及び陽性対照群) を用いて、Maximization 法により IPBC の皮膚感作性試験を実施した。観察時期は、惹起後 24、48 及び 72 時間後とした。

投与量設定根拠 :

皮内注射による感作濃度 :

被験物質を流動パラフィンで 0.04、0.08、0.16 及び 0.32% (w/w) の 4 段階に希釈して 0.1 mL を皮内注射し、24 時間後に適用部位を観察した結果、0.16 及び 0.32% の注射部位に壊死がみられたので、本試験では 0.08% を感作濃度として選択した。

経皮処置による感作濃度 :

被験物質をワセリンで 3.12、6.25、12.5 及び 25% (w/w) の 4 段階に希釈してパッチ処理して皮膚反応を観察した結果、6.25% 以上に刺激性変化がみられたので、本試験では 3.12% を感作濃度として選択した。

経皮処置による惹起濃度 :

被験物質をワセリンで 0.16、0.32、0.62、1.25、2.5 及び 5% (w/w) の 6 段階に希釈して腹側部にパッチ処理して皮膚反応を観察した結果、0.62% 以上の濃度では紅斑が発現したので、本試験では刺激性変化がみられなかった 0.32% を惹起濃度として選択した。

第 1 回感作処置 : 試験開始日 (0 日) に、被験物質投与群の予め刈毛した肩甲部の皮内に、下記の 0.1 mL を皮内注射した。

被験物質投与群 --- 0.08% IPBC 流動パラフィン溶液、Freund の完全アジュバント (FCA) 乳化物及び 0.08% IPBC を含む FCA 乳化物。

陰性対照群 ----- 基剤のみ、FCA 乳化物及び基剤を含む FCA 乳化物。

陽性対照群 ----- 0.1% DNCB を含む基剤、FCA 乳化物及び 0.1% DNCB を含む FCA 乳化物。

* ██████████ が IPBC である旨の陳述書をトロイ社より入手し、添付資料ハ-6-1 に添付した。

第2回感作処置：1週間後に、上記部位を再度刈毛してラウリル硫酸ナトリウムのワセリン軟膏を塗布した。その翌日、被験物質投与群には3.12%IPBC (w/w、ワセリン軟膏)の0.4 mLを、陰性及び陽性対照群にはそれぞれ基剤のみ及び1.0%DNCB (w/w、70%エタノール溶液)を閉塞パッチ処置した。48時間後にはこれらのパッチを取除いた。

惹起処置：上記の各群について最終感作の2週間後に、予め刈毛した両腹側部に、下記をそれぞれ0.1 mL閉塞パッチ処置した。24時間後にこれらのパッチを取除いた。
 被験物質投与群---0.32%IPBC (ワセリン軟膏) 及び基剤 (ワセリン) のみ
 陰性対照群-----0.32%IPBC (w/w、ワセリン軟膏) 及び 0.1%DNCB (70%エタノール溶液)
 陽性対照群----- 0.1%DNCB (70%エタノール溶液) 及び基剤 (70%エタノール) のみ

観察項目：皮内注射による感作処置部位の刺激性変化を24及び48時間後に観察し、惹起処置部位についての肉眼的観察はパッチ除去後24、48及び72時間を実施して下記に従って採点した。また、一般状態は毎日観察し、体重は動物の受領時及び試験終了時に測定した。

皮膚反応の判定基準；0=反応なし

1=軽微または散在性の紅斑

2=中程度、び漫性の紅斑

3=強い紅斑及び浮腫

結果：

一般状態及び体重；2例の動物(屠殺処理した)に、処置に関連しない体重減少及び不健康状態がみられた他は、通常の体重増加及び一般状態を示した。

感作処置後の皮膚反応；皮内注射後ではFCAを含む被験物質処置部位のみに刺激性の誘発がみられた。局所処理による感作処置後には、皮膚反応は認められなかった。

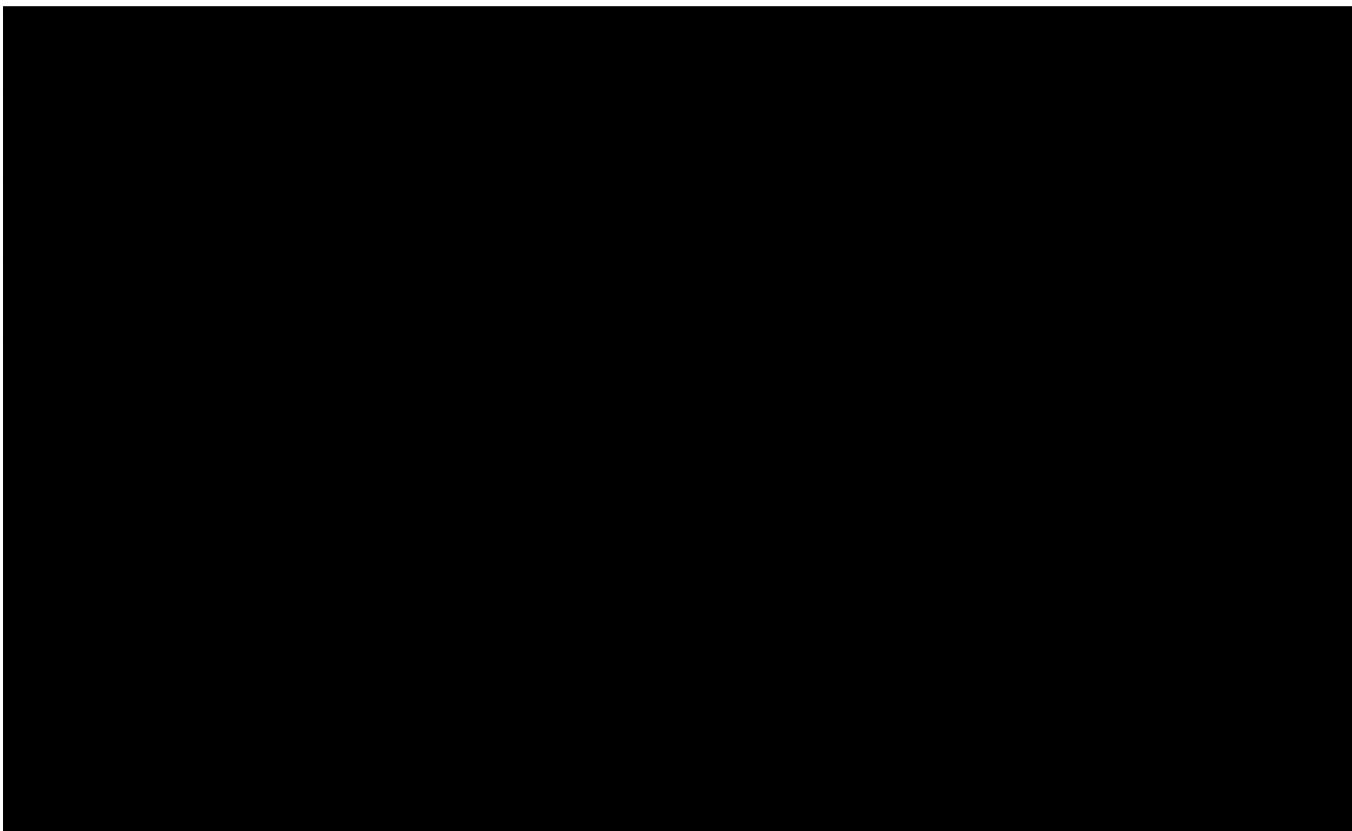
惹起処置後の皮膚反応；下記に示した。

群	被験物質	DNCB	70%エタノール	ワセリン
陰性対照群	陽性反応なし	陽性反応なし	貼付せず	貼付せず
陽性対照群	貼付せず	9例全てに陽性反応あり	陽性反応なし	貼付せず
被験物質投与群	陽性反応なし	貼付せず	貼付せず	陽性反応なし

結論：0.32% (製剤濃度0.02%の16倍) IPBC惹起処置では陽性反応を示さなかった。従って、本被験物質には皮膚感作性はないものと判断される。

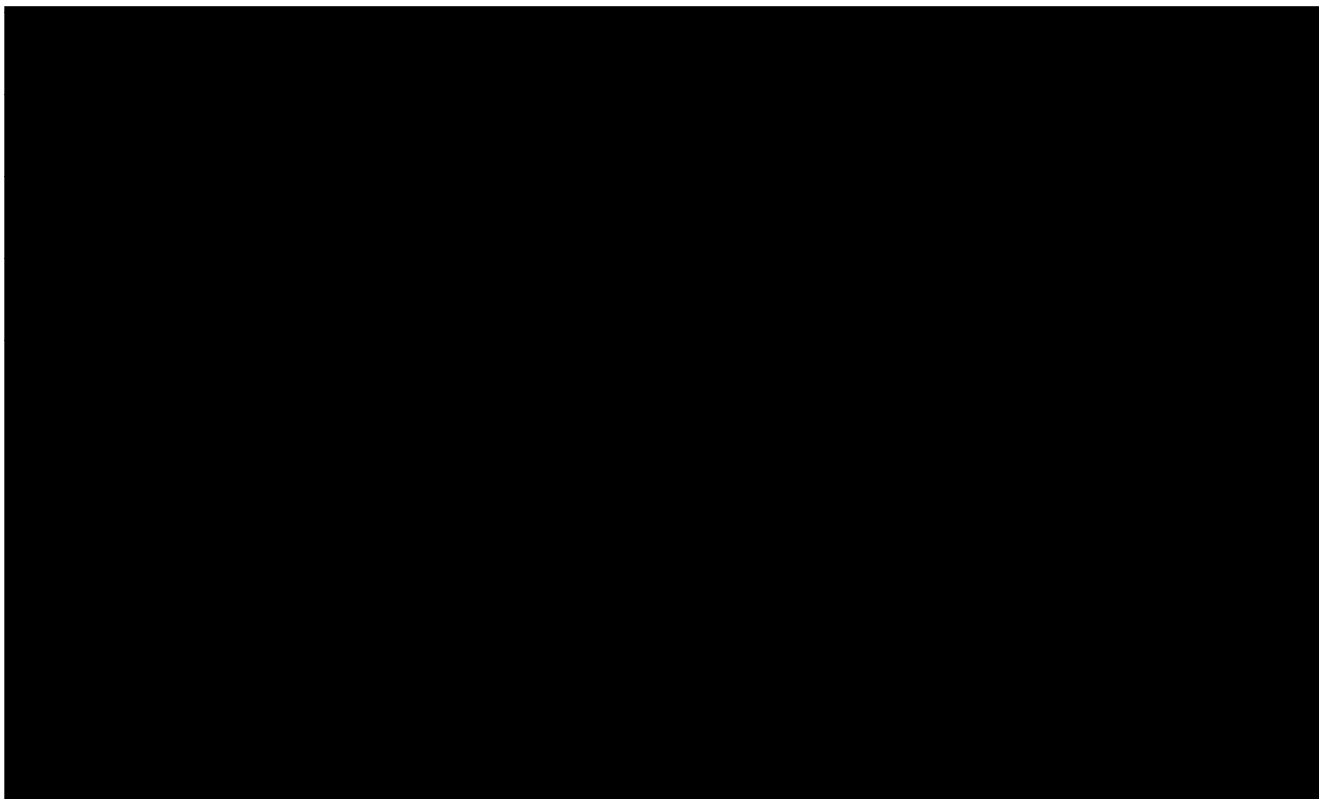
7. 光毒性 (添付資料口-3-1)

物理的・化学的性質の項に述べたように、UV-B (280 nm) 以上の波長域でわずかに吸収が認められるが、極大吸収が認められないため試験を省略した。



8. 光感作性（添付資料口-3-1）

物理的・化学的性質の項に述べたように、UV-B（280 nm）以上の波長域でわずかに吸収が認められるが、極大吸収が認められないため試験を省略した。



9. 眼刺激性

(1) 原体 (添付資料ハ-9-1)

報告書名: IPBC を 0.5% 含有するトウモロコシ油のウサギにおける眼一次刺激性試験 (1991 年)

試験施設: XXXXXXXXXX

被験物質: IPBC を 0.5% 含有 (製剤 0.02% の 25 倍濃度) するトウモロコシ油 (1991 年 5 月 14 日受領品)

方法: 若齢成熟ニュージーランド白色ウサギ、1 群雌雄各 3 例を用いて試験を実施した。被験物質の 0.1 mL を各群 (合計 6 例) のウサギの右眼に適用し、左眼には IPBC を含まないトウモロコシ油を同量適用して被験物質無処理の対照とした。適用後 24 時間に全ての動物について洗眼した。
適用後、原則として 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化は以下の表の通りであった。

項目			最高評点	適用後時間					
				1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
IPBC 0.5% 含有 トウモロ コシ油	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0	0	0
		面積 B	4	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾
	虹彩 C		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0	0	0
		分泌液 F	3	0	0	0	0	0	0
	合計*			110	0	0	0	0	0
トウモロ コシ油 単独	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩 C		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0	0	0
		分泌液 F	3	0	0	0	0	0	0
	合計*			110	0	0	0	0	0

* = $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ の 6 例の平均

1): Draize の採点表によれば面積の 0 点はないが、反応がないと言うことで試験者が 0 と表記したものと考えられる。正しくは 4 と記載すべきものと思われ、全面積に角膜の混濁なしの意味である。

IPBC 0.5% 含有トウモロコシ油及びトウモロコシ油単独適用眼共に、刺激性変化は全く認められなかった。

結論: 本試験条件下において、IPBC は眼刺激性を示さないと判断される。

申請者注 本試験では同時にベビーシャンプーを用いて実施しているが、試験に供したベビーシャンプーが、市販品に IPBC を添加したもので処方不明であることから、別途シャンプーを調合し眼刺激試験を実施。

(2) アイライナー (添付資料ハ-9-2)

報告書名：IPBC を 0.02% 含有する液体アイライナーのウサギにおける眼一次刺激性試験
(2003 年)

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC を 0.02% 含有するロンザ社製液体アイライナー製剤 (ロット番号 5722:15-2、
2003 年 7 月 7 日受領品) (*)

方 法：若齢成熟ニュージーランド白色ウサギ、1 群雌雄各 3 例を用いて試験を実施した。被
験物質の 0.1 mL を 1 群 (合計 6 例) のウサギの右眼に適用し、左眼は無処理対照と
した。残りの 1 群 (合計 6 例) のウサギには IPBC を含まないアイライナー [ロンザ
社製液体アイライナー製剤 (ロット番号 5722:2-1)] を同様に処理して比較対照とし
た。洗眼は行わなかった。
適用後、1 時間、1、2 及び 3 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize
法に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化は以下の表の通りであった。

項目			最高評点	適用後時間			
				1 時間	1 日	2 日	3 日
IPBC 0.02% 含有 液体アイ ライナー	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	4.0	4.0	4.0	4.0
	虹彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮腫 E	4	0.3	0	0	0
		分泌液 F	3	1.0	0	0	0
	合計*		110	4.7	0	0	0
液体アイ ライナー 単独	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	4.0	4.0	4.0	4.0
	虹彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮腫 E	4	0.5	0	0	0
		分泌液 F	3	1.0	0	0	0
	合計*		110	5.0	0	0	0

*= $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ の 6 例の平均

IPBC を 0.02% 含有する液体アイライナー及び液体アイライナー単独適用眼共に、
極めて軽微な刺激性を示した。

結 論：本試験条件下において、IPBC の添加により液体アイライナーの眼刺激性が増進され
ることはない判断される。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及びヒトパッチ試験に用いられたものと同一試料である。

(3) クリーム (添付資料ハ-9-3)

報告書名：IPBC を 0.02%含有するスキンクリームのおウサギにおける眼一次刺激性試験
(2003 年)

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC を 0.02%含有するロンザ社製スキンクリーム製剤(ロット番号 5722:15-6、2003 年 7 月 7 日受領品) (*)

方 法：若齢成熟ニュージーランド白色ウサギ、1 群雌雄各 3 例を用いて試験を実施した。被験物質の 0.1 mL を 1 群 (合計 6 例) のウサギの右眼に適用し、左眼は無処理対照とした。残りの 1 群 (合計 6 例) のウサギには IPBC を含まないスキンクリーム [ロンザ社製スキンクリーム製剤 (ロット番号 5722:2-5)] を同様に処理して比較対照とした。洗眼は行わなかった。
適用後、1 時間、1、2 及び 3 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化は以下の表の通りであった。

項目			最高評点	適用後時間			
				1 時間	1 日	2 日	3 日
IPBC 0.02% 含有 スキン クリーム	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	4.0	4.0	4.0	4.0
	虹彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0.17	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌液 F	3	0	0	0	0
	合計*			110	2.0	0.3	0
スキン クリーム 単独	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	4.0	4.0	4.0	4.0
	虹彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0.17	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌液 F	3	0.17	0	0	0
	合計*			110	2.3	0.3	0

*= $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ の 6 例の平均

IPBC を 0.02%含有するスキンクリーム及びスキンクリーム単独適用眼共に、極めて軽微な刺激性を示した。

結 論：本試験条件下において、IPBC の添加によりスキンクリームの眼刺激性が増進されることはない判断される。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及びヒトパッチ試験に用いられたものと同試料である。

(4) シャンプー (添付資料ハ-9-4)

報告書名：IPBC を 0.02%含有するシャンプーのウサギにおける眼一次刺激性試験 (2003 年)

試験施設： XXXXXXXXXX

被験物質：IPBC を 0.02%含有するロンザ社製シャンプー製剤 (ロット番号 5722:15-4、2003 年 7 月 7 日受領品) (*)

方法：若齢成熟ニュージーランド白色ウサギ、1 群雌雄各 3 例を用いて試験を実施した。被験物質の 0.1 mL を 1 群 (合計 6 例) のウサギの右眼に適用し、左眼は無処理対照とした。残りの 1 群 (合計 6 例) のウサギには IPBC を含まないシャンプー [ロンザ社製シャンプー製剤 (ロット番号 5722:2-3)] を同様に処理して比較対照とした。洗眼は行わなかった。

適用後、1 時間、1、2、3、4、7 及び 10 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化は以下の表の通りであった。

項目			最高 評点	適用後時間						
				1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日	10 日
IPBC 0.02% 含有 シャンプー	角膜 混濁	程度 A	4	0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0
		面積 B	4	4.0	2.3	2.3	2.3	2.3	2.0	4.0
	虹彩 C		2	0	1.9	1.0	1.0	1.0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.7	3.0	3.0	2.7	2.7	1.0	0
		浮腫 E	4	1.0	2.0	1.5	1.5	1.5	0	0
		分泌液 F	3	1.0	2.7	1.3	1.0	1.0	0	0
	合計*		110	11.0	31.2	30.5	24.5	14.3	5.3	0
シャンプー 単独	角膜 混濁	程度 A	4	0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.2	1.0
		面積 B	4	4.0	2.3	2.3	2.3	1.2	3.5	2.3
	虹彩 C		2	0	1.0	1.0	1.0	0.8	0	1.0
	結膜	発赤 D	3	1.7	3.0	3.0	2.7	1.7	1.0	2.7
		浮腫 E	4	1.0	2.0	1.5	1.5	1.3	0.2	1.5
		分泌液 F	3	1.0	2.7	1.3	1.0	0.7	0	1.0
	合計*		110	7.3	32.0	28.3	27.0	17.3	3.2	0

*= $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ の 6 例の平均

IPBC を 0.02%含有するシャンプー及びシャンプー単独適用眼共に、中等度の刺激性を示した。

結論：本試験条件下において、IPBC の添加によりシャンプーの眼刺激性が増進されることはない判断される。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及びヒトパッチ試験に用いられたものと同一試料である。

10. 遺伝毒性 (添付資料ハ-10-1)

(1) IPBC の細菌を用いた復帰突然変異試験 (2001 年)

報告書名: ██████████ (IPBC 98.3%含有製剤) のサルモネラ/マイクロソーム試験

試験施設: ██████████

検 体: バッチ番号 147-270300-1

方 法: IPBC 製剤の復帰突然変異試験を、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 の 5 菌株を試験菌として、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて実施した。予備的毒性試験においては検体濃度 20 μg /プレートまではいずれの菌株に対しても毒性は認められなかった。この濃度を超えると菌株によっては毒性を示したが、最高濃度 160 μg /プレートまで用いて評価することとした。この結果、本試験では 5、10、20、40、80 及び 160 μg /プレートの 6 用量を設定し、3 連制として 2 反復した。なお、溶媒には DMSO を用いた。

