

③ 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒性-25-2)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度: カスガマイシンー塩酸塩 (遊離塩基として) %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *hcr*<sup>-</sup> 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で復帰突然変異原性を検定した。  
検体は蒸留水に溶解し、5~200 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制で行った。

試験結果: 結果を次表に示す。

検体では供試したいずれの菌株においても、また、代謝活性化の存在、非存在にかかわらず、対照と比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、β-プロピオラクトン、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレンでは対照と比べ著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。また、2-アミノアントラセンは S9 Mix を加えることにより活性化され、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株に著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果から検体の復帰変異誘発性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果

(表中の数値は2反復の測定値)

薬 物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ plate)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>hcr</i> <sup>r</sup>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対 照 (蒸留水)	0	-	19	11	159	7	10	32	
			23	7	172	9	19	32	
検 体	5	-	19	6	154	3	16	22	
			26	12	170	6	16	27	
	10	-	15	10	129	5	6	26	
			19	12	184	5	13	27	
	50	-	15	8	179	5	11	24	
			24	7	191	4	11	30	
	100	-	16	5	164	5	11	13	
			19	8	139	4	14	30	
	200	-	14	11	125	5	14	28	
			21	7	134	7	17	29	
対 照 (蒸留水)	0	+	10	6	156	4	7	29	
			20	16	144	6	12	40	
検 体	5	+	13	11	165	5	11	21	
			18	9	192	6	13	22	
	10	+	15	6	186	10	12	32	
			26	8	167	12	15	46	
	50	+	12	13	177	7	14	15	
			17	8	220	7	16	28	
	100	+	10	12	157	3	7	23	
			23	12	145	4	14	30	
	200	+	16	5	130	4	7	24	
			23	4	135	7	12	26	
陽性 対照	2-アミノアントラセン	20	-		4	216	20	33	22
					14	221	21	44	33
		20	+		450	3390	258	3148	5540
					555	4380	291	1584	5440
	AF-2	0.05	-			1274			
						1282			
				1698					
		0.25	-	1664					
		0.1	-						353
									326
9-アミノアクリジン	200	-				ca. 8000			
						ca. 8000			
$\beta$ -プロピオラクトン	50	-		1400					
				1500					
2-ニトロフルオレン	50	-					2868		
							3786		

空欄：試験せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

④ 宿主経由試験

(資料 毒性-25-3)

試験機関：  
報告書作成年：1976年

検体の純度： カスガマイシンー塩酸塩（遊離塩基として） %

試験方法： カスガマイシンを 0、500、2000 mg/kg/日の投与量で雄マウス（ICR系）に24時間間隔で2回経口投与した。2回目の投与直後に、*Salmonella typhimurium* ヒステジン要求性株 G46 を腹腔内投与し、3時間後に、腹腔内菌液を回収してこの復帰変異菌数を調べた（Legatorらの方法）。また、G46株を用いて *in vitro* における復帰変異試験も行った。

試験結果：

宿主経由試験

	総投与量 mg/kg	復帰変異 菌数/mL	生存菌数 ( $\times 10^8$ /mL)	10 <sup>8</sup> 個の生存菌数あたりの復帰変異 菌数	
				平均値	±S.D
対 照 (蒸留水)		5.8	34.8	0.17	0.38±0.20
		15.0	24.0	0.63	
		20.0	41.3	0.48	
		15.8	37.5	0.42	
		10.0	55.6	0.18	
検 体	500×2	30.0	58.4	0.51	0.33±0.12
		35.0	83.2	0.42	
		10.0	46.7	0.21	
		22.5	65.5	0.34	
		18.3	59.2	0.31	
		7.5	40.8	0.18	
	2000×2	5.0	42.7	0.12	0.41±0.30
		15.0	47.9	0.31	
		35.8	37.6	0.95	
		16.7	35.7	0.47	
		7.5	46.2	0.16	
		26.7	60.7	0.44	
陽性対照 (DMN)	50	5177	63.3	82	175±57***
		7450	45.6	163	
		9530	59.1	161	
		10233	57.2	179	
		11967	56.0	214	
		10703	42.9	249	