結 果: 試験結果を次頁以降の表に示す。検体により誘発された試験菌株の復帰変異コロニー数は、S9 mix 非存在下及び存在下のいずれにおいても、各試験菌株の陰性対照値の 2 倍を超えなかった。一方、陽性対照では、それぞれの試験菌株において十分な復帰突然変異コロニー数が認められた。溶媒 (DMSO) 対照の復帰変異コロニー数は、全ての試験菌株で自然復帰コロニー数の範囲内であった。

結 論: 以上の結果から、本試験下では IPBC の変異原性は陰性と判定される。

表1-1. IPBCのS9 mix非存在下におけるネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験(1回目)
 復帰コロニー数/プレート 平均値±標準偏差

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	TA1535			TA100			TA1537			TA98			TA102		
		10	9±2	116	123±6	7	7±1	40	34±5	175	193±16					
IPBC	0	10	9±2	116	123±6	7	7±1	40	34±5	175	193±16					
		10		127		8		30		200						
		7		125		6		33		204						
	5	11	10±2	103	97±6	8	7±1	28	28±2	184	199±16					
		8		92		7		26		199						
		11		96		6		29		215						
	10	6	8±2	97	95±9	3	4±2	32	29±3	186	175±10					
		10		103		6		27		166						
		8		85		4		29		173						
	20	10	9±1	83	87±7	8	8±1	29	25±6	162	170±11					
		9		95		7		18		165						
		8		83		8		27		183						
10		8±2	83	82±11	6	6±1	36	37±1	149	156±6						
7			92		6		37		159							
8			70		7		38		161							
80	9	8±1	66	69**±3	5	7±2	24	25±2	143	140±3						
	8		71		8		28		137							
	8		71		9		24		139							
	3B	2±2	16B	21±5	2B	3±1	31	28±3	99	54**±39						
160	3B		22B		4B		26		36							
	0		25B		2B		27		28							
	652	668±22														
10	693															
	659															
			206													
0.2			246	229±21												
			236													
10					77	91±15	176	187±13								
					90		185									
					106		201									
50									347	844±28						
									315							
									370							

Na-azid : Sodium azide
 NF : Nitrofurantoin

4-NPDA : 4-Nitro-1,2-phenylene diamine
 Cumene : Cumene hydroperoxide

B : 背景の菌の生育の減少
 ** : bacteriotoxic effect

表-1-2. IPBCのS9 mix 非存在下におけるネズミチアプス菌を用いた復帰突然変異試験 (2回目)

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{P}$ -t)	復帰コロニー数/プレート 平均値 \pm 標準偏差															
		TA1535			TA100			TA1537			TA98			TA102			
IPBC	0	10	10 \pm 2	108	101 \pm 7	6	6 \pm 0	29	31 \pm 2	200	215 \pm 13	9	95	6	32	222	
		12		101		6		33		224		15	93	7	31	252	
		11	13 \pm 2	114	101 \pm 11	7	7 \pm 0	28	32 \pm 4	225		12	97	7	36	261	
	10	9	9 \pm 1	90	91 \pm 2	6	8 \pm 3	36	31 \pm 9	232	235 \pm 4	10	93	11	20	239	
		8		91		8		36		233		11	89	9	29	248	
		12	12 \pm 1	84	84 \pm 5	6	8 \pm 2	30	30 \pm 2	226		12	84	8	32	203	
	20	6		70		3B		25		179	191 \pm 13	5	61	2B	37	204	
		11	7 \pm 3	67	66** \pm 5	4B	3 \pm 1	21	28 \pm 8	189		4	58	B	29	177	
		10	6 \pm 3	70	66** \pm 7			24	27 \pm 3	144		4	71		28	141	
	80	B	--	B		0	0 \pm 0	6		8	154** \pm 20	160		0	14	20	
						0		13	11** \pm 4	32		20** \pm 12					
Na-azide	10	798	771 \pm 23								10	756					
		760															
NF	0.2			227	226 \pm 9						0.2						
				234													
				216													
4-NPDA	10					157	148 \pm 12	153	169 \pm 15		10						
						152		173									
						135		182									
Cumene	50									428 \pm 36	50						

Na-azid : Sodium azide
NF : Nitrofurantoin

4-NPDA : 4-Nitro-1,2-phenylene diamine
Cumene : Cumene hydroperoxide

B : 背景の菌の生育の減少
** : bacteriotoxic effect

表2-1. IPBC の S9 mix 存在下におけるネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (1 回目)

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	復帰コロニー数/プレート												平均値 \pm 標準偏差		
		TA1535			TA100			TA1537			TA98			TA102		
IPBC	0	13	153	149 \pm 6	9	10 \pm 2	43	209	46 \pm 5	209	222 \pm 12	209	227	227	231	
		10	142	12 \pm 2	12	44	44	227								
		13	152	8	52	52	231									
	5	10	137	142 \pm 6	9	7 \pm 2	33	147	42 \pm 11	147	209 \pm 55	147	249	249	232	
		12	149	7	54	54	249									
		10	140	6	39	39	232									
	10	9	135	135 \pm 1	5	6 \pm 2	45	232	43 \pm 3	232	240 \pm 17	232	229	229	259	
		8	135	5	45	45	229									
		11	134	9	40	40	259									
	20	6	118	116 \pm 7	6	6 \pm 3	32	246	36 \pm 4	246	243 \pm 8	246	234	234	250	
		11	108	3	37	37	234									
		14	122	9	39	39	250									
40	6	126	132 \pm 5	6	10 \pm 4	48	234	43 \pm 10	234	250 \pm 18	234	270	270	246		
	12	136	11	50	50	270										
	8	134	14	31	31	246										
80	10	106	107 \pm 8	7	9 \pm 3	52	253	38 \pm 12	253	243 \pm 17	253	223	223	252		
	10	115	12	33	33	223										
	8	99	8	30	30	252										
160	11	85	98 \pm 14	4	8 \pm 5	36	212	41 \pm 4	212	220 \pm 26	212	198	198	249		
	7	95	7	43	43	198										
	10	113	13	43	43	249										
2-AA	173	2150	2013 \pm 141	180	177 \pm 4	1847	753	1828 \pm 109	753	743 \pm 12	753	730	730	746		
	181	2022	178	1711	1711	730										
	201	1868	173	1927	1927	746										

2-AA : 2-Aminoanthracene

** : bacteriototoxic effect

表-2-2. IPBCのS9 mix存在下におけるネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験(2回目)

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	平均値 \pm 標準偏差																			
		TA1535			TA100			TA1537			TA98			TA102							
IPBC	0	7	133	121 \pm 11	9	10 \pm 3	41	37 \pm 4	290	293 \pm 3	7	10 \pm 2	138	121 \pm 11	9	10 \pm 3	41	37 \pm 4	290	293 \pm 3	
		11	118	110 \pm 9	14	8 \pm 3	33		50 \pm 9												294
		11	112		8		37														295
	5	13	104	123 \pm 13	12	8 \pm 3	45	40 \pm 4	300	317 \pm 14	13	12 \pm 5	104	110 \pm 9	12	8 \pm 3	45	50 \pm 9	300	317 \pm 14	
		7	107		13		8 \pm 3		61												255 \pm 14
		16	120		8				45												
	10	7	113	99 \pm 9	5	10 \pm 3	36	47 \pm 10	262	229 \pm 9	15	12 \pm 4	113	123 \pm 13	5	10 \pm 3	36	47 \pm 10	262	229 \pm 9	
		15	138		10		8 \pm 3		40												327 \pm 24
		13	117		8				43												
	20	12	103	124 \pm 13	8	8 \pm 3	56	53 \pm 6	220	295 \pm 16	12	12 \pm 3	103	99 \pm 9	8	10 \pm 3	56	53 \pm 6	220	295 \pm 16	
		15	105		13		2030 \pm 244														
		9	88		9				48												238
	40	14	122	131 \pm 7	12	10 \pm 4	39	36 \pm 5	354	566 \pm 15	14	10 \pm 3	122	124 \pm 13	12	11 \pm 3	39	40 \pm 3	354	566 \pm 15	
		8	112		14		2030 \pm 244														
		8	137		8				44												319
80	8	127	110 \pm 16	11	8 \pm 3	49	302	388	295 \pm 16	14	12 \pm 3	127	131 \pm 7	11	8 \pm 3	49	302	388	295 \pm 16		
	14	128		8		2030 \pm 244															
	14	139		6				60												310	
160	9	97	1884 \pm 144	15	280 \pm 32	40	2030 \pm 244	277	566 \pm 15	9	9 \pm 1	97	110 \pm 16	15	10 \pm 4	40	36 \pm 5	277	566 \pm 15		
	8	105		7		2030 \pm 244															
	9	128		9				37												307	
2-AA	222	2025	1884 \pm 144	313	280 \pm 32	1755	2030 \pm 244	572	566 \pm 15	185	198 \pm 26	2025	1884 \pm 144	278	280 \pm 32	2112	2030 \pm 244	572	566 \pm 15		
	172	1888		278		2030 \pm 244															
	172	1738		250				2222												549	

2-AA: 2-Aminanthracene

(2) 染色体異常誘発性試験 (添付資料ハ-10-2)

報告書名: ██████████ (IPBC 98.3%含有製剤) のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた in vitro 染色体異常誘発性試験 (2001 年)

試験施設: ██████████

検 体: バッチ番号 147-270300-1

方 法: IPBC 製剤の染色体異常誘発性試験を、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた in vitro 試験により代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で実施した。予め、検体の各種濃度及び条件下で詳細な用量設定試験を実施した細胞毒性の結果から、代謝活性化系 (S9 mix) の有無の条件下で、下表に示した用量を決定した。本試験では各濃度について 2 反復した。なお、溶媒には DMSO を用いた。

被験物質	濃度 (µg/mL)	処理時間 (時間)	回復時間 (時間)	S9 Mix の有無
溶媒対照	(DMSO)	4	14	無
IPBC	1			
	2			
	4			
陽性対照(MMC)	0.1	4	26	無
溶媒対照	(DMSO)			
IPBC	4			
溶媒対照	(DMSO)	18	0	無
IPBC	1			
	2			
	4			
陽性対照(MMC)	0.03	4	14	有
IPBC	12			
	16			
	20			
陽性対照 (CP)	2	4	26	有
溶媒対照	(DMSO)			
IPBC	20			

MMC: マイトマイシン C CP: シクロホスファミド

- 結 果：試験結果を表 1～6 に示す。チャイニーズハムスターV79 細胞を用い in vitro 染色体異常誘発性試験を実施した。その結果、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で S9 mix 非存在下の連続処理法(18 時間処理)の染色体異常細胞数において、統計学上 0.01%の危険率で有意差を認めた。他方、S9 mix 非存在下の 4 時間処理 14 時間回復後に倍数体を有する細胞の増加が観察されたが、追加試験の 4 時間処理 26 時間回復後では溶媒対照群との間に有意な差を認めなかった。同様に S9 mix 非存在下の連続処理法(18 時間処理)と S9 mix 存在下の全ての処理群においても溶媒対照群との間に倍数体を有する細胞の有意な増加を認めなかった。従って倍数体の観察においては IPBC 処理による有意な増加はないと考えられた。
- 結 論：以上の結果から、IPBC は、S9 mix 非存在下の連続処理法(18 時間処理)の高用量下において、染色体異常の増加する可能性が認められた。しかしながら S9 mix 存在下において染色体異常誘発性は、陰性であった。

表 1 分裂指数 (短時間処理法, S9 mix 非存在下)

処理-回復 時間 (h)	S9 mix	処理物質	処理用量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	観 察 細胞数	分裂中期 細胞数	相対分裂 指数(%)
4-4	-	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	108	100.0
		Preventol MP 100	1	2000	117	108.3
			2	2000	129	119.4
			4	2000	47	43.5 **
4-14	-	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	140	100.0
		Preventol MP 100	0.25	2000	143	102.1
			0.5	2000	170	121.4
			1	2000	151	107.9
			2	2000	75	53.6 **
			4	2000	114	81.4
		陽性対照 (MMC)	0.1	2000	204	145.7
4-26	-	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	174	100.0
		Preventol MP 100	1	2000	166	95.4
			2	2000	91	52.3 **
			4	2000	178	102.3

DMSO : ジメチルスルホキシド

MMC : マイトマイシン C

** : カイニ乗検定で、陰性対照群との比較において有意差が認められる ($p < 0.01$) .

表 2 分裂指数 (短時間処理法, S9 mix 存在下)

処理-回復 時間 (h)	S9 mix	処理物質	処理用量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	観 察 細胞数	分裂中期 細胞数	相対分裂 指数(%)
4-4	+	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	39	100.0
		Preventol MP 100	16	2000	40	102.6
			20	2000	43	110.3
			24	2000	19	48.7 **
4-14	+	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	139	100.0
		Preventol MP 100	8	2000	151	108.6
			12	2000	156	112.2
			16	2000	108	77.7 *
			20	2000	135	97.1
			24	2000	58	41.7 **
		陽性対照 (CP)	2	2000	85	61.2 **
4-26	+	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	145	100.0
		Preventol MP 100	16	2000	129	89.0
			20	2000	180	124.1
			24	2000	83	57.2 **

DMSO : ジメチルスルホキシド

CP : シクロホスファミド

* : カイ二乗検定で、陰性対照群との比較において有意差が認められる ($p < 0.05$) .

** : カイ二乗検定で、陰性対照群との比較において有意差が認められる ($p < 0.01$) .

表 3 分裂指数 (連続処理法, S9 mix 非存在下)

処理-回復 時間 (h)	S9 mix	処理物質	処理用量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	観 察 細胞数	分裂中期 細胞 数	相対分裂 指数(%)
8-0	-	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	142	100.0
		Preventol MP 100	2	2000	201	141.5
			4	2000	70	49.3 **
			6	2000	41	28.9 **
18-0	-	溶媒対照 (DMSO)	0	2000	101	100.0
		Preventol MP 100	0.5	2000	107	105.9
			1	2000	118	116.8
			2	2000	125	123.8
			4	2000	150	148.5
			6	2000	83	82.2
		陽性対照 (MMC)	0.03	2000	114	112.9

DMSO : ジメチルスルホキシド

MMC : マイトマイシン C

** : カイニ乗検定で, 陰性対照群との比較において有意差が認められる ($p < 0.01$) .

表4 染色体異常試験の結果 (短時間処理法, S9 mix非存在下)

被験物質の名称: Preventol MP 100 (IPBC)

処理・回復 時間(h)	S9 mix	被験物質用量 ($\mu\text{g/mL}$)	染色体異常細胞数(%)												染色体異常細胞数(%)			
			染色体型			染色体型交換			その他			ギャップ			細胞 生存率 (%)	観察細胞数	総異常細胞数(%)	
			切断	断片	欠失	染色体型交換 または染色体 型交換	複製型 (交換型 含む)	複製型 (交換型 含まない)	細粉化	+gap	-gap	染色体型	染色体型					
4-14	-	溶媒対照 (DMSO)	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1000	17
4-14	-	1	100	0	2	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	100.0	1000	11
4-14	-	2	100	0	2	0	0	5	1	0	0	0	6	3.0	0	100.0	2000	28 (1.4)
4-14	-	4	100	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	100.0	1000	20
4-14	-	1	100	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	100.0	1000	24
4-14	-	2	100	1	0	0	1	0	0	0	0	0	4	2.0	0	100.0	2000	44 (2.2)
4-14	-	4	100	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	100.0	1000	22
4-14	-	1	100	0	0	0	2	0	1	0	0	0	8	0	0	57.0	1000	21
4-14	-	2	100	0	0	0	9	0	1	0	0	0	11	5.5	0	100.0	2000	43 (2.2)
4-14	-	4	100	1	0	0	2	1	0	0	0	0	4	0	0	100.0	1000	34
4-14	-	1	100	0	0	0	6	0	2	0	0	0	7	0	0	56.3	1000	26
4-14	-	2	100	1	0	0	8	0	3	0	0	0	11	5.5	0	100.0	2000	60 (3.0)
4-14	-	4	100	8	0	0	9	3	1	0	0	0	36	0	0	100.0	1000	15
4-14	-	1	100	8	0	0	13	4	7	28	0	0	39	0	0	83.6	1000	30
4-14	-	2	100	16	0	0	22	7	8	61	1	0	77	38.5	**	100.0	2000	45 (2.3)
4-26	-	溶媒対照 (DMSO)	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	100.0	1000	22
4-26	-	1	100	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	100.0	1000	27
4-26	-	2	100	0	0	0	7	0	0	0	0	0	7	3.5	0	100.0	2000	49 (2.5)
4-26	-	4	100	0	0	0	3	0	0	1	0	0	5	0	0	38.0	1000	20
4-26	-	1	100	1	0	0	3	0	0	1	0	0	5	0	0	100.0	1000	18
4-26	-	2	100	1	0	0	6	0	0	2	0	0	10	5.0	0	100.0	2000	38 (1.9)

DMSO:ジメチルスルホキシド

MMC: マイトマイシンC

染色体異常の分類:

染色体型:姉妹染色分体の一方のみに異常が認められるもの。

染色体型:姉妹染色分体の両方の同じ箇所に異常が認められるもの。

切断:染色体上に切断が認められ、その断片が同一分裂中期像内に認められるもの。

断片:染色体断片が認められるが、その断片が同一分裂中期像内に認められないもの。

欠失:染色体上に切断が認められるが、その断片が同一分裂中期像内で交換型異常が生じているもの。

複製型:1つの分裂中期像内に、ギャップを含め5個以上の構造異常が認められるもの。(交換型異常を含むものと含まないもの2通りで集計。)

複製型:細胞毒性に起因して、崩壊したような形状の染色体が認められるもの。

細粉化:細胞毒性に起因して、崩壊したような形状の染色体が認められるもの。

+gap:ギャップのみを持つ細胞を含めて集計した総異常細胞数。

** : Fisherの直接確率検定で、溶媒対照群との比較において有意差が認められる(p<0.01)。

表5 染色体異常試験の結果 (短時間処理法, S9 mix存在下)

試験物質の名称: Preventol MP 100 (IPBC)

処刑・回復 時間(h)	S9 mix	試験物質用量 (µg/mL)	染色体構造異常細胞数(%)										染色体数		細胞 生存率 (%)	総異常細胞数(%)					
			染色体型					その他					ギャップ				観察細胞数	総異常細胞数(%)			
			切断	断片	欠失	切断	断片	欠失	複製型 (交換型 含む)	複製型 (交換型 含まない)	細胞化	+ gap	- gap	染色体分体型					染色体型		
4-14	+	溶解対照 (DMSO)	100	1	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	4	4	0	0	1000	15
4-14	+	12	100	1	0	0	1	4	1	4	1	0	0	1	0	8	8	0	0	1000	11
4-14	+	16	200	2	0	0	2	6	3	0	0	1	0	1	0	12	6.0	12	6.0	2000	26 (1.3)
4-14	+	20	100	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	1000	23
4-14	+	20	100	1	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	1000	30
4-14	+	20	200	1	0	0	1	0	5	2	0	0	0	0	0	9	4.5	8	4.0	2000	53 (2.7)
4-14	+	20	100	1	0	0	1	3	4	5	1	0	0	0	0	10	10	0	0	1000	17
4-14	+	20	100	0	0	0	1	0	6	2	0	0	0	0	0	9	9	0	0	1000	11
4-14	+	20	200	1	0	0	2	3	10	7	1	0	0	0	0	19	9.5	19	9.5	2000	28 (1.4)
4-14	+	20	100	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	4	4	0	0	1000	13
4-14	+	20	100	2	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0	1000	16
4-14	+	20	200	3	0	0	0	0	6	4	0	0	0	0	0	12	6.0	12	6.0	2000	29 (1.5)
4-14	+	20	100	20	1	0	20	1	6	31	2	0	0	0	0	56	55	0	0	1000	24
4-14	+	20	100	8	0	0	25	5	5	27	4	0	0	0	0	47	46	0	0	1000	12
4-14	+	20	200	28	1	0	45	6	11	58	6	0	0	0	0	103	51.5	101	50.5	2000	36 (1.8)
4-26	+	20	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1000	25
4-26	+	20	100	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1000	23
4-26	+	20	200	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	2	1.0	2000	48 (2.4)
4-26	+	20	100	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1000	26
4-26	+	20	100	1	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	1000	21
4-26	+	20	200	1	0	0	3	0	3	3	0	0	0	0	0	7	3.5	7	3.5	2000	47 (2.4)

DMSO:ジメチルスルホキシド

CP:シクロプロオスファミド

染色体異常の分類:

染色体型:姉妹染色分体の一方のみに異常が認められるもの。

染色体型:姉妹染色分体の両方の同じ箇所に異常が認められるもの。

切断:染色体上に切断が認められ、その断片が同一分裂中期像内に認められるもの。

断片:染色体断片が認められるが、その断片が生じた元の染色体が同一分裂中期像内で特定できないもの。

欠失:染色体上に切断が認められるが、その断片が同一分裂中期像内に認められないもの。

複製型:1つの分裂中期像内に、ギャップを含む5個以上の構造異常が認められるもの。(交換型異常を含むものと含まないもの2通りで集計。)

細胞化:細胞毒性に起因して、崩壊したような形核の染色体が認められるもの。

+ gap:ギャップのみを持つ細胞を除いて集計した総異常細胞数

** : Fisherの直接確率検定で、溶媒対照群との比較において有意差が認められる(p<0.01)。

表6 染色体異常試験の結果 (連続処理法, S9 mix非存在下)

被験物質の名称: Preventol MP 100 (PBPC)

処理回数 S9 mix 時間(h)	被験物質用量 (µg/mL)	染色体異常細胞数(%)						染色体異常細胞数(%)		細胞生存率(%)		染色体数異常細胞数(%)	
		染色体分体型			染色体体			+ gap	- gap	染色体分体型	染色体体	観察細胞数	総異常細胞数
		切断	断片	欠失	切断	断片	欠失						
18-0	溶媒対照 (DMSO)	100	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1000	11
		100	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1000	5
18-0	1	200	0	0	0	0	0	3	3 (1.5)	0	0	2000	16 (0.8)
		100	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1000	16
18-0	2	100	0	0	0	0	5	0	5	0	0	1000	7
		200	1	0	0	0	5	0	6 (3.0)	6 (3.0)	0	2000	23 (1.2)
18-0	4	100	0	0	0	0	4	1	6	5	0	1000	14
		100	0	0	0	1	2	2	4	4	0	1000	9
18-0	陽性対照 (MMC 0.03)	200	0	0	0	0	6	3	10 (5.0)*	9 (4.5)	0	2000	23 (1.2)
		100	0	0	0	1	3	4	7	7	0	1000	18
18-0	陽性対照 (MMC 0.03)	100	2	0	0	2	3	1	9	9	0	1000	9
		200	2	0	0	3	6	5	16 (8.0)**	16 (8.0)**	0	2000	27 (1.4)
18-0	陽性対照 (MMC 0.03)	100	10	0	0	3	7	12	31	30	0	1000	5
		100	7	0	0	10	5	14	32	31	0	1000	2
18-0	陽性対照 (MMC 0.03)	200	17	0	0	13	3	26	63 (31.5)**	61 (30.5)**	0	2000	7 (0.4)

DMSO:ジメチルスルホキシド

MMC:マイトマイシンC

染色体異常の種類:

染色体分体型:姉妹染色分体の一方のみに異常が認められるもの。

染色体体:姉妹染色分体の両方の同じ箇所異常が認められるもの。

切断:染色体分型上に切断が認められ、その断片が同一分裂中期像内に認められるもの。

断片:染色体断片が認められるが、その断片が同一分裂中期像内に認められないもの。

欠失:染色体断片が同一分裂中期像内に認められないもの。

染色体分型交換または染色体分型交換:染色体分型間または染色体体間で交換型異常が生じているもの。

複製型:1つの分裂中期像内に、ギャップを含め5個以上の構造異常が認められるもの。(交換型異常を含むものと含まないもの2通りで集計。)

細胞毒性:起因して、崩壊したような形状の染色体が認められるもの。

+ gap:ギャップのみを持つ細胞を含めて集計した総異常細胞数。 - gap:ギャップのみを持つ細胞を除いて集計した総異常細胞数。

** : Fisherの直接確率検定で、溶媒対照群との比較において有意差が認められる(p<0.05)。

* : Fisherの直接確率検定で、溶媒対照群との比較において有意差が認められる(p<0.01)。

(3) 小核試験 (添付資料ハ-10-3)

報告書名 : IPBC のマウスを用いた小核試験 (1984 年)

試験施設 : XXXXXXXXXX

被験物質 : IPBC (純度 99%、1984 年 4 月 17 日)

方 法 : CD[®]-1 マウス雌雄 (約 32~40 日齢、体重 : 雄 29~39 g、雌 22~30 g) を用いて IPBC の骨髓小核試験を実施した。予備試験は、雌雄各 2 例を用いて被験物質濃度 160、500、1600 及び 2500 mg/kg で実施した。2500 mg/kg の雄 1 例が死亡し、一般状態は用量依存的に悪化、体重減少の程度は高用量の 2 群でより大きかった。これらの結果から、本試験では 2000 mg/kg を最高濃度とし、以下 660 及び 200 mg/kg の 3 用量を設定した。溶媒 (トウモロコシ油) 対照群及び IPBC 200、660 及び 2000 mg/kg 投与群に雌雄各 15 例、陽性対照群 (Cyclophosphamide 40 mg/kg) として雌雄各 5 例を用いて行った。被験物質を強制経口投与後 30、48 及び 72 時間に雌雄各 5 例を屠殺し、大腿骨を採取した。陽性対照群は 48 時間後に屠殺し、大腿骨を採取した。それぞれの大腿骨から骨髓細胞を抽出し、スライドを作製した。固定後ギムザ染色して検鏡した。多染性赤血球 (PCE)、正染性赤血球 (NCE) 及び小核化した多染性赤血球 (MN PCE) をカウントし、NCE に対する PCE の割合と 1000PCE 中の MN PCE 数を求めた。

結 果 : 一般状態は用量依存的に悪化し、660 mg/kg 群で雄 2 例、2000 mg/kg 群で雄 7 例及び雌 2 例が死亡した。体重は対照群を含む全ての群で減少し、2000 mg/kg 群で特に顕著であった。

小核出現頻度の結果を次頁以降の表に示した。いずれの IPBC 投与群にも溶媒対照群との間に差は認められなかった。一方、陽性対照群の小核出現頻度は有意に増加した ($p = 0.0017$)。

各個体の PCE1000 個あたりの NCE 数も同じ表中に示した。PCE/NCE 比率 (雌雄の平均値) は IPBC の投与量が大きいく程、また処理時間が長いほど減少した。これは、骨髓細胞への毒性によると考えられ、投与した IPBC が骨髓細胞へ十分に作用したと考えられた。

結 論 : IPBC は、本試験条件下で変異原性を誘発しないと考えられる。

試験結果の表

薬物	用量 (mg/kg)	観察 時間 (時間)	各 個 体 の PCE 1000 個の細胞当り の NCE 数		1000 個の細胞当りの PCE/NCE 比率 (調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)	PCE 1000 個当りの小 核を有する PCE 数(調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)	
溶媒対照群	-	30	726	♂	1.69	1.0	
			327	♂			
			769	♂			
			766	♂			
			975	♂			
			859	♀			
			468	♀			
			410	♀			
			916	♀			
			505	♀			
IPBC	200	30	734	♂	2.00	0.7	
			422	♂			
			587	♂			
			328	♂			
			412	♂			
			435	♀			
			502	♀			
			797	♀			
			548	♀			
			579	♀			
	660		30	664	♂	1.82	1.1
				353	♂		
				287	♂		
				519	♂		
				657	♂		
				551	♀		
				608	♀		
				702	♀		
				874	♀		
				1,127	♀		
2000	30	533	♂	1.30	0.0		
		582	♂				
		758	♂				
		1,739	♂				
		1,609	♂				
		601	♀				
		561	♀				
		1,008	♀				
		-	♀				
883	♀						

- : 途中死亡

薬物	用量 (mg/kg)	観察 時間 (時間)	各 個 体 の PCE 1000 個の細胞当り の NCE 数		1000 個の細胞当りの PCE/NCE 比率 (調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)	PCE 1000 個当りの小 核を有する PCE 数 (調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)	
溶媒対照群	-	48	567	♂	1.23	2.6	
			946	♂			
			891	♂			
			468	♂			
			3,755	♂			
			786	♀			
			554	♀			
			816	♀			
			1,030	♀			
			1,456	♀			
Cyclophosphamide	40	48	443	♂	1.19	10.3	
			1,396	♂			
			960	♂			
			952	♂			
			688	♂			
			1,027	♀			
			988	♀			
			860	♀			
			1,131	♀			
			723	♀			
IPBC	200	48	934	♂	1.47	0.9	
			725	♂			
			460	♂			
			1,727	♂			
			595	♂			
			873	♀			
			307	♀			
			1,038	♀			
			851	♀			
	818		♀				
	660		48	1,312	♂	1.26	0.3
				590	♂		
				947	♂		
				1,287	♂		
				1,026	♂		
				657	♀		
				738	♀		
				1,421	♀		
578		♀					
497	♀						
2000	48	-	♂	0.83	0.3		
		1,313	♂				
		-	♂				
		-	♂				
		1,236	♂				
		1,029	♀				
		2,394	♀				
		1,167	♀				
		916	♀				
1,094	♀						

- : 途中死亡

薬物	用量 (mg/kg)	観察 時間 (時間)	各 個 体 の PCE 1000 個の細胞当り の NCE 数		1000個の細胞当りの PCE/NCE 比率 (調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)	PCE 1000 個当りの小 核を有する PCE 数(調 査対象とした生存し ている雌雄の平均)
溶媒対照群	-	72	967	♂	1.63	0.3
			269	♂		
			696	♂		
			415	♂		
			1,731	♂		
			857	♀		
			1,905	♀		
			890	♀		
			464	♀		
			474	♀		
IPBC	200	72	271	♂	2.14	0.8
			1,034	♂		
			490	♂		
			964	♂		
			547	♂		
			543	♀		
			220	♀		
			445	♀		
			671	♀		
			596	♀		
	660	72	-	♂	1.56	1.5
			1,466	♂		
			739	♂		
			-	♂		
			610	♂		
			365	♀		
			943	♀		
			648	♀		
			479	♀		
			716	♀		
2000	72	1,397	♂	0.58	0.0	
		-	♂			
		-	♂			
		-	♂			
		-	♂			
		1,641	♀			
		1,940	♀			
		-	♀			
		1,793	♀			
		2,084	♀			

- : 途中死亡

(4) ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (添付資料ハ-10-4)

報告書名 : IPBC のラット肝の初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (1988 年)

試験施設 : XXXXXXXXXX

被験物質 : IPBC 原体 (1986 年 5 月 9 日受領品)

方法 : Fisher 344 系若齢ラットの雄から肝臓を摘出し、Williams ら (1982 年) の方法に従って肝細胞の初代培養を行い、試験に供試する細胞懸濁液を調製した。適度に希釈した細胞懸濁液を用いて、DMSO に溶解した IPBC の肝細胞/DNA 修復について試験した。試験濃度は毒性を発現する範囲まで広げた 3~13.5 µg/mL の 8 段階とした。陽性対照及び溶媒対照についても並行して試験した。トリチウム標識したチミジンの存在下 IPBC と共に 18~20 時間培養後、オートラジオグラフィーにより細胞に取り込まれた銀粒子を計数して、IPBC の不定期 DNA (修復) 合成の誘導能を調べた。試験は 2 連で実施した。

結果 : 下表 (数値は 2 連の試験結果の平均または範囲) に示すように、毒性を表す濃度まで広げた試験範囲においても IPBC は、不定期 DNA 合成の誘導能は認められなかった。

薬物	濃度 (µg/mL)	計数した細胞数	核当りの正味の平均粒子数	6 個以上の正味の粒子を有する核の%	20 個以上の正味の粒子を有する核の%
DMSO (溶媒)	10	150	-1.02~-0.20	1.0	0
				1.0	0
Michler's ケトン (陽性対照)	4	150	13.78	94.67	11.67
	8		17.47	100	32.00
	16		19.93	100	53.67
IPBC	3	150	-0.58~-0.21	1.0	0
	4.5		-1.11~-0.2	1.34	0
	6		-0.81~-0.45	0	0
	7.5		-0.32~-0.14	0.67	0
	9		-0.46~-0.50	0	0
	10.5		-1.22~-0.61	0.34	0
	12		-0.40~-0.14	0.34	0
	13.5*		~-0.59	~0	~0

* : 2 連共に毒性発現のために計数する核の個数が不足

(5) IPBC の遺伝毒性について

(1)～(4)の試験の結果、IPBC の遺伝毒性について次のように判断される。

- 1) 復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験の in vitro 試験では変異原性を認められなかった。
- 2) マウスを用いた in vivo 小核試験において小核誘発性が認められなかった。
- 3) 染色体異常試験において、代謝活性系非存在下では対照群との有意差が認められたが、代謝活性系存在下では有意差が認められなかった。
- 4) ラットを用いた 104 週のがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

以上の結果から総合的に判断し、本剤の遺伝毒性に問題はないと判断した。

11. ヒトパッチ

(1) 原体 IPBC 0.2%及び 0.02%を用いたヒトパッチテスト (添付資料ハ-11-1)

報告書名：化粧品原料のヒト皮膚に対するパッチテスト

試験施設： XXXXXXXXXX

試験期間：2003年6月30日～2003年7月2日

方 法：年齢 19 歳から 52 歳までの男性 27 名、女性 18 名、計 45 名に、日本薬局方オリーブ油（基剤）、0.2%IPBC 配合局方オリーブ油溶液、0.02%IPBC 配合局方オリーブ油溶液及び精製水を 24 時間閉塞貼付し、ヒト皮膚に対する刺激性を調べた。パッチ用絆創膏にはフィンチャンバーを用いそれぞれの試料を 0.01 g 被験者の上腕内側に貼付し、24 時間後に絆創膏を除去し、除去 1 時間後及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。判定の基準は本邦基準に従った。

結 果：被験者 45 名について行ったパッチテストの結果、絆創膏除去 1 時間後及び 24 時間後の皮膚反応は全て陰性で、異常は認められなかった。

結 論：健常人によるパッチテストの結果、日本薬局方オリーブ油（基剤）、0.2%IPBC 配合局方オリーブ油溶液、0.02%IPBC 配合局方オリーブ油溶液は、刺激反応を惹起する可能性が少ないものと考えられる。

(2) 0.02%IPBC を配合したアイライナーによるヒトパッチテスト (添付資料ハ-11-2)

報告書名：化粧品のヒト皮膚に対するパッチテスト

試験施設： XXXXXXXXXX

試験期間：2003年6月30日～2003年7月2日

方 法：年齢 19 歳から 52 歳までの男性 27 名、女性 18 名、計 45 名に、ロンザ・アイライナー（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・アイライナー^(*)を 24 時間閉塞貼付し、ヒト皮膚に対する刺激性を調べた。パッチ用絆創膏にはフィンチャンバーを用いそれぞれの試料を 0.01 g 被験者の上腕内側に貼付し、24 時間後に絆創膏を除去し、除去 1 時間後及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。
判定の基準は本邦基準に従った。

結 果：被験者 45 名について行ったパッチテストの結果、絆創膏除去 1 時間後及び 24 時間後の皮膚反応は全て陰性で、異常は認められなかった。

結 論：健常人によるパッチテストの結果、ロンザ・アイライナー（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・アイライナーは、刺激反応を惹起する可能性の少ない製品と考えられる。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及び眼刺激性試験に用いられたものと同一試料である。

(3) 0.02%IPBC を配合したクリームによるヒトパッチテスト (添付資料ハ-11-3)

報告書名：化粧品のヒト皮膚に対するパッチテスト

試験施設： XXXXXXXXXX

試験期間：2003年6月30日～2003年7月2日

方 法：年齢 19 歳から 52 歳までの男性 27 名、女性 18 名、計 45 名に、ロンザ・クリーム（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・クリーム^(*)を 24 時間閉塞貼付し、ヒト皮膚に対する刺激性を調べた。パッチ用絆創膏にはフィンチャンバーを用いそれぞれの試料を 0.01 g 被験者の上腕内側に貼付し、24 時間後に絆創膏を除去し、除去 1 時間後及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。
判定の基準は本邦基準に従った。

結 果：被験者 45 名について行ったパッチテストの結果、絆創膏除去 1 時間後及び 24 時間後の皮膚反応は全て陰性で、異常は認められなかった。

結 論：健常人によるパッチテストの結果、ロンザ・クリーム（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・クリームは、刺激反応を惹起する可能性の少ない製品と考えられる。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及び眼刺激性試験に用いられたものと同一試料である。

(4) 0.02%IPBC を配合したシャンプーによるヒトパッチテスト (添付資料ハ-11-4)

報告書名：化粧品のヒト皮膚に対するパッチテスト

試験施設： XXXXXXXXXX

試験期間：2003年6月30日～2003年7月2日

方 法：年齢 19 歳から 52 歳までの男性 27 名、女性 18 名、計 45 名に、ロンザ・シャンプー（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・シャンプー^(*)の 1%精製水希釈液を 24 時間閉塞貼付し、ヒト皮膚に対する刺激性を調べた。パッチ用絆創膏にはフィンチャンパーを用いそれぞれの試料を 0.01 g 被験者の上腕内側に貼付し、24 時間後に絆創膏を除去し、除去 1 時間後及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。
判定の基準は本邦基準に従った。

結 果：被験者 45 名について行ったパッチテストの結果、絆創膏除去 1 時間後及び 24 時間後の皮膚反応は全て陰性で、異常は認められなかった。

結 論：健常人によるパッチテストの結果、ロンザ・シャンプー（基剤）及び 0.02%IPBC 配合ロンザ・シャンプーは、刺激反応を惹起する可能性の少ない製品と考えられる。

* 本試験に用いられた試料は、有用性及び眼刺激性試験に用いられたものと同一試料である。

12. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・分布・代謝・排泄 (添付資料ハ-12-1)

報告書名：ラットにおける ¹⁴C 標識 IPBC の代謝 (1995 年)

試験施設： 

供試標識化合物：

化学構造：

*: 標識位置

化学名： 3-ヨード 2-[2-¹⁴C]プロピニル-N-[1-¹⁴C]-ブチルカルバマート

略称： ¹⁴C-IPBC

比放射能： 26 μCi/μ モル

放射化学的純度： 99.0% (HPLC による)

標識位置の選定理由：代謝により-NHCO-結合が切断されると予想されたので、その両側に位置する炭素をそれぞれ標識した。

供試動物：CrI:CD[®]BR ラット雌雄 1群雌雄各5または9例

雄；4.5~6週令、体重73~164g、雌；6~8週令、体重128~190g

試験方法：

投与：¹⁴C-IPBC を非標識 IPBC と混合して希釈し、0.5%w/w カルボキシメチルセルロース (CMC) に溶解して投与液を調製した。低用量は 20 mg/kg、高用量は 125 mg/kg を目標とし、ラットの体重 kg 当り 4 及び 8 mL の投薬量を目標にしてディスポーザルシリンジにより強制経口投与した。

用量の設定理由：単回投与毒性試験 (添付資料ハ-1-1) の低用量群の臨床所見を参考にして当該試験の高用量を設定した。低用量は、臨床所見を示さない用量を意図し、高用量の 1/6 の濃度を設定した。

投与群及びその試験構成：

下表に示した構成により各試験を実施した。

目標用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時期
高用量 125 mg/kg	単回 経口	雌雄 各 5 例	吸収排泄、呼気、 代謝物解析	揮発性有機化合物、CO ₂ 、尿及び糞： 14 日間 24 時間毎 血液及びカーカス#：14 日目
低用量 20 mg/kg	反復* 経口	雌雄 各 5 例	吸収排泄、呼気、 代謝物解析	揮発性有機化合物、CO ₂ 、尿及び糞： 14 日間 24 時間毎 血液及びカーカス：14 日目
高用量 125 mg/kg	単回 経口	雌雄 各 9 例	排泄、 組織内分布、 代謝物解析	尿、糞及び各組織：2、4 及び 120 時間後
低用量 20 mg/kg	単回 経口	雌雄 各 9 例	排泄、 組織内分布、 代謝物解析	尿、糞及び各組織：2、4 及び 120 時間後

* 非標識品を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に希釈した標識品を 1 回投与

器官を取り除いた残りの屍体

動物の飼育：標識化合物投与後はNalgene製代謝ケージに収容し、温度19～25℃、相対湿度50±20%に保った室内で飼育した。餌料及び水は自由摂取とした。揮発性有機化合物及びCO₂を捕集する場合には、専用のガラス製代謝ケージに動物を収容した。