\*\*\*P<0.001 (統計学的手法については報告書に記載なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

G46 株を用いた復帰変異試験 (*in vitro*)

(表中の数値は2反復の測定値)

検体名	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復帰変異 コロニー数/ plate
カスガマイシンー塩酸塩	0	0 13
	10	3 3
	50	2 1
	100	4 5
	500	5 5
$\beta$ -プロピオラクトン (陽性対照)	1000	159 173

宿主経路試験において、検体投与群では対照群と比較して復帰変異菌数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群として用いた DMN (ジメチルニトロサミン) 投与群では対照群と比較して著明な復帰変異菌数の増加が認められた。また、G46 株を用いた *in vitro* における復帰変異試験の結果は陰性であった。

以上の結果より、G46 株を用いた宿主経路試験において、検体の変異原性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ 染色体異常試験

チャイニーズハムスターの卵巣 (CHO) 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 毒性-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: カスガマイシンー塩酸塩 (遊離塩基として) %

試験方法: チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞を用いた。

各濃度 200 個 (100 個/カルチャー2 反復の合計) の細胞の分裂中期像を観察した。  
染色体の異常を切断、欠損、断片、三または四放射状、転位、環、細片その他に  
分類し計測した。異常を有する細胞の出現頻度と溶媒対照及び陰性対照の結果と  
を統計学的に比較し、 $P < 0.05$  の場合に有意差あり (陽性) とした。

用量設定根拠;

結果: 結果を次表に示す。

検体は溶媒の溶解限度である 5.0 mg/mL でも、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常の発現頻度において意味のある増加を誘起しなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドは有意な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、本検体における CHO 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果：

代謝 活性化の 有無	薬 物	濃 度 (mg/mL)	検査 細胞 数	異常の数と型										異常数 /細胞	異常の ある 細胞率 (%)	1以上の 異常のあ る細胞率 (%)			
				染色体分体型					染色体型				その他						
				TB	F	TR	QR	CR	SB	AF	D	R	PU				その他		
非 活 性 化	陰性対照と 溶媒対照	-	200	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0.03	2.5	0.0
	陽性対照 (マイトマイ シンC)	1.0 µg/mL	50	2	0	8	2	1	0	0	3	0	0	0	1ID	0	0.34	24.0*	4.0
	検 体	2.0	200	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0.02	2.0	0.0
		3.0	200	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1P+	0	>0.02	1.5	1.0
		4.0	200	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	>0.03	3.0	0.5
		5.0	200	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2P+	0	>0.02	1.5	1.0
活 性 化	陰性対照と 溶媒対照	-	200	1	1	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	>0.03	2.0	1.0	
	陽性対照 (シクロホスフ ァミド)	50 µg/mL	50	2	0	1	1	0	4	4	1	0	1	0	0	>0.32	30.0*	4.0	
	検 体	2.0	200	1	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0.02	2.0	0.0
		3.0	200	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0.02	2.0	0.0
		4.0	200	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	1P+	0	>0.04	3.5	0.5
		5.0	200	2	0	1	1	0	0	0	2	4	1	0	0	0	0.06	5.0	0.5

\*：陰性及び溶媒対照よりも有意に大 (Fisherの直接確率計算法 P<0.01)

陰性対照；カルチャー培地のみ

溶媒対照；McCoy5aを20 µL/mL添加

TB；染色体の切断 (Chromatid break)

TR；三放射状 (Triradial)

CR；複合的転移 (Complex Rearrangement)

AF；無動原体断片 (Acentric Fragment)

R；環 (Ring)

その他

ID；中間部の削損 (Interstitial Deletion)

F；染色体の断片 (Chromatid fragment)

QR；四放射状 (Quadri-radial)

SB；染色体切断 (Chromosome break)

D；二動原体 (Dicentric)

PU；細片染色体 (Pulverized chromosome)