試料の採取：揮発性有機化合物は活性炭に、CO₂はエタノールアミン/エトキシエタノール（1：1）に捕集した。尿、糞及び動物組織は所定時間に常法により採取した。

放射能の測定：尿試料はそのままシンチレーションカクテルと混合して液体シンチレーションカウンターにより測定した。糞試料は均質化後、オキシダイザーを用いて燃焼して測定した。動物の組織は均質化後、燃焼して測定した。残りのカーカスはドライアイスと共に粉碎し、その一部を燃焼して測定した。

抽出性放射能残留の分析：各試料からの抽出性放射能については、TLC及び/または放射能検出のHPLCを用いて各代謝物を分離し、放射能を測定した。

尿中の代謝物の分離・精製・定量：以下の図1に一般的な分離方法を示した。クロマトグラフィー的な分離は、シリカゲル円形分取TLC、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び分取HPLCを用いて行った。

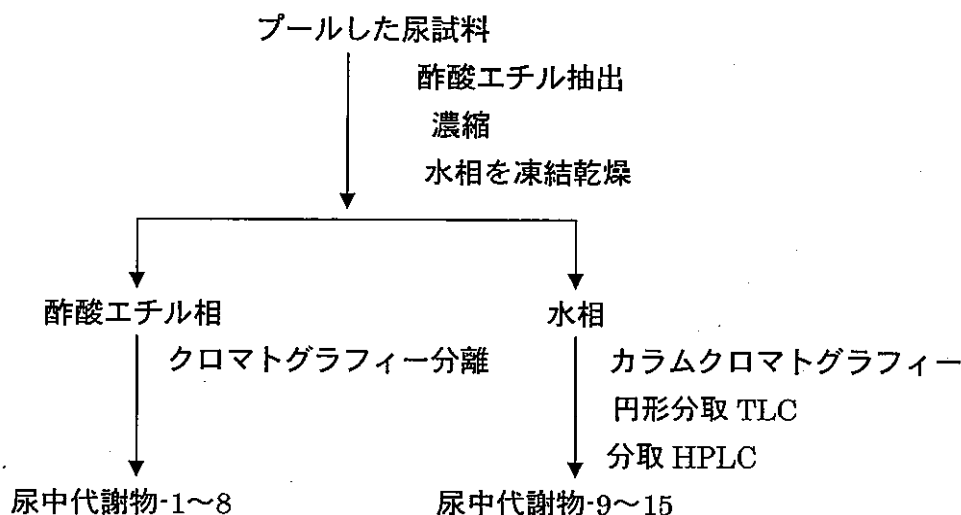


図1 尿試料の代謝物フラクションへの分別

糞中の代謝物の分離・精製・定量：図 2 に一般的な分離方法を示した。最終的な精製は円形分取 TLC によった。

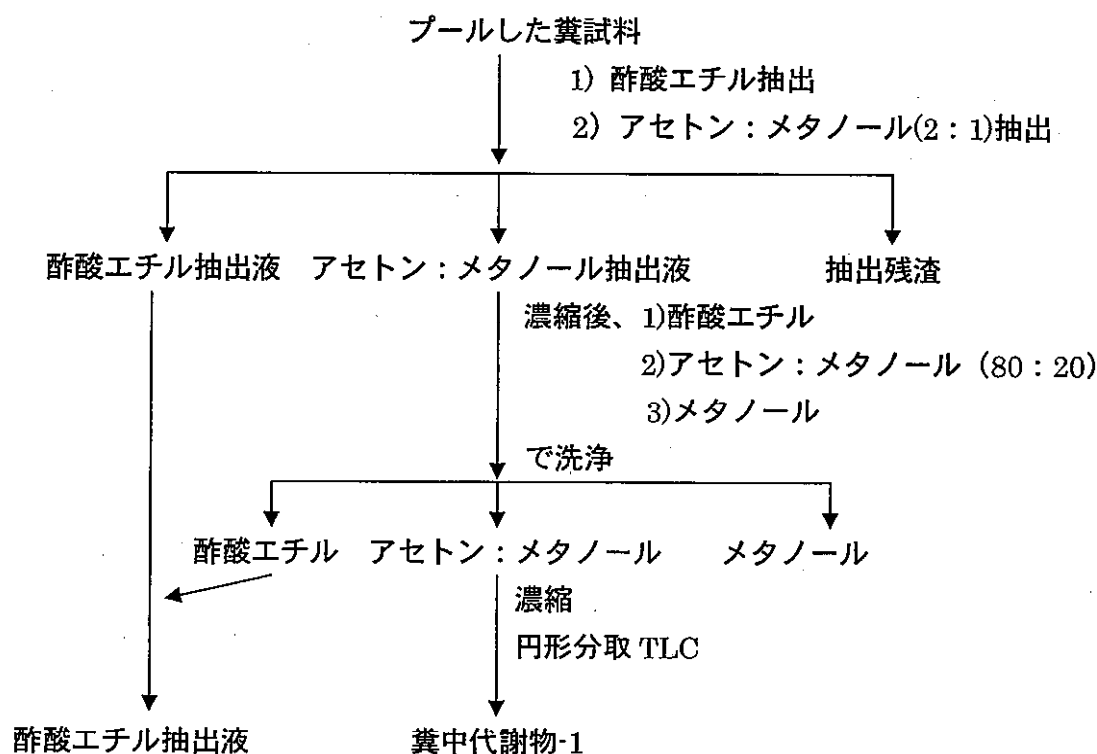


図 2 糞試料の代謝物フラクションへの分別

尿中代謝物の定性：尿中に多く含まれる代謝物の定性は、NMR、LC-MS 及び GC-MS 等を用いて実施した。また、必要により下記の処理も加えて解析を行った。加水分解、メチル化、アシル化、ブチル化、フェナシル化及びグルクロニダーゼ及びスルファターゼ酵素処理。

非抽出性残留の各種処理：乾燥した抽出残渣をプロテアーゼ処理及び 6 M 塩酸処理を行った後、可溶化部分及び残渣中の総放射能を測定した。

結果：

吸収・排泄

高用量 (104 mg/kg) 単回及び低用量 (20.4 mg/kg) 反復群における投与量に対する糞及び尿への排泄の累積値 (%) を下記の表 1 に示した。両群共に主要排泄ルートは尿中で、14 日間で雌雄共に投与量の各群の雌雄毎の数値を見ると約 57~71% が排泄された。一方、糞中への排泄量は少なく、14 日間で両群の雌雄共に投与量の約 4~7% が排泄されたに過ぎなかった。その排泄パターンは両群、両性間で近似しており、投与された放射能の総平均 67% は 2 日以内に排泄された。表 1 及び 8 の高用量 (104 mg) が目標とする値よりも低かったが、これは次の理由によるものであった。

- ① この群に使用された動物の体重が他の投与群に比べバラつきが大きかった。
- ② 動物の体重のバラつきが大きく、強制経口投与の検体投薬量の微調整がうまく機能しなかったことによる。他の投与群では、動物の体重のバラつきも小さく投薬量の調整もスムーズに行き、目標値に近似した投与量を投与することが出来ている。

表1 各投与群における放射能の排泄

[単位：投与量に対する%、±は標準偏差]

投与群		高用量 (104 mg/kg) 単回				低用量 (20.4 mg/kg) 反復			
分析対象		糞		尿		糞		尿	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終投与後 の日数	1	2.79 ±0.830	0.59 ±0.429	48.2 ±8.23	36.8 ±4.97	3.15 ±1.831	2.57 ±0.669	61.1 ±3.96	52.2 ±2.37
	2	6.30 ±0.673	4.28 ±1.089	67.7 ±4.40	63.1 ±5.85	4.27 ±1.976	3.73 ±0.606	63.0 ±4.10	54.7 ±2.43
	3	6.83 ±0.748	4.93 ±1.093	69.2 ±4.34	65.3 ±5.90	4.57 ±1.825	4.07 ±0.730	63.6 ±4.27	55.9 ±2.25
	4	7.02 ±0.756	5.08 ±1.102	69.7 ±4.26	66.1 ±5.88	4.64 ±1.876	4.18 ±0.741	64.0 ±4.32	56.4 ±2.16
	5	7.13 ±0.745	5.16 ±1.107	70.1 ±4.18	66.5 ±5.86	4.86 ±1.598	4.24 ±0.738	64.3 ±4.39	56.7 ±2.13
	6	7.19 ±0.742	5.21 ±1.112	70.3 ±4.13	66.8 ±5.83	4.97 ±1.487	4.30 ±0.733	64.4 ±4.48	56.9 ±2.13
	7	7.24 ±0.750	5.25 ±1.119	70.4 ±4.10	67.0 ±5.79	5.02 ±1.479	4.33 ±0.734	64.5 ±4.52	57.1 ±2.14
	8	7.29 ±0.749	5.28 ±1.120	70.6 ±4.08	67.1 ±5.83	5.06 ±1.480	4.36 ±0.735	64.6 ±4.55	57.2 ±2.15
	9	7.32 ±0.752	5.30 ±1.120	70.6 ±4.08	67.1 ±5.84	5.09 ±1.483	4.37 ±0.741	64.6 ±4.55	57.2 ±2.15
	10	7.36 ±0.753	5.32 ±1.125	70.6 ±4.08	67.2 ±5.84	5.11 ±1.485	4.39 ±0.738	64.7 ±4.56	57.3 ±2.16
	11	7.39 ±0.758	5.32 ±1.128	70.7 ±4.08	67.2 ±5.84	5.14 ±1.491	4.39 ±0.743	64.7 ±4.56	57.3 ±2.16
	12	7.41 ±0.758	5.33 ±1.131	70.7 ±4.08	67.2 ±5.85	5.18 ±1.483	4.40 ±0.748	64.7 ±4.56	57.3 ±2.17
	13	7.43 ±0.761	5.33 ±1.136	70.7 ±4.08	67.2 ±5.85	5.20 ±1.483	4.40 ±0.753	64.8 ±4.57	57.3 ±2.16
	14	7.44 ±0.766	5.34 ±1.141	70.7 ±4.08	67.2 ±5.85	5.22 ±1.482	4.40 ±0.756	64.8 ±4.57	57.3 ±2.16
糞尿合計量		78.13	72.53			70.0	61.70		

高用量 (121 mg/kg) 単回及び低用量 (19.1 mg/kg) 単回投与群における投与量に対する糞及び尿への投与後の採取期間別の排泄量 (%) を下記の表 2 に示した。両群共に主要排泄ルートは尿中で、5 日間で雌雄共に投与量の約 51~66% が排泄された。その排泄パターンは両群、両性間で近似しており、投与された放射能は 2 日以内にその大部分が排泄された。一方、糞中への排泄量は少なく、5 日間で両群の雌雄共に投与量の約 5~7% が排泄されたに過ぎなかった。従って、両群雌雄共に総排泄量は 5 日間で投与量の約 58~71% となった。

表 2 各投与群における放射能の排泄

[単位：投与量に対する%、±は標準偏差]

投与群		高用量 (121 mg/kg) 単回				低用量 (19.1 mg/kg) 単回			
分析対象		雄		雌		雄		雌	
性別		糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
採取期間 (日)	0~1	4.88 ±0.615	49.1 ±6.04	2.26 ±2.140	46.7 ±6.33	6.19 ±0.798	49.4 ±19.38	4.92 ±0.414	62.7 ±2.07
	1~2	1.12 ±0.399	2.72 ±1.348	2.57 ±0.692	6.65 ±1.883	0.41 ±0.010	0.99 ±0.123	0.54 ±0.375	1.66±0.8 32
	2~3	0.14 ±0.036	0.43 ±0.040	0.37 ±0.254	0.97 ±0.330	0.13 ±0.023	0.38 ±0.093	0.13 ±0.021	0.57 ±0.279
	3~4	0.07 ±0.012	0.30 ±0.163	0.07 ±0.006	0.40 ±0.135	0.08 ±0.040	0.29 ±0.163	0.08 ±0.021	0.35 ±0.143
	4~5	0.04 ±0.000	0.16 ±0.042	0.05 ±0.010	0.28 ±0.116	0.05 ±0.012	0.13 ±0.025	0.04 ±0.010	0.23 ±0.070
合計		6.25 ±0.179	52.7 ±6.74	5.33 ±1.276	55.0 ±7.33	6.86 ±0.835	51.2 ±19.14	5.71 ±0.307	65.5 ±1.10
総排泄量		59.0±6.63		60.3±8.15		58.1±18.68		71.2±1.36	

物質収支

次頁の表 3 に、投与した放射能の物質収支を示した。¹⁴CO₂としての放射能はその大部分が最初の 1 日間に発生した。低用量反復投与の雌の値が低くなっているが、これは主要経路である尿中の検出量が少なかったことに起因している。おそらく、主要排泄ルートである尿の採取 (ケージウォッシュを含む) や二酸化炭素の採取に問題があったのではないかと考えられ、低用量単回投与の雌 (表 2) では 4 群中最も高い排泄量を示していることから性差による排泄の差ではないと考えられる。

表 3 各投与群における放射能の物質収支

[単位：投与量に対する%、±は標準偏差]

マトリックス	高用量 (104 mg/kg) 単回		低用量 (20.4 mg/kg) 反復	
	雄	雌	雄	雌
血液	0.08±0.009	0.06±0.019	0.07±0.007	0.08±0.005
カーカス (器官を取り除いた残りの屍体)	2.96±0.417	1.48±0.183	2.31±0.290	1.28±0.114
ケージ付着分	0.56±0.390	0.94±0.456	0.93±0.870	0.39±0.279
CO ₂	24.0±1.68	22.8±2.50	22.7±1.35	18.3±1.41
揮発性有機化合物	0.16±0.023	0.15±0.029	0.05±0.018	0.09±0.022
糞	7.44±0.766	5.34±1.141	5.22±1.482	4.40±0.756
尿	70.7±4.08	67.2±5.85	64.8±4.57	57.3±2.16
合計	106±6.1	98.1±9.23	96.1±4.87	81.9±3.86

組織中の残留

投与後 2、4 及び 120 時間に各投与群の動物の組織中に残留している放射能を測定して、その分布を経時的に調べた結果を次頁以下の表 4、5 (投与量に対する%で表示) 及び表 6、7 (未変化体相当濃度で表示) に示した。いずれの投与群においても、カーカス (器官を取り除いた残りの屍体) を除いては脂肪、腎臓、肝臓及び皮膚に濃度が高く、低用量群の雌では眼球及び肺でも濃度が高かった。投与 5 日後のカーカスを含む組織中に残存していた放射能は、両群両性を通じて投与量の約 5.3%未満に過ぎなかった (カーカスを除くと 0.9%未満)。

なお、カーカスの貯蓄率が高いが、これは当該物質の主要代謝経路が尿中代謝物-9 の様な水溶性の物質に代謝されるため、組織液中に存在することに起因すると考えられる。通常は摘出して放射能を測定する“消化管及びその内容物”が、この試験ではカーカス中に含まれているために値が大きくなっていると考えられる。

以上の結果、放射能の吸収、分布及び排泄において性及び投与量による差は認められなかった。

表 4 高用量 (121 mg/kg) 単回投与群における放射能の経時的組織内濃度

[単位：投与量に対する%、±は標準偏差]

組織	雄			雌		
	2 時間	4 時間	120 時間	2 時間	4 時間	120 時間
血液	0.62 ±0.240	0.59 ±0.189	0.09 ±0.040	0.27 ±0.095	0.73 ±0.160	0.09 ±0.006
骨 (大腿骨)	0.02 ±0.006	0.02 ±0.006	< 0.01 (-)	0.02 ±0.015	0.03 ±0.006	< 0.01 (-)
骨髓 (大腿骨)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)
脳	0.13 ±0.045	0.10 ±0.045	< 0.01 (-)	0.07 ±0.026	0.13 ±0.025	0.01 ±0.000
カーカス (器官を取り除いた残りの屍体)	69.4 ±13.10	75.0 ±11.22	3.25 ±1.071	66.4 ±12.45	74.8 ±7.84	4.65 ±1.568
眼球	0.01 ±0.012	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	0.02 ±0.000	< 0.01 (-)
脂肪	0.13 ±0.080	0.10 ±0.098	0.04 ±0.015	0.10 ±0.068	0.24 ±0.096	0.03 ±0.010
心臓	0.06 ±0.010	0.05 ±0.021	< 0.01 (-)	0.04 ±0.000	0.06 ±0.015	< 0.01 (-)
腎臓	0.42 ±0.056	0.38 ±0.096	0.04 ±0.006	0.27 ±0.064	0.44 ±0.150	0.06 ±0.006
肝臓	1.43 ±0.197	1.24 ±0.378	0.47 ±0.069	0.76 ±0.061	1.30 ±0.231	0.37 ±0.031
肺	0.07 ±0.006	0.06 ±0.017	0.01 ±0.000	0.07 ±0.017	0.09 ±0.015	0.01 ±0.006
筋肉 (大腿部)	0.10 ±0.017	0.11 ±0.071	< 0.01 (-)	0.06 ±0.006	0.09 ±0.031	< 0.01 (-)
皮膚 (背面、刈毛後)	0.18 ±0.038	0.11 ±0.057	0.04 ±0.006	0.10 ±0.025	0.13 ±0.044	0.04 ±0.006
脾臓	0.06 ±0.012	0.04 ±0.015	< 0.01 (-)	0.03 ±0.006	0.04 ±0.006	< 0.01 (-)
精巣	0.19 ±0.030	0.15 ±0.056	0.02 ±0.006	-	-	-
卵巣	-	-	-	< 0.01 (-)	0.01 ±0.010	< 0.01 (-)
子宮	-	-	-	0.01 ±0.012	0.04 ±0.015	< 0.01 (-)
甲状腺	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)
合計	72.8 ±13.13	78.0 ±12.15	3.97 ±1.081	68.2 ±12.34	78.1 ±7.40	5.27 ±1.559

表5 低用量 (19.1 mg/kg) 単回投与群における放射能の経時的組織内濃度

[単位：投与量に対する%、±は標準偏差]

組織	雄			雌		
	2時間	4時間	120時間	2時間	4時間	120時間
血液	1.46 ±0.809	1.34 ±0.531	0.13 ±0.006	1.38 ±0.175	1.08 ±0.599	0.12 ±0.025
骨 (大腿骨)	0.06 ±0.010	0.05 ±0.012	< 0.01 (-)	0.06 ±0.006	0.06 ±0.012	< 0.01 (-)
骨髓 (大腿骨)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)
脳	0.31 ±0.071	0.20 ±0.095	0.02 ±0.006	0.29 ±0.042	0.26 ±0.087	0.01 ±0.006
カーカス (器官を取り除いた残りの屍体)	54.5 ±1.41	39.2 ±4.31	3.30 ±0.781	62.4 ±5.65	50.2 ±8.72	2.59 ±0.391
眼球	0.04 ±0.006	0.02 ±0.012	< 0.01 (-)	0.05 ±0.015	0.04 ±0.010	< 0.01 (-)
脂肪	0.10 ±0.026	0.05 ±0.021	0.04 ±0.012	0.21 ±0.118	0.15 ±0.061	0.02 ±0.000
心臓	0.12 ±0.042	0.09 ±0.036	< 0.01 (-)	0.16 ±0.036	0.10 ±0.020	< 0.01 (-)
腎臓	1.45 ±0.060	1.33 ±0.559	0.06 ±0.010	1.33 ±0.076	1.14 ±0.175	0.06 ±0.006
肝臓	4.36 ±0.520	3.09 ±0.364	0.48 ±0.012	3.07 ±0.432	2.95 ±0.148	0.44 ±0.092
肺	0.24 ±0.021	0.18 ±0.020	0.02 ±0.006	0.25 ±0.045	0.22 ±0.006	0.02 ±0.000
筋肉 (大腿部)	0.19 ±0.065	0.16 ±0.061	< 0.01 (-)	0.32 ±0.105	0.24 ±0.045	< 0.01 (-)
皮膚 (背面、刈毛後)	0.41 ±0.057	0.37 ±0.066	0.04 ±0.006	0.43 ±0.176	0.37 ±0.147	0.04 ±0.012
脾臓	0.12 ±0.010	0.11 ±0.038	< 0.01 (-)	0.11 ±0.035	0.09 ±0.006	< 0.01 (-)
精巣	0.49 ±0.045	0.35 ±0.029	0.03 ±0.000	-	-	-
卵巣	-	-	-	0.03 ±0.010	0.02 ±0.006	< 0.01 (-)
子宮	-	-	-	0.11 ±0.026	0.07 ±0.006	< 0.01 (-)
甲状腺	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)	< 0.01 (-)
合計	63.9 ±2.32	46.5 ±5.77	4.12 ±0.809	70.2 ±5.57	57.0 ±9.24	3.31 ±0.450

表6 高用量 (121 mg/kg) 単回投与群における放射能の経時的組織内濃度

[単位: 未変化体相当 µg/g、±は標準偏差]

組織	雄			雌		
	2時間	4時間	120時間	2時間	4時間	120時間
血液	22.3 ±3.64	18.0 ±6.32	2.52 ±0.420	14.9 ±0.53	24.6 ±4.76	3.14 ±0.343
骨 (大腿骨)	12.8 ±2.05	10.4 ±3.06	2.08 ±0.432	10.8 ±5.57	10.7 ±1.62	1.88 ±0.085
骨髓 (大腿骨)	21.5 ±3.19	18.2 ±5.70	1.81 ±0.280	13.3 ±1.52	23.6 ±3.22	—
脳	17.4 ±3.31	13.0 ±5.05	1.40 ±0.177	10.7 ±0.80	18.6 ±3.51	1.57 ±0.166
カーカス (器官を取り除いた残りの屍体)	101 ±17.1	113 ±19.1	3.35 ±1.134	94.7 ±15.81	107 ±13.6	5.51 ±1.830
眼球	14.6 ±5.00	10.7 ±0.89	0.805 ±0.4160	9.76 ±3.811	16.2 ±1.73	1.00 ±0.072
脂肪	42.0 ±19.88	27.8 ±26.91	8.54 ±2.290	21.2 ±8.27	58.7 ±16.94	3.78 ±0.579
心臓	21.2 ±3.16	16.0 ±6.14	1.64 ±0.878	13.7 ±0.68	21.8 ±5.15	2.14 ±0.251
腎臓	52.7 ±7.03	49.2 ±13.60	4.78 ±0.588	40.4 ±6.49	68.1 ±18.07	7.45 ±1.267
肝臓	49.0 ±7.10	44.0 ±13.48	8.18 ±0.719	29.5 ±1.33	48.5 ±9.79	8.05 ±0.361
肺	19.8 ±2.65	16.0 ±4.55	2.64 ±0.260	16.5 ±4.00	21.6 ±3.88	3.60 ±0.266
筋肉 (大腿部)	18.3 ±3.45	13.4 ±5.38	1.73 ±0.331	12.8 ±3.06	18.1 ±4.11	1.38 ±0.147
皮膚 (背面、刈毛後)	22.2 ±4.02	17.4 ±6.84	4.53 ±0.434	12.9 ±0.08	21.3 ±5.64	4.15 ±0.177
脾臓	19.9 ±2.91	16.2 ±4.92	2.32 ±0.269	15.3 ±0.98	22.2 ±5.60	3.28 ±0.529
精巣	18.9 ±3.20	14.7 ±4.59	1.92 ±0.236	—	—	—
卵巣	—	—	—	15.5 ±0.60	28.9 ±8.58	3.44 ±0.157
子宮	—	—	—	8.95 ±6.454	24.7 ±6.34	3.05 ±0.664
甲状腺	23.6 ±10.45	14.0 ±4.95	3.32 ±0.841	14.4 ±1.15	27.5 ±8.03	4.99 ±0.949

表7 低用量 (19.1 mg/kg) 単回投与群における放射能の経時的組織内濃度

[単位：未変化体相当 $\mu\text{g/g}$ 、 \pm は標準偏差]

組織	雄			雌		
	2時間	4時間	120時間	2時間	4時間	120時間
血液	8.79 ± 0.505	6.21 ± 0.794	0.487 ± 0.0070	9.42 ± 1.117	8.61 ± 0.774	0.544 ± 0.0615
骨 (大腿骨)	4.92 ± 0.776	4.12 ± 0.763	0.383 ± 0.0070	4.60 ± 0.739	4.26 ± 0.324	0.313 ± 0.0220
骨髓 (大腿骨)	8.30 ± 1.049	6.63 ± 0.777	0.310 ± 0.0106	9.26 ± 1.356	9.03 ± 0.910	0.426 ± 0.0391
脳	6.62 ± 0.382	4.81 ± 0.543	0.299 ± 0.0092	7.25 ± 0.803	6.39 ± 0.609	0.282 ± 0.0111
カーカス (器官を取り除いた残りの屍体)	12.6 ± 0.22	9.26 ± 1.324	0.546 ± 0.1409	14.1 ± 1.41	11.5 ± 2.11	0.480 ± 0.0723
眼球	5.24 ± 0.441	3.75 ± 1.714	0.421 ± 0.4010	6.81 ± 2.519	6.16 ± 1.397	0.898 ± 0.6791
脂肪	4.80 ± 0.366	2.27 ± 0.469	0.872 ± 0.0317	6.93 ± 1.293	5.02 ± 1.810	0.448 ± 0.1051
心臓	6.04 ± 1.971	4.19 ± 1.530	0.291 ± 0.0121	8.24 ± 1.315	4.93 ± 0.514	0.284 ± 0.1217
腎臓	26.9 ± 1.42	25.9 ± 11.55	0.992 ± 0.0665	29.9 ± 2.54	27.3 ± 1.13	1.29 ± 0.062
肝臓	23.0 ± 3.28	16.6 ± 2.35	1.42 ± 0.063	18.7 ± 1.30	17.1 ± 1.13	1.51 ± 0.311
肺	8.17 ± 0.390	6.29 ± 0.711	0.534 ± 0.0137	9.02 ± 1.26	8.48 ± 0.259	0.634 ± 0.0523
筋肉 (大腿部)	6.29 ± 0.606	4.50 ± 0.712	0.280 ± 0.0136	7.17 ± 1.007	6.26 ± 0.643	0.238 ± 0.0260
皮膚 (背面、刈毛後)	8.02 ± 0.835	6.32 ± 0.024	0.935 ± 0.0615	8.06 ± 0.889	7.64 ± 0.772	0.697 ± 0.0317
脾臓	7.86 ± 0.459	6.03 ± 0.717	0.430 ± 0.0060	8.51 ± 1.329	8.33 ± 0.617	0.518 ± 0.0151
精巣	7.92 ± 0.443	5.74 ± 0.635	0.427 ± 0.0079	—	—	—
卵巢	—	—	—	8.75 ± 0.802	8.17 ± 0.426	0.476 ± 0.0508
子宮	—	—	—	9.04 ± 1.083	8.36 ± 0.726	0.392 ± 0.1369
甲状腺	5.45 ± 1.589	4.22 ± 0.963	0.490 ± 0.0489	6.86 ± 1.343	6.25 ± 4.008	0.530 ± 0.2741

尿及び糞中代謝物プロファイル及び同定された代謝物

高用量単回及び低用量反復投与群から採取しプールした尿試料を酢酸エチルで分配すると、雌雄で試料中放射能の約 9~14%が有機画分に、81~86%が水性画分に分配されたが、未変化体は全く検出されなかった。糞では、雌雄で酢酸エチル相に約 16~21%、アセトン：メタノール（2：1）相に 24~31%が分配され、56~63%が非抽出性放射能であった。尿中には下記の表 8 に示すように 15 個の、糞中には 1 個の代謝物フラクションが見出された。

表 8 各投与群の尿の（酢酸エチル+水）相中の代謝物分布

[単位：全体の放射能に占める割合%]

投与群		高用量（104 mg/kg）単回		低用量（20.4 mg/kg）反復	
性別		雄	雌	雄	雌
尿中代謝物	-1	0.37	0.38	0.15	0.26
	-2	0.13	0.11	0.10	0.16
	-3	0.54	0.63	0.88	0.85
	-4	2.51	3.62	1.70	3.06
	-5	3.61	3.64	5.97	7.60
	-6	0.36	0.32	0.49	0.58
	-7	0.40	0.87	1.04	1.24
	-8	1.37	1.47	0.70	0.47
	-9	52.03	35.31	34.59	25.50
	-10	20.02	34.97	25.08	30.76
	-11	2.72	0.94	3.52	2.85
	-12	2.12	1.31	4.12	2.28
	-13	—*	—	1.21	0.97
	-14	—	1.57	1.87	1.71
	-15	9.69	10.74	15.89	16.62

*：定量出来ず

上記代謝物について、主としてクロマトグラフィー的に構造を同定した結果は下記の通りであった。

- 尿中代謝物-1： メチル-N-ブチルカルバマート
- 尿中代謝物-2： 揮発性物質
- 尿中代謝物-3： 1-ヒドロキシブタミド
- 尿中代謝物-4： プロパルギル-N-メチルカルバマート
- 尿中代謝物-5： カルバマート類の二重立体配座異性体の混合物
- 尿中代謝物-8： 水溶性化合物の混合物
- 尿中代謝物-9 及び 10： プロパルギル-N-酢酸カルバマートの二重立体配座異性体
- 尿中代謝物-11 及び 13： 1-ヒドロキシブタミドのグルクロン酸抱合体
- 尿中代謝物-12： 尿中代謝物-2 のグルクロン酸抱合体
- 尿中代謝物-14： プロパルギル-N-メチルカルバマートのグルクロン酸抱合体
- 尿中代謝物-15： 極性代謝物の混合物

1 個の糞中代謝物は、その構造に水酸基及びカルボン酸グループを有することが判明している。

なお、肝臓及び糞中の非抽出性残留は、プロテアーゼ及び酸処理により相当部分が遊離された。

肝臓、腎臓及び血液中には投与後 2 及び 4 時間に前記の尿中と同様の代謝物が認められたが、主要なものは代謝物 4、9 及び 10 であった。これらは 120 時間後には定量困難な量にまで減少した。

代謝のまとめ及び想定代謝経路

尿中に認められた代謝物及び CO₂ の発生に基づいて、代謝経路を図 3 のように想定した。IPBC は還元的に脱ハロゲン化されてプロパルギル-N-ブチルカルバマートに代謝され、次いで酸化的に脱アルキル化されてプロパルギル-N-酢酸カルバマートに代謝される。その後幾つかの代謝物はグルクロン酸抱合体となる。

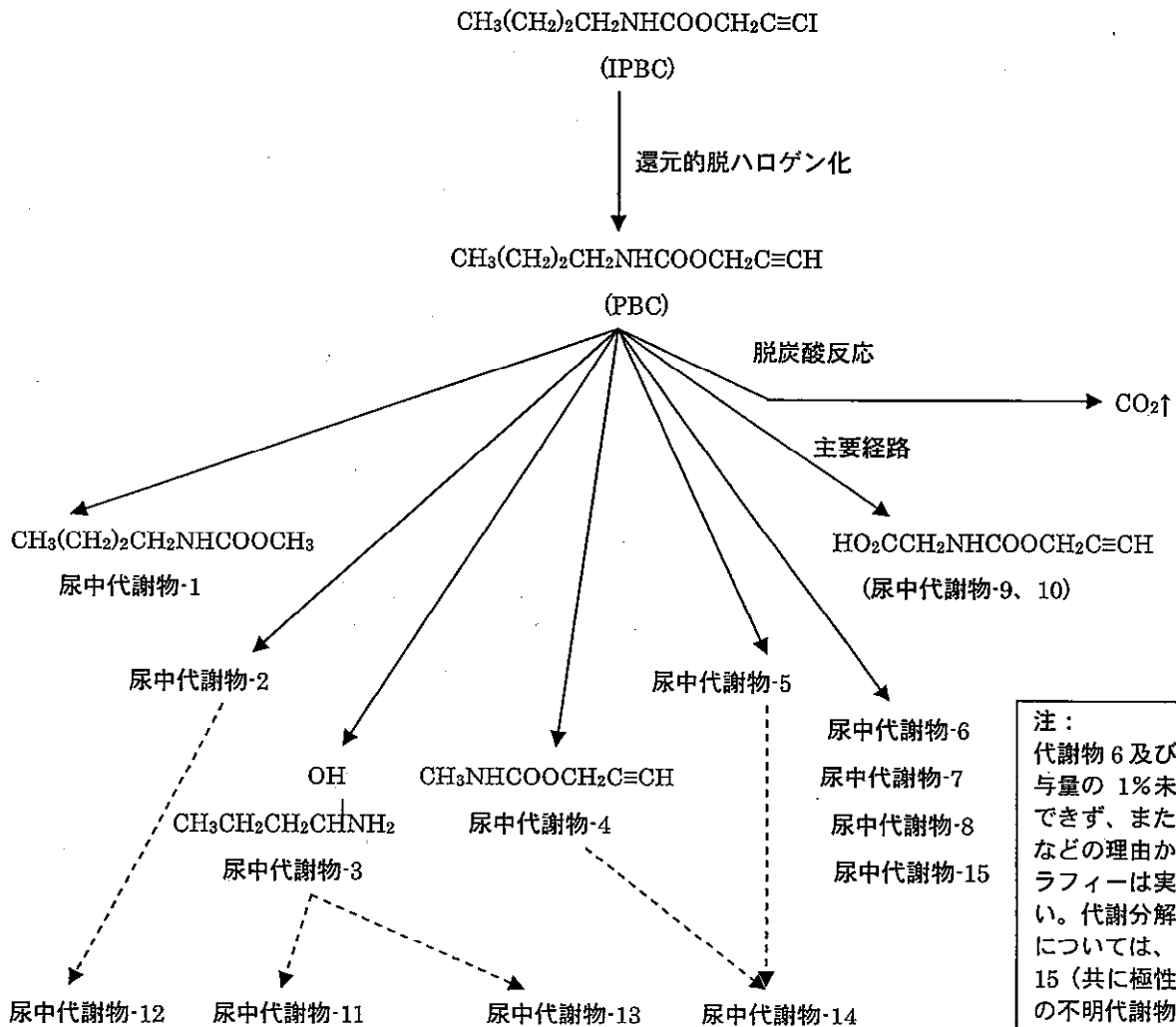


図 3 想定代謝経路

注：
 代謝物 6 及び 7 は、少量(投与量の 1%未満)しか単離できず、また室温で不安定などの理由からクロマトグラフィーは実施されていない。代謝分解経路への記入については、代謝物 8 及び 15 (共に極性を有する多くの不明代謝物の混合物からなっており、同定作業は実施されていない)と同様に未同定代謝物として一括して同じ箇所に記入されたと考えられる。

結論：以上の結果から、本品はラットの性別、投与量及び単回または反復投与の差にかかわらず、体内に吸収されると広範な代謝を受けて急速に体外排泄されることが明らかとなり、従って、特定の組織へ貯留する傾向も認められなかった。

主たる排泄ルートは尿中であり、投与後 2 日間の排泄量は投与量の約 60%であった。残留放射能が比較的高濃度に認められた組織は、脂肪、腎臓、肝臓及び皮膚であったが、その分布量は小さく、投与後 5 日の体内残留放射能の総量はカーカスを含めても投与量の約 5.3%に過ぎなかった。

代謝物の構造解析の結果から想定された主要代謝経路は、脱ヨウ素化、脱アルキル化及び抱合であり、脱炭酸反応も比較的活発であった。なお、未変化体 IPBC は全く検出されなかった。

(2) 皮膚透過性 (添付資料ハ-12-2)

報告書名：ヒトの皮膚による標準的な化粧クリーム中の ^{14}C 標識 IPBC の in vitro 経皮透過性
(1999 年)

試験施設： [REDACTED]

供試標識化合物：

化学構造： [REDACTED]

*: 標識位置

化学名： 3-ヨード 2-[2- ^{14}C]プロピニル-N-[1- ^{14}C]-ブチルカルバマート
略称： ^{14}C -IPBC
比放射能： 28.2 mCi/m モル
放射化学的純度： 98.8% (HPLC による)

供試材料：25～48 才の女性 5 名の胸部から美容整形外科手術中に切除して採取した皮膚から、皮下脂肪及び結合組織を取除いたもの (厚さ 390～450 μm の 11 点で、トリチウム化した水を用いた予備試験を実施して、破損による漏れが無いことを確認したもの。但し、当初供試した 12 点のうち、試験中に送液ポンプに問題があった 1 点についてはそのデータは採用しなかった)。

試験装置：以下に用いた自動フロースルー拡散セル装置の概略を示した。取り付けた皮膚の内側には、皮膚を透過した放射能を受け入れるレセプター液を一定流量で流した。装置には揮発した放射能をトラップするための活性炭フィルターを取り付けた。

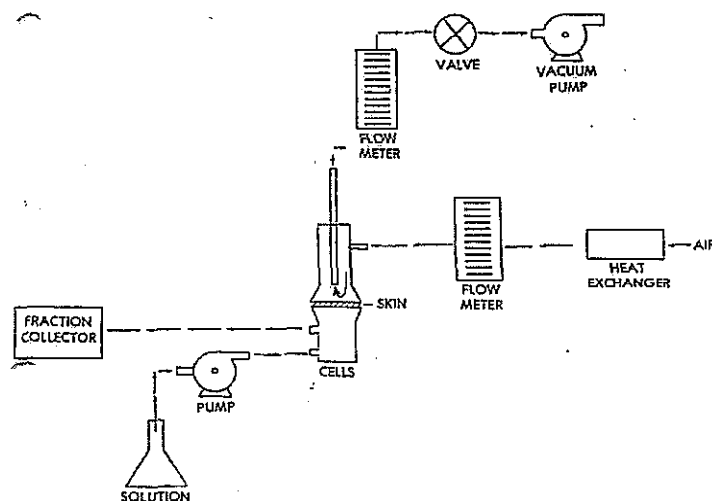


図 試験装置

試験方法:装置に取り付けて 30~32 度に保った皮膚試料表面(暴露面積 0.64 cm²)に、¹⁴C-IPBC を 0.05%w/w (0.53 µg/mg) の濃度で均一に含む化粧クリーム (GMS クリーム) の 10 µL をピペットを用いて処理した。皮膚の内側を浸しながら通過するレセプター液 (ウシ血清アルブミンを約 4%含む) 中に移行した放射エネルギーを処理後 24 時間まで経時的に測定した。試験終了後に皮膚表面及び下部側に残っている放射エネルギーを LSC により測定した。

濃度及び用量の設定理由: EU の配合上限である 0.05%を採用した。用量の 10 µL は、液状製品について OECD のドラフトガイドライン "Dermal Delivery of Percutaneous Absorption: in Vitro Method"(1996 年 6 月)に従った。

試験結果:下表に示した。24 時間の接触期間中に皮膚を透過した放射エネルギーは処理量の平均約 18% であり、その内の約 14.5%がレセプター液に溶け込み、約 74%が未吸収分として残った。本試験条件における平均総回収率は約 92%であり、約 8%が揮発により失われたものと推察された。24 時間後における累積透過量は、1.12 µg IPBC/cm²であり、処理後 12~24 時間のレセプター液への移行は直線的であった。

皮膚試料 番号	反復数	24 時間の累積透過率 (対処理量%)		24 時間後の放射能 回収率 (%)
		範囲	平均	
1	4	13.32~19.59	16.13	91.71
2	2	19.53~20.22	19.88	93.57
3	2	14.57~15.19	14.88	92.84
4	2	16.36~21.99	19.18	92.00
5	1	25.51	25.51	91.05
総平均		13.32~25.51	17.99	92.18

結論: 以上の結果から、本試験条件下における経皮透過による化粧クリームからの IPBC の 24 時間の累積透過率は、約 18%であった。

13. 吸入毒性（添付資料ハ-13-1）

報告書名：IPBC のラットを用いた急性吸入毒性試験（1990 年）

試験施設： ██████████

被験物質：IPBC 粉末（純度 98.2%、██████████）及び液剤（IPBC 含有量 40.1%、██████████）（共に 1990 年 5 月 18 日受領品）

方法：SD 系ラット 1 群雌雄各 5 例（体重：雄 225～331 g、雌 193～246 g）よりなる 7 群を用い、IPBC の粉末品について 3 濃度段階（1 濃度当り 1 群の計 3 群を供試）及び液剤について 4 濃度段階（同じく 4 群を供試）の単回吸入毒性試験を実施した。粉末品は Wright 粉塵発生装置、液剤には液体噴霧装置を用いて、それぞれ粉塵化及び霧状化して 4 時間全身暴露させた。暴露後の観察は 14 日間とした。

暴露条件：

被験物質		粉末			液剤			
設定濃度 (mg/L)		5.2	11	13	1.6	4.6	7.0	24
実測濃度 (mg/L)		0.38	0.72	1.7	0.45	0.75	1.8	3.4
粒子径分布 (%)	≦1.0 μm	4.3	15	4.9	31	18	14	12
	≦10 μm	83	78	84	90	96	96	92
空気力学的質量中位径(μm)		4.5	3.9	4.4	1.9	2.2	2.5	2.9
チャンバー容積 (L)		100						
チャンバー通気量 (L/分)		20						
暴露条件		4 時間全身暴露						

観察・検査項目：暴露中（最初の 1 時間は 15 分おき、残りの時間は 1 時間おき）及び暴露後 14 日間（最初の 2 時間は 1 時間おき、その後は 1 日 1 回）、中毒症状及び生死を観察し、体重測定も頻度高く実施した。

途中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行った。

結 果：

死亡率：死亡数を実測濃度と共に下表に示した。

被験物質	実測濃度 (mg/L)	死亡数		
		雄	雌	雌雄合計
粉末 (7日目迄)	0.38	0/5	0/5	0/10
	0.72	3/5	3/5	6/10
	1.7	5/5	5/5	10/10
液剤 (3日目迄)	0.45	0/5	0/5	0/10
	0.75	4/5	1/5	5/10
	1.8	5/5	5/5	10/10
	3.4	5/5	5/5	10/10

LC₅₀：Litchfield and Wilcoxon の方法により求めた結果を下表に示した。

被験物質	性別	LC ₅₀ (mg/L)	95%信頼限界 (mg/L)
粉末	雄	0.67	0.48~0.93
	雌	0.67	0.48~0.93
	雌雄全体	0.68	0.55~0.83
液剤	雄	0.63	0.45~0.89
	雌	0.99	0.74~1.3
	雌雄全体	0.78	0.64~0.94

中毒症状：暴露中から 2 時間後迄の主要症状として、全ての動物において運動量の低下及び刺激性反応（眼瞼閉鎖、流涙及び喘ぎ）が観察された。

死亡状況：チャンバーから動物を取り出した時点で、両被験物質共に実測濃度 1.7 mg/L 以上の群では雌雄全体でほぼ半数が死亡していた。低濃度群における死亡は、粉末被験物質で暴露当日～7 日に、液剤被験物質では当日～3 日に集中していた。

体重変化：暴露後 1 週間にはかなりの体重減少が認められたが、生存動物では時間の経過と共に回復し、順調な増加を示した。

肉眼的病理検査：死亡動物で、肺に水腫、気腫及び赤色化が認められた。また、途中死亡動物では褐色～赤色の顔面汚染及び肛門・性器周辺部に黄色～赤色汚染が観察された。

結論：本試験条件下において、IPBCのラットに対するLC₅₀値は下記の通りであった。

被験物質 (有効成分%)	LC ₅₀ (mg/L)	
	雄	雌
粉末 (98.2)	0.67	0.67
液剤 (40.1)	0.63	0.99

上記表に示したように、有効成分含有量に約2倍の差があるにもかかわらず、両被験物質のLC₅₀値間には僅かな差しかみられなかったが、これはそれぞれから発生した粒子の大きさ及び肺への沈着量における違いに起因するものと考えられた。すなわち、液剤被験物質の方が吸収され易いか、または製剤に配合されている成分の毒性影響が現れていると考えられる。

概略致死量は、雌雄とも原末では5.2~11 mg/L (実測濃度0.38~0.72 mg/L)、液剤では1.6~4.6 mg/L (実測濃度0.45~0.75 mg/L)と推定される。

なお、本試験の目的は、本来LC₅₀を求めるために濃度設定されており、最低用量(原末:5.22 mg/L、液剤1.6 mg/L)で死亡例は観察されなかったが、運動量の低下及び刺激性反応(眼瞼閉鎖、流涙及び喘ぎ)があり、無毒性量は確認できなかった。実際の使用条件に沿った吸入による安全性を「最終製品の安全性評価:2 実際使用時のIPBC吸入に関する安全性評価 P124」に記載したが、通常1日のうちに使用される可能性のあるすべての化粧品に本成分を0.02%配合した場合、吸入されるIPBCの吸入毒性について安全性係数を算出すると、 $18.24 \div 0.000286 = 63,776$ 倍であることから、十分に安全と考えられる。

14. がん原性 (添付資料ハ-14-1)

報告書名：IPBC のラットを用いた 104 週間混餌投与によるがん原性試験 (1989 年)

試験施設： ██████████

被験物質：IPBC (純度 97%、ロット番号 P-2848-8603-P100、1987 年 3 月 12 日受領品)

方法：SD 系ラット (入荷時約 4 週齢) 1 群雌雄各 50 例 (平均体重：雄；85±5 g、雌；60±5 g) に、IPBC の 0 (対照群)、20、40 及び 80 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。被験物質を混入した飼料は週 2 回調製した。

投与量設定根拠；同研究所で同系統のラットを用いて先に実施し、125 mg/kg/日で体重増加の抑制が認められた試験 (IRI プロジェクト番号 435046) の結果に基づいた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を 1 日 2 回、一般状態を毎日観察し、詳細な検査及び触診を週 1 回実施した。

生殖器周囲の腫張、眼及び鼻周辺の痂皮形成、胴体の着色などがみられたが、本系統のラット及び齢では通常みられるものであり、被験物質投与によるものではないと考えられた。

試験終了時の死亡数を下表に示す。

投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80
死亡数	雄	22	20	24	14
	雌	17	21	10	14

統計学的に有意な死亡数の差は認められなかった。

体重変化；投与開始 1 週間前から第 13 週までは週 1 回、第 16 週以降は 4 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

雄では全ての被験物質投与群で体重増加量の減少がみられ、20 mg/kg/日投与群では軽度 (11%)、40 mg/kg/日投与群では中等度 (14%)、80 mg/kg/日投与群では高度 (29%) であった。雌の体重増加量の減少は、40 mg/kg/日投与群では中等度 (11%)、80 mg/kg/日投与群では高度 (24%) であった。雌雄におけるこれらの減少は、第 1 週以降の絶対体重については統計学的に有意であった。

群平均体重 (g)

試験週		mg/kg/日	0	20	40	80	
雄	13		491	459***	462**	433***	
	52		653	602***	590***	554***	
	76		700	636***	606***	572***	
	104		656	607	594*	524***	
	体重増加量(0~104週)			465	414	399	332
	対照群に対する%			—	89	86	71
雌	13		270	268	256**	253***	
	52		338	345	318*	306***	
	76		398	394	366**	336***	
	104		410	407	378*	347***	
	体重増加量(0~104週)			276	273	246	210
	対照群に対する%			—	99	89	76

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (Student の t 検定または Kruskal-Wallis ANOVA)

摂餌量 ; 投与開始 1 週間前から第 13 週までは毎週、その後は 4 週間に 1 回、摂餌量を週 2 回測定して週間値を算出した。

雄では、全ての被験物質投与群で総摂餌量の僅かな減少がみられた。80 mg/kg/日投与群では 10% 減少し、正常な群間変動から逸脱していると考えられる。

雌では、40 及び 80 mg/kg/日投与群で総摂餌量の僅かな減少がみられたが、正常範囲内と考えられる。

群平均摂餌量 (g/例/週)

投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80
雄	総摂餌量(0~104週)	20227	19306	18915	18206
	対照群に対する%	—	95	94	90
雌	総摂餌量(0~104週)	14562	14486	13675	13956
	対照群に対する%	—	99	94	96

飲水量 ; 試験期間を通じて、目視で観察した。

いずれの時点にも明らかな群間差はなかった。

被験物質摂取量 ; 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下の通りであった。

投与群 (mg/kg/日)		20	40	80
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	20.1±1.0	40.1±2.3	80.1±5.0
	雌	20.2±0.9	40.2±2.0	80.8±4.4

血液学的及び血液生化学検査；

第 100 週に各群雌雄各 10 例を対象として、眼窩洞から採血し、血液学的及び血液生化学検査に使用した。

第 53、54、79 及び 103 週に全生存動物を対象として、尾切断片より血液塗抹標本を作製し、対照群及び 80 mg/kg/日投与群について白血球型別数（好中球、リンパ球、単球及び好酸球）の測定を行った。

白血球型別数はいずれの時点においても、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の各群雌雄各 10 例を対象として以下の臓器重量を測定し、共分散分析も実施した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣

被験物質投与による群間差は認められなかった。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行い、以下の組織を固定した。

副腎、大動脈弓、異常組織、膀胱、骨（胸骨、大腿骨、肋骨）、脳、眼、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、肝臓、顎下腺、顎下リンパ節、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（存在する場合は、上皮小体も検査する）、肺（灌流する）、乳腺、腸管膜リンパ節、筋肉（大腿部）、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃（腺胃及び無腺胃）、舌、気管、子宮、膣

40 mg/kg/日投与群雄及び 80 mg/kg/日投与群雌雄の胃で、陥没及び隆起した病巣の頻度が増加した。

病理組織学的検査；対照群及び 80 mg/kg/日投与群の全生存動物、全途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。下線の組織は全群の動物を対象として検査した。

副腎、大動脈弓、異常組織、膀胱、骨（胸骨）、脳、眼（片眼のみ）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸管膜リンパ節、筋肉（大腿部）、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃（腺胃及び無腺胃）、顎下腺、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（存在する場合は、上皮小体も検査する）、気管、子宮、膣

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

主な被験物質投与の影響は、40及び80 mg/kg/日投与群雌雄の唾液腺及び胃にみられた。両群の雌雄において顎下腺の小葉変性がみられ、80 mg/kg/日投与群雄では線維増殖を伴った。両群の雌雄において、角質化した胃に粘膜下炎症、表皮肥厚、角質増殖及び基底細胞増殖の発生頻度が増加した。粘膜下水腫は、両群の雄のみで有意に発生頻度が増加した。80 mg/kg/日投与群雄では、角質層炎症も認められた。80 mg/kg/日投与群雄及び40及び80 mg/kg/日投与群雌で潰瘍の発生頻度が増加し、両群の雌では潰瘍関連の病変が増加した。40及び80 mg/kg/日投与群雌雄で唾液腺小葉変性が増加し、80 mg/kg/日投与群雄では線維増殖も認められた。

40及び80 mg/kg/日投与群雄で泡沫状肺泡マクロファージ凝集が増加したが、本試験で認められた程度では、肺機能障害または肺細胞損傷を与えないと考えられる。

甲状腺コロイド好塩基球増加の頻度が40及び80 mg/kg/日投与群雄で僅かに増加した。この所見は甲状腺の機能変化を示すもので、甲状腺への悪影響を示すものではないと考えられる。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。有意差のある80 mg/kg/日群雄及び40 mg/kg/日群雌の下垂体前葉腺腫、及び20 mg/kg/日群雌の乳腺の線維腺腫について、試験実施機関の背景データ（添付資料ハ-14-1）と比較した。その結果、発生率は背景データよりも高いが、用量相関が認められなかったことから、被験物質投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められないと判断した。下表にそれぞれの背景データと投与群の発生率をまとめた。

腫瘍病変の発生率の背景データ

投与群(mg/kg/日)	0	20	40	80	背景データ
下垂体前葉腺腫 (♂)	24/49 (48.9%)	14/25 (56.0%)	11/24 (45.8%)	15*/50 (30.0%)	274/492 (55.6%)
下垂体前葉腺腫 (♀)	32/49 (65.3%)	33/40 (82.5%)	39*/42 (92.8%)	29/50 (58.0%)	343/492 (69.7%)
乳腺の線維腺腫 (♀)	12/50 (24.0%)	20**/38 (52.6%)	12/30 (40.0%)	13/49 (26.5%)	233/494 (47.1%)

結論：IPBCの104週間混餌投与により体重増加の抑制（20、40及び80 mg/kg/日投与群雄、40及び80 mg/kg/日投与群雌）及び、角質化した胃と顎下腺において障害（40及び80 mg/kg/日投与群雌雄）が認められた。がん原性は雌雄ともに認められなかった。無毒性量は雌雄ともに20 mg/kg/日であった。

表1 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80	
	臓器	所見	非腫瘍性病変発生数								
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	副腎	皮質変性	1	3	(31) 4	(31) 1	0	(49) 36	(34) 24	(38) 28	(50) 36
			2	(48) 2	(31) 3	(29) 2	0	(48) 29	(34) 16	(37) 21	(48) 34
	脳-前頭皮質	内水頭	(20) 11	(19) 7	(23) 7	(15) 4	(17) 3	(21) 5	(10) 5	(14) 0	
	脳-視床	視床圧迫	12	(19) 7	(25) 9	6	8	(21) 9	(10) 6	7	
		内水頭	4	(19) 0	(25) 5	2	3	(21) 5	(10) 7	3	
	心臓	線維性心筋炎	26	(21) 4	(24) 3	23	9	(21) 2	(9) 1	13	
	腎臓	進行性腎症	1	33	22	25	29	15	15	14	13
			2	30	20	23	24	14	16	12	11
		骨盤上皮鉍質化	1	2	0	0	0	22	16	28	24
	肝臓	好塩基性細胞巢	12	2**	2**	3*	24	(49) 17	22	18	
	肺	泡沫状マクロファージ凝集	3	(49) 8	14**	18** *	3	5	6	9	
	腸間膜リンパ節	洞組織球増殖	(49) 9	(21) 1	(23) 2	(48) 17	17	(21) 3	(11) 6	12	
		合胞体マクロファージ	(49) 30	(21) 13	(23) 12	(48) 34	37	(21) 18	(11) 6	31	
	脾臓	小葉変性	(49) 9	(22) 1	(27) 3	(49) 16	12	(23) 7	(10) 6	12	
	脊髄	腰部：軸索空胞化	(49) 11	(17) 0	(24) 4	3*	4	(21) 0	(10) 0	4	
		胸部：軸索空胞化	11	(17) 4	(23) 4	7	29	(21) 5	(10) 2	18	
	脾臓	ヘモジデリン沈着	10	5	17	9	31	(49) 25	29	27	

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

表1 [非腫瘍性病変] (続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80	
	臓器	所見	非腫瘍性病変発生数								
全 動 物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	胃-角質 化部	粘膜下水腫	(49) 4	(49) 7	(48) 15**	(49) 19***	2	(49) 1	7	6	
		粘膜下炎症	(49) 5	(49) 9	(48) 26***	(49) 28***	1	(49) 3	8*	20***	
		表皮肥厚	(49) 13	(49) 13	(48) 37***	(49) 43***	8	(49) 7	28***	38***	
		角質層炎症	(49) 0	(49) 0	(48) 5*	(49) 10**	0	(49) 0	5	1	
		角質増殖	(49) 1	(49) 5	(48) 24***	(49) 29***	0	(49) 3	13***	21***	
		潰瘍	(49) 3	(49) 5	(48) 10*	(49) 14**	0	(49) 3	6*	12***	
		基底細胞増殖	(49) 4	(49) 7	(48) 28***	(49) 45***	3	(49) 1	11*	38***	
		潰瘍と関連した病変	(49) 5	(49) 4	(48) 9	(49) 13	0	(49) 3	6*	17***	
	顎下腺	小葉変性	(49) 1	3	16***	(49) 26***	1	(49) 4	20***	26***	
		線維増殖	(49) 0	0	1	(49) 6*	0	(49) 0	0	1	
	甲状腺	コロイド好塩基球 増加	1	(49) 0	(22) 0	(26) 5**	(49) 6*	1	(21) 2	(10) 1	2
			2	(48) 0	(23) 0	(24) 2	(48) 6*	(48) 1	(21) 2	(10) 1	(49) 2
	膣	粘液性上皮	-	-	-	-	(49) 29	(18) 7	(12) 2	(49) 25	

- : 対象臓器なし

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

表 2 [腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80	
	臓器	所見	腫瘍性病変発生数								
全 動 物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	0	(31) 1	(31) 0	1	(49) 0	(34) 1	(38) 0	0
		髓様腺腫 (B)	1	5	(31) 0	(31) 3	2	(49) 0	(34) 0	(38) 0	(50) 1
			2	(48) 3	(31) 3	(29) 1	1	(48) 1	(34) 1	(37) 0	(48) 2
		髓様癌 (M)	1	2	(31) 0	(31) 0	1	(49) 0	(34) 0	(38) 1	(50) 0
			2	(48) 2	(31) 0	(29) 0	0	(48) 0	(34) 0	(37) 0	(48) 0
		脳一 小脳	類上皮髄膜腫 (B)		0	(19) 0	(25) 0	1	0	(21) 0	(10) 0
	神経膠星状細胞腫 (M)		1	(19) 0	(25) 0	0	0	(21) 0	(10) 0	0	
	髓芽細胞腫 (M)		0	(19) 0	(25) 0	0	1	(21) 0	(10) 0	0	
	脳一 前頭皮質	類上皮髄膜腫 (B)		(20) 0	(19) 0	(23) 0	(15) 0	(17) 0	(21) 1	(10) 0	(14) 0
	脳一視床	類上皮髄膜腫 (B)		0	(19) 1	(25) 1	0	0	(21) 0	(10) 0	0
		神経膠星状細胞腫 (M)		1	(19) 0	(25) 2	1	0	(21) 0	(10) 0	0
	十二指腸	腸腺癌 (M)		(44) 0	(18) 0	(22) 0	(49) 0	0	(22) 1	(10) 0	0
	回腸	平滑筋腫 (B)		(44) 0	(15) 0	(22) 0	(49) 0	(49) 1	(21) 0	(10) 0	0
	腎臓	腎腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎脂肪肉腫 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0
		腎芽細胞腫 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80
	臓器	所見	腫瘍性病変発生数							
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	1	0	(49) 0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	(49) 0	0	1
	肺	肺腺腫 (B)	0	(49) 0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管肉腫 (M)	(49) 1	(21) 0	(23) 0	(48) 0	0	(21) 0	(11) 0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	2	(20) 0	(25) 1	(49) 0	12	(38) 20**	(30) 12	(49) 13
		乳癌 (M)	0	(20) 0	(25) 0	(49) 0	3	(38) 6	(30) 3	(49) 2
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (M)	2	—	—	—	0	(29) 0	(17) 0	1
	脾臓	島細胞腺腫 (B)	(49) 2	(22) 2	(27) 3	(49) 0	1	(23) 2	(10) 0	0
		管癌 (M)	(49) 0	(22) 0	(27) 0	(49) 1	0	(23) 0	(10) 0	0
		外分泌腺癌 (M)	(49) 0	(22) 0	(27) 1	(49) 0	0	(23) 0	(10) 0	0
		島細胞癌 (M)	(49) 1	(22) 1	(27) 1	(49) 0	0	(23) 0	(10) 0	0
	下垂体	下垂体中葉腺腫 (B)	(49) 0	(25) 0	(24) 0	0	(49) 0	(40) 0	(42) 1	0
		下垂体前葉腺腫 (B)	(49) 24	(25) 14	(24) 11	15*	(49) 32	(40) 33	(42) 39*	29
		下垂体前葉癌 (M)	(49) 0	(25) 0	(24) 1	0	(49) 0	(40) 0	(42) 0	0
前立腺	前立腺癌 (M)	0	(20) 0	(24) 0	1	—	—	—	—	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 対象臓器なし

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80	
	臓器	所見	腫瘍性病変発生数								
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	皮膚	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	(32) 2	(32) 0	(49) 1	0	(25) 0	(15) 0	0	
		脂肪腫 (B)	4	(32) 0	(32) 1	(49) 1	1	(25) 0	(15) 0	0	
		線維腫 (B)	4	(32) 4	(32) 3	(49) 2	0	(25) 1	(15) 0	1	
		肉腫 (M)	1	(32) 2	(32) 3	(49) 2	1	(25) 2	(15) 0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	(32) 0	(32) 0	(49) 0	0	(25) 1	(15) 0	3	
		基底細胞腫瘍 (M)	0	(32) 2	(32) 0	(49) 1	0	(25) 1	(15) 0	0	
	脊髄一頸部	神経膠星状細胞腫 (M)	(48) 0	(14) 1	(23) 0	(48) 2	(49) 0	(19) 0	(9) 0	(47) 0	
	胃一角質化部	扁平上皮癌 (M)	(49) 0	(49) 0	(48) 1	(49) 0	0	(49) 0	0	0	
	精巣	ライディヒ細胞腺腫 (B)	1	4	(27) 4	(30) 3	6	-	-	-	-
			2	1	(27) 3	(29) 3	2	-	-	-	-
	胸腺	肉腫 (M)	(47) 0	(19) 0	(23) 1	(49) 0	0	(19) 0	(11) 0	(49) 0	
	甲状腺	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	(49) 2	(22) 0	(26) 0	(49) 0	0	(21) 0	(10) 0	1
			2	(48) 6	(23) 0	(24) 1	(48) 1	(48) 2	(21) 0	(10) 0	(49) 1
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	(49) 1	(22) 1	(26) 0	(49) 0	0	(21) 0	(10) 0	1
			2	(48) 0	(23) 0	(24) 0	(48) 0	(48) 0	(21) 0	(10) 0	(49) 0
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	(49) 0	(22) 0	(26) 0	(49) 0	0	(21) 0	(10) 0	0
2			(48) 1	(23) 0	(24) 0	(48) 0	(48) 0	(21) 0	(10) 0	(49) 0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

表 2 [腫瘍性病変] (続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	20	40	80	0	20	40	80	
	臓器	所見	腫瘍性病変発生数								
全 動 物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	甲状腺	濾胞細胞癌 (M)	1	(49) 1	(22) 1	(26) 0	(49) 1	0	(21) 0	(10) 0	0
			2	(48) 0	(23) 0	(24) 1	(48) 1	(48) 0	(21) 0	(10) 0	(49) 1
	子宮	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	2	(28) 0	(16) 0	1
		平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	0	(28) 0	(16) 1	0
		扁平上皮癌 (M)		—	—	—	—	0	(28) 0	(16) 1	0
		腺癌 (M)		—	—	—	—	0	(28) 0	(16) 1	0
	腔	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	(49) 0	(18) 1	(12) 1	(49) 0
	その他	起源不詳新生物 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		骨原性肉腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	1
		悪性リンパ腫 (M)		0	3	2	1	0	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)		0	0	2	2	0	2	1	0
		顆粒球性白血病 (M)		1	0	3	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0		
合計	腫瘍数		良性	11	10	10	10	8	8	4	8
			悪性	10	8	12	11	3	7	6	8
	腫瘍総数			21	18	22	21	11	15	10	16

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 対象臓器なし

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (Fisher 確率検定)

() 内の数値は、検査した動物数を示す。

最終製品の安全性評価

安全係数の算出

1 最終製品中の IPBC の安全性評価

IPBC の安全係数決定のために、欧州連合における化粧品に適用される規則の防腐剤に関する一般的スキームを用いて評価した。

アイメイクアップ用製品、洗い流さない製品及び洗い流す製品における IPBC の化粧品への「包括的」暴露量を計算した。なお、食品の保存料としての IPBC は、日本国では現在認められていない。

アイメイクアップ製品

製品の種類	1回適用当たりの総摂取量 (g)	1日当たりの適用頻度	暴露量 g/日
アイメイクアップ	0.010	2	0.020
マスカラ	0.025	1	0.025
アイライナー	0.005	1	0.005
合計			0.05

洗い流さない製品

製品の種類	1回適用当たりの総摂取量 (g)	1日当たりの適用頻度	暴露量 g/日
フェースクリーム	0.8	2	1.6
多目的クリーム	1.2	2	2.4
ボディローション	8.0	1	8.0
発汗抑制化粧品 (ロールオン式)	0.5	1	0.5
ヘアスタイリング製品	5.0	2	1.0
合計			13.5

洗い流す製品

製品の種類	1回適用当たりの総摂取量 (g)	1日当たりの適用頻度	暴露量 g/日
メイクアップ除去化粧品	2.5	2	0.5
シャワージェル	5.0	2	0.05
シャンプー	8.0	1	0.08
ヘアコンディショナー	14.0	0.28	0.04
合計			0.67

「包括的」暴露量	
アイメイクアップ製品合計	0.05 g
洗い流さない製品合計	13.50 g
洗い流す製品	0.67 g
化粧品への包括的暴露量の合計	約 14.3 g
防腐剤への暴露量	
全製品 (g) 中の最大許容濃度 (C) を仮定する	0.02%
全製品からの総暴露量 (g)	$\frac{14.3}{100} \times 0.02 = 0.0029$
全製品からの総暴露量 (mg)	$14.3 \times 10 \times 0.02 = 2.9$

吸収量の計算

使用条件下で経皮吸収が A% と仮定する（経皮吸収が 100% と推定するデータがない場合）。

安全係数の計算	
適用した原料の最大量 (mg)	I=約 2.9
ヒトの平均的な体重 (kg)	50
24 時間後の累積透過率 (%)	A=18%
全身暴露量 (mg/kg 体重) SED	$\frac{I \times A}{50} = 0.01044$
安全係数	$\frac{\text{NOAEL}(20\text{mg/kg})}{\text{SED}} = \text{約}1900$

IPBC の NOAEL=20 mg/kg/日（反復投与毒性試験より引用）

皮膚を通過しての累積透過率 (%) は、皮膚標本を用いた皮膚浸透試験（III-13.2）結果より引用。

算出された安全係数は約 1900 であり、IPBC を 0.02% で化粧品へ配合することは、十分に安全であると考えられる。

2 実際使用時の IPBC 吸入に関する安全性評価

エアゾール剤以外の化粧品についても、使用者の吸入する可能性について考察する。頭髮、頭皮用あるいは、顔面塗布用に加え、首から胸部へ塗布された時に、吸入の可能性が生じる。そこで以下の 3 点から考察を加えた。

- ✓ 安全係数の算出の一部（資料概要：最終製品の安全性評価）の記載に従い、化粧品への包括的暴露量の合計は約 14.3 g とした。
- ✓ IPBC が揮発または昇華する量は、物理的・化学的性質等（4-(4) ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニル（IPBC）の試験方法に関する実測値）の乾燥減量の項から最大 0.12% である。この乾燥減量は、4 時間放置した数値であり恒量に達していると考えられる。実際には、この乾燥減量には、水分及び溶剤による減量もが含まれており、社内資料による水分量は 0.11% であった。従って、14.3 g の化粧品中に含まれる IPBC 揮発量を 0.000286 mg と算出した。

IPBC 配合量	14.3 g の化粧料中に含まれる IPBC 量
0.02%	2.86 mg
乾燥減量の最大値 (0.12%)	0.003432 mg
IPBC の水分量 (0.11%)	0.003146 mg
IPBC の揮発量 (乾燥減量 - 水分量)	0.000286 mg

- ✓ ラットの吸入毒性試験（添付資料ハ-13-1）の結果より、死亡例の認められなかった粉体の原末の実測濃度は 0.38 mg/L であった。医薬品の残留溶媒の限度値を設定するための方法（暴露限度値の設定法）で用いられる計算値を使用し、吸入毒性試験におけるラットの暴露量を 18.24 mg と推定した。

ラット吸入毒性試験	粉体（原末）
死亡例の認められなかった濃度 (mg/L)	0.38
ラットの呼吸量 (L/day)	290*
暴露時間 (hrs)	4
暴露量 (mg)	$0.38 \times \frac{290}{24} \times 4 = 18.24$

以上の観点から、通常 1 日のうちに使用される可能性のあるすべての化粧品に本成分を 0.02% 配合した場合、吸入される IPBC の吸入毒性について安全性係数を算出すると、 $18.24 \div 0.000286 = 63,776$ 倍であり、吸入毒性の懸念は極めて少ないと考えられる。

* 平成 10 年 3 月 30 日医薬審第 307 号「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」、別添 3 暴露限度値の設定法

なお、本 IPBC の蒸気圧は 2×10^{-6} mmHg (26°C) (添付資料二-1-1) であり、蒸気として殆ど存在することはなく、本 IPBC を吸入することはないと考えられる。

3 反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験における無毒性量および無影響量から判断した安全係数

(1) 安全係数

本成分は、経口投与された場合も、ほとんどが尿中に排泄される（雄 52.7%、雌 55.0%）ことから、実使用の場合の経皮投与での透過率を 18%として、1 日 2 回塗布した場合、ラットの反復投与毒性試験における無毒性量（雄 20 mg/kg/日、雌 20 mg/kg/日）、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における F₀ 親動物の無毒性量は、雄で 120ppm（6.2～13.2 mg/kg/日）、雌で 750 ppm（49.8～101.2 mg/kg/日）、F₁ 親動物の無毒性量は 120 ppm（8.4～16.8 mg/kg/日）と考えられる。また、ラットを用いた経口投与による催奇形性試験における母動物及び胎児の無毒性量は 50 mg/kg/日であり、これらの結果より安全係数を次の方法で算出した。なお、(12-2) 吸収・分布・代謝・排泄の項のとおり、本品の経皮透過率は 18%であった。

・製品中の本成分の配合量	: 0.02%
・1 cm ² の皮膚への製品塗布量	: 2 mg Sun Protection Factor 測定法より
・製品の皮膚への塗布範囲（顔面 15×20 cm）	: 300 cm ²
・1 回塗布時の製品塗布量	: 2 mg/cm ² ×300 cm ² =600mg
・1 回塗布時の本成分の量	: 600 mg×0.02/100=0.12 mg
・平均体重 50 kg の体重 1 kg 当りの本成分の塗布量	: 0.12 mg÷50 kg=0.002 mg/kg
・本成分 IPBC の 24 時間後における累積透過率（%）	: 18%
・体重 1 kg 当り 1 回塗布時の本成分 IPBC の経皮透過量	: 0.000432 mg/kg

1 日 2 回塗布（0.000864 mg/kg）の場合の安全係数は、ラットの反復投与毒性試験における無毒性量（20 mg/kg/日）に対し $20 \div 0.000864 = 23,148$ 倍であった。

以下経口反復投与毒性、催奇形成試験及び 2 世代繁殖毒性試験における安全係数を表にまとめた。本成分の安全性は高く、ヒト皮膚塗布による毒性惹起の可能性は少ないと考えられる。

	ラット経口反復投与毒性	ラット催奇形成
無毒性量	20 mg/kg/日	50 mg/kg/日
安全係数	23,148 倍	57,870 倍

ラット 2 世代繁殖毒性	F ₀ 親動物	F ₁ 親動物
無毒性量	雄 6.2 mg/kg/日 雌 49.8 mg/kg/日	8.4 mg/kg/日
安全係数	雄 7,176 倍 雌 57,639 倍	9,722 倍

4 最終製品中のヨウ素の安全性評価

IPBC 中のヨウ素の安全係数決定のために、欧州連合における化粧品に適用される規則の防腐剤に関する一般的スキームを用いて評価した。

アイメイクアップ用製品、洗い流さない製品及び洗い流す製品における IPBC 中のヨウ素の化粧品への「包括的」暴露量を計算した。なお、食品の保存料としての IPBC は、日本国では現在認められていない。

アイメイクアップ製品

製品の種類	1 回適用当たりの 総摂取量 (g)	1 日当たりの 適用頻度	暴露量 g/日
アイメイクアップ	0.010	2	0.020
マスカラ	0.025	1	0.025
アイライナー	0.005	1	0.005
合計			0.05

洗い流さない製品

製品の種類	1 回適用当たりの 総摂取量 (g)	1 日当たりの 適用頻度	暴露量 g/日
フェースクリーム	0.8	2	1.6
多目的クリーム	1.2	2	2.4
ボディローション	8.0	1	8.0
発汗抑制化粧料 (ロールオン式)	0.5	1	0.5
ヘアスタイリング製品	5.0	2	1.0
合計			13.5

洗い流す製品

製品の種類	1 回適用当たりの 総摂取量 (g)	1 日当たりの 適用頻度	暴露量 g/日
メイクアップ除去化粧料	2.5	2	0.5
シャワージェル	5.0	2	0.05
シャンプー	8.0	1	0.08
ヘアコンディショナー	14.0	0.28	0.04
合計			0.67

「包括的」暴露量	
アイメイクアップ製品合計	0.05 g
洗い流さない製品合計	13.50 g
洗い流す製品	0.67 g
化粧品への包括的暴露量の合計	約 14.3 g
防腐剤への暴露量	
全製品 (g) 中のヨウ素最大許容濃度 (C) を仮定する	$0.02\% \times 0.45 = 0.009$
全製品からのヨウ素総暴露量 (g)	$\frac{14.3}{100} \times 0.02 \times 0.45 = 0.00129$
全製品からのヨウ素総暴露量 (mg)	$14.3 \times 10 \times 0.02 \times 0.45 = 1.3$

吸収量の計算

使用条件下で経皮吸収が A% と仮定する (経皮吸収が 100% と推定するデータがない場合)。

安全係数の計算	
適用したヨウ素の最大量 (mg)	I = 約 1.3
ヒトの平均的な体重 (kg)	50
24 時間後の累積透過率 (%)	A = 18%
全身暴露量 (mg/kg 体重) SED	$\frac{I \times A}{50} = 0.00468$
安全係数	$\frac{\text{ヨウ素無毒性量}(0.016\text{mg/kg})}{\text{SED}} = \text{約}3.4$

皮膚を通過しての累積透過率 (%) は、皮膚標本を用いた皮膚浸透試験 (ハ-12-2) 結果より引用。

NOAEL の代わりにヨウ素の WHO の健康上リスクがない量 1.0 mg/日を適用した。

しかしながら、世界保健機構は、健康維持のため必要なヨウ素の摂取量として 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.005 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を推奨している。更に、最大 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.016 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) までの摂取レベルは、健康上リスクがないことを認めている。日本人の成人での許容上限摂取量は、3 $\text{mg}/\text{日}$ (0.05 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) であり米国よりも高摂取量が認められている。以上の事を考慮すると以下の安全係数が算出され、本邦においては 0.02% を化粧品に配合する IPBC からのヨウ素の摂取は問題ないと考えられる。

WHO の健康維持に必要な 0.3 $\text{mg}/\text{日}$

(0.005 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を適用した時：安全係数 1.28

WHO の健康上リスクがない量 1.0 $\text{mg}/\text{日}$

(0.016 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を適用した時：安全係数 4.1

日本人の成人での許容上限摂取量 3.0 $\text{mg}/\text{日}$

(0.05 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を適用した時：安全係数 12.8

ヨーロッパ推奨健康維持に必要な 0.15 $\text{mg}/\text{日}$

(0.0025 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を適用した時：安全係数 0.64

5 ヨウ素の表示に関する問題

欧州では EU 指令第 6 次改訂 Annex IV において「0.02%を超える IPBC を含む洗い流さない製品には、「ヨウ素を含む」という表示をしなければならない。」と定められているので、日本国におけるヨウ素を含む化粧品原料について調査した。

1) ポジティブリスト

現在、ポジティブリスト収載のヨウ素含有原料は、ヨウ化パラジメチルアミノスチリルヘプチルメチルチアゾリウムであり、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すものおよび粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないものの中に配合上限 0.0015% である。粘膜に使用されることがある化粧品への配合は認められていない。また、「ヨウ素を含む」という表示義務はない。

2) 化粧品種別許可基準

化粧品種別許可基準中に記載されているヨウ素含有原料は以下の 6 品目であった。

規格コード	成分コード	種別許可成分名称	配合上限 (%)
42	521198	ヨウ化ニンニクエキス	なし
42	521199	ヨウ化パラジメチルアミノスチリルヘプチルメチルチアゾリウム	0.001
73	520981	赤色 3 号	なし
		橙色 206 号	なし
		橙色 207 号	なし
		赤色 232 号	なし

これら 6 目中上限の設定があるのは、僅かにヨウ化パラジメチルアミノスチリルヘプチルメチルチアゾリウムのみであった。

従って、ヨウ化パラジメチルアミノスチリルヘプチルメチルチアゾリウムの化粧品種別許可基準及びポジティブリストの配合上限は、ヨウ素の含有に関する上限ではなくあくまでも使用前例に基づくものと考えられる。

3) 化粧品成分表示名称

現在日本化粧品工業会が表示名称を設定した原料中ヨウ素を含む原料として、少なくとも以下の 3 種があり、「ヨウ素を含む」という表示はない。

ヨウ化 K

ヨウ化加水分解エクステンシン

ヨウ化水素 TEA

外国の使用状況の項にて詳細を記載するが、欧州における「ヨウ素を含む」という表示は、ヨウ素の分布の少ない地域に居住しているヨウ素欠乏状態にある人々に対する健康を懸念した上での問題である。しかしながら、日本国においてはヨウ素欠乏状態は考えられなく、また、上記に記載したようにヨウ素を含む数種の原料に「ヨウ素を含む」という表示の必要がないことから、「ヨウ素を含む」とする表示は不要であると考えられる。

6 ヨウ素皮膚アレルギーに関する調査

ヨウ素アレルギーのヒトへの使用におけるアレルギー反応惹起についてデータベース：JMEDPlus を用い、最近の動向を調べるため 1981 年から現在までの約 23 年間検索した。その結果国内文献で 20 件の関連文献が見つかった。16/20 件は、ポビドンヨードによる接触性皮膚炎に関する文献であった。ヨウ素によると認識されている接触性皮膚炎が殆どポビドンヨード皮膚炎であることを裏付ける文献として、6 年間にわたる山口赤十字病院による文献がある。その中で著者はポビドンヨードによる感作とヨードの感作は異なると報告している。

本文献では、イソジン液に陽性反応を示した被験者に成分別パッチテストを行い、【表 1】の結果を得たと報告している。

【表 1】 成分パッチテストで陽性反応を示した症例数

イソジン液に陽性反応を示した被験者数 4 例	ポビドンヨード	ヨード	ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル
	4/4	0/4	1/4

この考えは、ポビドンヨード製剤による接触皮膚炎例において、多くの例がヨードのパッチテスト陰性であるとする他の文献でも示されている^(*)。

本文献を別紙 4 及びヨウ素の接触性皮膚炎に関する文献の概要を別紙 5 に添付する。

更に、ヨウ素を配合している皮膚外用剤を「医療薬日本医薬品集」2004 年から抜粋し、【表 2】にまとめた。これらヨウ素を含む製品が、アレルギーを起こした報告並びにヨウ素を含む標準アレルギーの報告も上記約 23 年間の検索結果中（山口赤十字病院文献を含む）にはなかった。したがって、本 IPBC のヨウ素により皮膚アレルギー反応が惹起される可能性は低いと考えられる。

【表 2】 日本医薬品集 DB 「医療薬日本医薬品集」2004 年収載ヨウ素外用剤

製品名	会社名	一般名
ヨウ素		ヨウ素
ヨウ素	岩城	ヨウ素
ヨウ素「エビス」	エビス	ヨウ素
ヨウ素	小塚	ヨウ素
ヨウ素「司生堂」	司生堂	ヨウ素
「純生」ヨウ素	純生	ヨウ素
ヨウ素	日興製薬	ヨウ素
ヨウ素	山善	ヨウ素
ヨウ素「ヨシダ」	吉田製薬	ヨウ素
プレポダインソリューション	丸石：大阪・参天	ヨウ素
プレポダインスクラブ	丸石：大阪・参天	ヨウ素
プレポダインフィールド	丸石：大阪・参天	ヨウ素
デクラート	日本新薬	ヨウ素
カデックス	日医工・三菱ウェルファーマ、エスエス、鳥居	ヨウ素
カデックス軟膏 0.9%	日医工・三菱ウェルファーマ、エスエス	ヨウ素

* 細川佳代、三家薫、赤枝民代他：外用剤による接触皮膚炎のパッチテスト成績。皮膚 35（増 16）：81-87. 1993

† 角田孝彦、川村真樹、青木恵理他：ポビドンヨード製剤による接触アレルギー 22 例の検討。臨床皮膚科 52：201-205, 1998

ヨウ素の接触性皮膚炎に関する 20 文献の概要

17 番目に最近 6 年間の外用剤接触皮膚炎例(原標題は英語)の文献及びその概要

Contact dermatitis due to topical medicaments for the past six years.

Environ Dermatol. VOL. 5, NO. 4 ; PAGE. 210-215 ; (1998/10) , 山口赤十字病院
を含む。

【1】

碎石位における体下不織布挿入には注意が必要!ヨード接触性皮膚炎症例から学ぶこと

大脇哲洋、吉中平次、当房和己、宮園きよ子、高松英夫(鹿児島大病院手術部)

医科器械学 VOL. 74, NO. 4 ; PAGE. 216 ; (2004/04/01)

手術用ドレープ・吸ラミシートの使用法において、ヨードによる接触性皮膚炎の症例を経験したので、紹介すると共に手術用不織布に関する考察を行った。碎石位の子宮全摘手術の際、手術後で臀部に敷き込んだ吸ラミシートの折返し部分に一致した皮膚の発赤を確認した。ヨードによる接触性皮膚炎と診断した。吸ラミシートの折り返し部分がヨードホールを吸収せず、皮膚炎を生じたと判断した。

【2】

化学物質による皮膚障害 31 10%ポビドンヨード液による一次刺激性接触皮膚炎

Dermatopathy due to the chemicals substance. 31. Primary stimulative contact dermatitis due to the 10% povidone-iodine liquid.

飯島茂子、(水戸済生会総合病院)

医薬ジャーナル VOL. 38, NO. 11 ; PAGE. 2990 (1) -2990 (9) ; (2002/11/01)

著者らが経験した、腰背部、でん部及び大腿後面にかけて人工的で異様な紅斑の 22 例のうち 6 症例(男女)を供覧した。皮膚の外用消毒剤として常用される 10%ポビドンヨード(イソジン)液による医原性一次刺激性接触皮膚炎と診断した。予防法として、消毒後のイソジン液の乾燥、消毒に要するイソジン液の適量使用及び余分なイソジン液のチオ硫酸ナトリウムによる不活化を挙げた。

【3】

臨床皮膚科 最近のトピックス Clinical Dermatology 1999 4 皮膚疾患治療のポイント アトピー性皮膚炎のイソジン消毒療法の功罪

Evaluation of povidone-iodine in the treatment of atopic dermatitis—the merits and demerits.

多田譲治、戸井洋一郎、秋山尚範、荒田次郎、(岡山大医)

臨床皮膚科 VOL. 53, NO. 5 ; PAGE. 109-112 ; (1999/04/15)

アトピー性皮膚炎(AD)の湿疹病変部から高率に黄色ぶどう球菌(Sa)が分離される。

しかし AD における Sa は感染でなく定着で、菌型も表在性感染症と異なり、エンテロトキシンなどの毒素を産生する。以上から Sa は AD の増悪因子と考えられその除菌、滅菌は大切であるが抗菌性薬剤の選択と使用法が特に重要である。現在 AD に理想的な消毒剤は存在していない。ポビドンヨードを用いる場合は有効ヨウ素濃度の高い原液が有効である。しかし AD の消毒療法はアレルギー炎症が持続した状態であることを考慮する必要がある。イソジン外用の効果は自験例からも、報告からも確認できなかった。逆に刺激性、アレルギー性接触性皮膚炎の増加が報告されている。

【4】

ポビドンヨード製剤の添加物による接触皮膚炎

Contact dermatitis due to an additive of povidone iodine solution.

角田孝彦、渡辺昌彦、(山形市病院済生館) 門馬節子、(もんま内科皮膚科医院) 飯島茂子、(水戸済生会総合病院)

臨床皮膚科 VOL. 53, NO. 13 ; PAGE. 1144-1146 ; (1999/12/01)

症例は 22 歳女性で、左下腿の潰瘍とその周囲の皮膚炎を主訴とした。左下腿の低温熱傷に対し、ポビドンヨード (PI) 製剤を 4 週間使用後に発症した。24 時間パッチテストでは、2% ポビドンヨード水溶液は陰性、0. 2% ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル (PENPE) 水溶液が陽性であった。PENPE と化学構造を類似するポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルのパッチテストも陽性であった。以上より、PI 製剤の添加物による接触皮膚炎と診断し、PI 製剤を中止した。ステロイド軟膏を外用して皮膚炎は軽快し、低温熱傷に対してデブリドマンと植皮を行った。また 2 か月後にヘパリン類似物とラノリンでも接触皮膚炎を生じた。

【5】

ポビドンヨード製剤による接触アレルギー 22 例の検討

Twenty two cases of contact allergy due to povidone iodine.

角田孝彦、川村真樹、青木恵理、出口雅敏、馬目英明、井口牧子、(山形市病院済生館)

臨床皮膚科 VOL. 52, NO. 3 ; PAGE. 201-205 ; (1998/03)

ポビドンヨード (PI) 製剤であるポビドン液 (10%PI) による接触皮膚炎 10 例、手湿疹の感作 1 例、皮膚潰瘍やじょくそうでの感作 10 例、ユーバスタ (3%PI) のじょくそうによる感作 1 例を経験した。コントロールパッチテストと比較した結果、PI のパッチテストは 2%~2. 5% 水溶液の陽性が最も意味があると考えられた。患者のパッチテストで 2. 5% 水溶液の陰性はなく、0. 2% ヨードグリセリンの陽性例は少ないことから大部分の症例の抗原決定基はヨードではなく PI であると考えられた。ユーバスタの感作例はパッチテストで PI 水溶液より低い濃度のユーバスタの方が強い反応がみられた。

【6】

イソジン液とゲンタシン軟膏に同時にアレルギー性接触皮膚炎を生じた 1 例

A case of generating simultaneous allergic contact dermatitis with isodine liquid and gentamicin ointment.

高田祐子、加来信子、林忍、出来尾哲、(島根医大)

島根医学 VOL. 17, NO. 3 ; PAGE. 335-339 ; (1997/09)

症例は 72 歳女で、左側腹部に生じた脂漏性角化症を切除縫縮後、イソジン液で消毒し、ゲンタシン軟膏を塗布していたところ、その部位に浸潤性紅斑と丘疹が出現した。

パッチテストの結果から、イソジン液についてはイソジンの一成分であるヨウ素が、ゲンタシン軟膏についてはその主成分である硫酸ゲンタマイシンがそれぞれのアレルギー性接触皮膚炎の原因であることが判明した。また、調べ得る限りのアミノグリコシド系薬剤についてパッチテストを行い、その結果から、ストレプトチジン、フォルタミン等ではなく 2-デオキシストレプトミンが原因となった抗原決定群であると考えられた。

【7】

副作用症例データベース医薬品情報提示の新しい試み 皮膚科用薬 潰瘍と硬結を形成したポビドンヨードによる接触皮膚炎の1例

Database of side effect cases. New trial of presentation of drug information. Dermatological medicines. A case of contact dermatitis caused by povidone-iodine.

池田政身 (高知医大)

診断と治療 VOL. 84, 増刊号 ; PAGE. 754 ; (1996/10)

【8】

副作用症例データベース医薬品情報提示の新しい試み皮膚科用薬ポビドンヨード製剤による接触性皮膚炎の1例

Database of side effect cases. New trial of presentation of drug information. Dermatological medicines. Caused by povidone-iodine pharmaceutical.

今門純久、(東大)

診断と治療 VOL. 84, 増刊号 ; PAGE. 750 ; (1996/10)

【9】

アトピー性皮膚炎 診断-現況と最近の進歩 アトピー性皮膚炎における合併症
岸本恵美、江藤隆史、(東京通信病院皮膚科)

医学のあゆみ VOL. 210, NO. 1 ; PAGE. 51-56 ; (2004/07/03)

アトピー性皮膚炎では、皮膚のバリア機能の低下によりさまざまなウイルス、細菌に対して易感染性を示す。さらに、掻破という行為も加わり、皮膚炎の病変部位に自家接種しやすい状態となっている。アトピー性皮膚炎で合併しやすい、あるいは悪化しやすい感染症として Kaposi 水痘様発疹症、伝染性膿疱瘡、伝染性軟属腫などがあげられる。また、合併症として意外に多いのが外用薬による接触皮膚炎である。消毒剤として用いられるポビドンヨードによる接触皮膚炎にもときどき遭遇するが、ここでは最近アトピー性皮膚炎には禁忌とさえいわれつつある非ステロイド系消炎外用剤の接触皮膚炎を紹介する。さらに、アトピー性皮膚炎の合併症として重要な眼合併症についても簡単に触れる。 (著者抄録)

【10】

日常診療に役立つ知識 皮膚潰瘍 (じょくそうなど) の消毒は不要?!

木花光、(神奈川県済生会横浜市南部病院)

日本臨床皮膚科医学会雑誌 NO. 81 ; PAGE. 194-197 ; (2004/04/15)

イソジンが乾くことなく液体のまま皮膚と長時間接していると、刺激性皮膚炎を起こす。イソジンをびらん塗ると、刺激性に皮膚を障害して潰瘍になることがある。

潰瘍を消毒しても菌は陰性化しない。消毒薬は血液、膿などの有機物の存在下では効果が期待できない。Hailey-Hailey 病のびらんに対して、消毒薬なし、ステロイド剤外用のみでコントロールでき、感染は一度も起こしていない。消毒薬は接触皮膚炎の原因になる。潰瘍があっても入浴できる。感染性粉りゆうに対しては、5mm 径のパンチで穴をあけ、内容物を掻はする。以上、びらん・潰瘍は消毒しなくても感染することはないと述べてきたが、厚い壊死で覆われている潰瘍は早く壊死を除去しなければならない。

【11】

ポビドンヨード（イソジン）による化学熱傷（接触性皮膚炎）

村田洋、（兵庫県こども病院麻酔科）

荒木亜紀、（神戸常盤短大看護学科）

OPE Nursing VOL. 19, NO. 6 ; PAGE. 660-662 ; (2004/06/01)

術野の消毒に用いられるポビドンヨード（P）による化学熱傷（接触性皮膚炎）は、長時間皮膚と接触することによって生じる炎症である。手術台に接触している部位や体表の陥凹している部位、電気メス対極板に接触している部位に好発する。色素沈着、発赤、腫脹、水ほう形成などの症状を呈する。ステロイド軟膏が有効である。予防・対策について述べた。

【12】

日常外来診療における小創傷への適切な対応 接触皮膚炎、おむつ皮膚炎、真菌性皮膚炎、ヘルペス感染症

Contact Dermatitis, Diaper Dermatitis, Dermatomycosis, and Herpetic Infections in the Pediatric Surgical Field

新井健男、（YOU ヒフ科クリニック）

小児外科 VOL. 35, NO. 8 ; PAGE. 982-986 ; (2003/08/25)

小児外科臨床領域における皮膚疾患の内、おむつ皮膚炎、接触皮膚炎、真菌性皮膚炎とヘルペス感染症における皮膚病学的問題について検討した。各疾患の概要と診断と治療を記述した。これらの皮膚症状に対する診断と治療はそれほど難しくない。接触皮膚炎では原因物質の追求と排除、そしてステロイド外用剤あるいはステロイド剤の内服とする。おむつ皮膚炎では清潔にして乾燥させ、古典的軟膏塗布でよい。真菌性皮膚炎では原因菌は白せん菌かカンジダ菌であるが小児ではカンジダ性が多く、抗生剤投与を行う。ヘルペス感染症は細菌との鑑別診断が必要であるが簡易ギムザ染色法により鑑別する。小児外科医は、おむつ皮膚炎、接触皮膚炎、皮膚真菌症とヘルペス感染症などの皮膚疾患の患の可能性に気づかなければならない。より良い治療を成し遂げる最高の方法は、皮膚科医と相談することである。

【13】

外科と薬剤 日常診療に必要な薬剤の知識とその使い方 外用化膿性疾患用薬

Topical antimicrobial medications.

小沢健太 吉川邦彦、（大阪大大学院医学系研究科分子病態医学皮膚科学）

外科治療 VOL. 88 NO. 3 ; PAGE. 374-377 ; (2003/03/01)

外用化膿性疾患用薬は創傷の感染制御と創傷治癒の促進を目的として用いられる。

はじめに、ポビドンヨード、グルコン酸クロルヘキシジン、及びアクリノールの効果、使用方法、副作用について述べた。これらの外用殺菌消毒剤は急性期の創面に対して用いられる。選択毒性がなく細胞に対しても毒性を示す。次いで、抗生物質含有軟膏に関して、効果、使用方法、注意点について概説した。次に、ブロメライン及びエレースなどの壊死組織除去剤の効果、使用方法、副作用について解説した。さらに、ヨウ素カデキソマー、白糖ポビドンヨード配合剤、スルファジアジン銀、及びピオクタニンなどの抗菌外用剤について説明した。最後に、使用薬剤による接触皮膚炎について述べた。

【14】

内科医に必要な皮膚科最新情報 救急・往診に必要な内科医の皮膚科的知識
消毒薬・外用薬による接触性皮膚炎

江藤隆史, 〈郵政事業庁 東京通信病院 皮膚科〉

診断と治療 VOL. 90, NO. 9; PAGE. 1573-1579; (2002/09/01)

消毒薬・外用薬による接触性皮膚炎の具体例を示し、その診断・治療のポイントについて解説した。ヒビテン、オスバン、ハイアミンなどの消毒薬による接触性皮膚炎の報告が多くなったと述べた。イソジンによる下腿の外傷部潰瘍化例、イソジンとユーバスタで急性憎悪を認めた下肢静脈鬱滞に伴う難治性下腿潰瘍例、などの症例写真と所見を呈示した。外用薬による接触皮膚炎例として、毛囊炎に対するマキロン、クロマイ軟膏、アンダーム軟膏、ステロイド外用薬アルメタ軟膏などの症例像と所見を呈示した。接触性皮膚炎に対してパッチテストによる診断が有用であり、原因薬剤の中止に加え、ステロイド外用薬や生理的食塩水による洗浄のみの治療を勧めた。

【15】

皮膚保護成分含有薬用ハンドソープ（花王ソフティ薬用ハンドウォッシュ 10）の抗菌効果と皮膚刺激性の検討

石沢俊幸、近藤慈夫、山形大) 白石正、仲川義人 長岡栄子、仙形大医病院) 中村幹彦 (花王化学品研) 阿部吉明、中島基貴 (花王)

西日本皮膚科 VOL. 62, NO. 6; PAGE. 777-782; (2000/12/01)

殺菌洗浄剤である花王ソフティ薬用ハンドウォッシュ I の抗菌効果と皮膚刺激性の検討を行った。滅菌率や最小殺菌希釈倍率からみた抗菌効果は、殺菌洗浄剤塩化ベンザルコニウムやトリクロサンに比べ有意に高く、消毒剤グルコン酸クロルヘキシジンやポビドンヨードとほぼ同等の効果を有していた。また、I の使用に伴う角層水分量の減少率や経皮水分喪失量は、他の製剤に比べて優位に押さえられていた。また 46 例を対象とした 4 週間使用における手荒れや使用後のアンケート調査については、2 例に接触皮膚炎様症状が認められ若干の皮疹スコアの悪化が見られたが、中等度以上の悪化は認めなかった。I は皮膚刺激が少なく、手に優しい消毒剤として有用と考えた。

【16】

10%ポビドンヨード液による化学熱傷の 1 例

寺師浩人 加藤愛子, 渋谷博美, 浅田裕司, 〈大分医大〉

日本形成外科学会誌 VOL. 20, NO. 7; PAGE. 436-438; (2000/07/20)

2 歳女児の多合し症の手術の際、駆血帯の下に巻いた原綿に誤って付着した 10%ポビドンヨード (PVP-I) 液により大腿後面に化学熱傷を生じた。溶液状態の 10%PVP-I 液が皮膚表面と密着しており、さらに駆血帯による圧迫が原綿内の乾燥を妨げ、皮膚との接触をより密にしていた。貼付試験を、1) 10% (PVP-I) 液の原液、2) 1/10 希釈液、3) 8%チオ硫酸ナトリウム液を 1:1 に混合した液、4) 蒸留水、5) 原液をリント布に滴らし乾燥させたもの、により行った。その結果、2) は 4 時間も陽性、3) は 4 時間でも陰性、5) は陽性であった。状況証拠と貼付試験の結果より、紅斑は化学熱傷と診断した。今後、消毒液の取扱いにも細心の注意が必要であると認識した。

【17】

最近 6 年間の外用剤接触皮膚炎例(原標題は英語)

Contact dermatitis due to topical medicaments for the past six years.

NISHIOKA K, SEGUCHI T, (Yamaguchi Red Cross Hospital, Yamaguchi, JPN)

MURATA M, (Hikari Dermatological Clinic, Hikari, JPN)

ISHIKAWA T, (Ishikawa Dermatological Clinic, Iwata-gun, JPN)

Environ Dermatol. VOL. 5, NO. 4; PAGE. 210-215; (1998/10)

1991年7月1日～1997年6月30日の6年間に山口赤十字病院皮膚科を受診し、接触皮膚炎が疑われたためにパッチテストを施行した896症例のうち、外用剤接触皮膚炎と確定された82例を対象とした。薬効別原因外用剤の症例数は、湿布剤17例、消毒剤16例、ステロイド剤11例、抗真菌剤9例、非ステロイド剤8例、抗生物質7例、その他4例であった。陽性頻度の高かった製品は、イソジン、オイラックス、ブデソン、クロマイP軟膏、清涼油であった。製品成分中のアレルゲンが確定されたのは、91例中40例であった。陽性頻度の高かったアレルゲンは、ブデソニド、クロタミトン、ネオマイシン、ポピドンヨードであった。

【18】

治療の最前線 II アトピー性皮膚炎の治療に用いた外用剤による接触皮膚炎

The forefront of a treatment. II. Contact dermatitis by external preparation for a treatment of atopic dermatitis.

東のぶ彦, (市立堺病院)

日本皮膚科学会雑誌 VOL. 106NO. 13; PAGE. 1805-1807; (1996/12)

アトピー性皮膚炎に使用した外用剤による接触皮膚炎は非ステロイド剤による刺激性接触皮膚炎が最も多く、ついでアレルギー性接触皮膚炎が多かった。ステロイド剤では刺激性接触皮膚炎もアレルギー性接触皮膚炎も少なかった。代表的な症例として、イソジン液による刺激性皮膚炎、イブプロフェンピコノールクリームによるアレルギー性接触皮膚炎などについて紹介した。

【19】

副作用症例データベース 医薬品情報提示の新しい試み 皮膚科用薬 イソジンとオルセノン軟膏により接触性皮膚炎を生じた下腿潰瘍の1例

Database of side effect cases. New trial of presentation of drug information. Dermatological medicines. A case of lower leg ulcer producing contact dermatitis by isodine and Orcenon salve.

紫芝敬子, (日赤医療セ)

診断と治療 VOL. 84, 増刊号; PAGE. 753; (1996/10)

【20】

イソジン消毒と術後のばん創膏かぶれについて

Rash by isodine disinfection and postoperative adhesive tape.

徳竹初枝, 藤井智恵子, 荒野明美, 板橋由恵, 小川秀美, (東京都老人医療セ)

東京都老人医療センター看護研究集録・教育活動報告 NO. 20 (1993); PAGE. 47-49; (1994/09)

二. 参考資料

CIR final report の翻訳及び原文 (添付資料ニ-1-1)

添付資料一覧

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

添付資料イ-1-1	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Feb. 13, 2004
添付資料イ-4-1	SCCNFP の提言に関する COLIPA からの書簡
添付資料イ-4-2	TWENTY-FOURTH COMMISSION DIRECTIVE 2000/6/EC
添付資料イ-4-3	THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS : OPINION (SCCNFP/0826/04)
添付資料イ-5-1	IPBC 配合化粧品によるチャレンジテスト

ロ. 物理的・化学的性質等に関する資料

添付資料ロ-3-1	IPBC の紫外線吸収性試験
-----------	----------------

ハ. 安全性に関する資料

添付資料ハ-1-1	IPBC のラットを用いた急性毒性試験
添付資料ハ-2-1	IPBC のラットを用いた 90 日間経口反復投与による亜急性毒性試験
添付資料ハ-3-1	ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験
添付資料ハ-3-2	IPBC のラットを用いた強制経口投与による催奇形性試験
添付資料ハ-4-1	IPBC のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験
添付資料ハ-5-1	ヒトを用いた繰り返し閉塞パッチテスト
添付資料ハ-6-1	IPBC のモルモットを用いた皮膚感作性試験
添付資料ハ-9-1	0.5%IPBC 原体を用いた眼一次刺激性試験
添付資料ハ-9-2	0.02%IPBC を含有するアイライナーによる眼一次刺激性試験
添付資料ハ-9-3	0.02%IPBC を含有するスキンクリームによる眼一次刺激性試験
添付資料ハ-9-4	0.02%IPBC を含有するシャンプーによる眼一次刺激性試験
添付資料ハ-10-1	IPBC の細菌を用いた復帰突然変異試験
添付資料ハ-10-2	IPBC の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験
添付資料ハ-10-3	IPBC のマウスを用いた小核試験
添付資料ハ-10-4	IPBC のラット肝の初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験
添付資料ハ-11-1	0.2%及び 0.02%の IPBC を用いたヒトパッチテスト
添付資料ハ-11-2	0.02%IPBC を配合したアイライナーによるヒトパッチテスト
添付資料ハ-11-3	0.02%IPBC を配合したクリームによるヒトパッチテスト
添付資料ハ-11-4	0.02%IPBC を配合したシャンプーによるヒトパッチテスト
添付資料ハ-12-1	吸収・分布・代謝・排泄
添付資料ハ-12-2	皮膚透過試験
添付資料ハ-13-1	IPBC のラットを用いた急性吸入毒性試験
添付資料ハ-14-1	IPBC のラットを用いた 104 週間混餌投与によるがん原性試験

二. 参考資料

添付資料二-1-1	CIR final report
-----------	------------------