P+；細片複数染色体 (Pulverized chromosomes)

⑥ マウスを用いた小核試験

(資料 毒性-27)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：カスガマイシンー塩酸塩（遊離塩基として） %

供試動物：CD-1 系マウス（5～6 週齢）、平均体重；雄 26.7g、雌 22.2g

一群当たり動物数；

高用量群及び溶媒対照群 雌雄各 15 匹

低、中用量群及び陽性対照群 雌雄各 5 匹

試験方法：検体を蒸留水に溶解し 200、1000 及び 5000 mg/kg の用量で 1 回経口投与した。最高用量の 5000 mg/kg は水を溶媒とした実際に投与可能なほぼ最高の用量で、予備試験の結果、骨髄細胞の分裂にいくらか毒性があるようにみえたが、1 匹(8 匹中)を除いて悪い副作用症状は観察されなかったため選択した。なお、溶媒対照群として蒸留水を、陽性対照群としてクロラムブシル(30 mg/kg)を同様に 1 回経口投与した。

投与 24 時間後に各群雌雄各 5 匹を 48 及び 72 時間後にそれぞれ高用量群及び溶媒対照群雌雄各 5 匹屠殺し、大骨髄を切り出し、骨髄細胞を採取、スライドを作製した。1 動物当たり約 2000 個の赤血球につき小核の存在を調べ、1000 個の多染性赤血球 (PCE) 当たりの小核を有する多染性赤血球数 (MNPCE) を求め、Mann-Whitney U 検定法を用いて統計学的に解析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果：

薬 物	用量 (mg/kg)	性	スコアした PCE 総数	MNPCE 総数	1000 個当りの 平均 MNPCE 数 と標準偏差	スコア した NCE 総数	MNCE 総数	1000 個当りの 平均 MNCE 数 と標準偏差	PCE 数 /NCE 数
溶媒対照	-	雄	5062	4	0.8±0.8	6600	1	0.2±0.4	0.8
		雌	5290	3	0.6±0.5	5266	1	0.2±0.4	1.0
検 体	200	雄	5061	5	1.0±0.7	5847	1	0.2±0.4	0.9
		雌	5122	5	1.0±1.0	5525	2	0.4±0.8	0.9
	1000	雄	5077	2	0.4±0.9	5665	3	0.5±0.8	0.9
		雌	5074	6	1.2±0.8	5292	3	0.6±1.3	1.0
	5000	雄	5261	9	1.6±1.4	5412	4	0.7±0.8	1.0
		雌	5389	7	1.2±1.4	5163	3	0.6±0.8	1.0
陽性対照	30	雄	5064	237	46.8±4.6**	5790	6	1.0±0.3	0.9
		雌	5309	229	43.3±7.4**	5766	6	1.0±0.9	0.9
投与 48 時間後									
溶媒対照	-	雄	5526	3	0.5±1.2	5478	2	0.3±0.5	1.0
		雌	5772	6	1.0±0.7	5111	2	0.4±0.5	1.1
検 体	5000	雄	5095	2	0.4±0.5	5440	1	0.2±0.4	0.9
		雌	5520	4	0.8±0.8	5122	4	0.8±0.8	1.1
投与 72 時間後									
溶媒対照	-	雄	5046	2	0.4±0.5	5804	2	0.4±0.5	0.9
		雌	6045	7	1.1±1.3	5069	0	0.0±0.0	1.2
検 体	5000	雄	5029	3	0.6±0.5	5915	3	0.5±0.7	0.9
		雌	5244	4	0.7±0.8	5196	2	0.4±0.8	1.0

PCE：多染性赤血球

MNPCE：小核を有する多染性赤血球

NCE：正染性赤血球

MNCE：小核を有する正染性赤血球

Mann-Whitney U 検定法：\*\* P<0.01

検体投与群の投与 24、48 及び 72 時間後の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、溶媒対照群と差がなかった。一方、陽性対照群は溶媒対照群に比し統計学的に有意な出現頻度の増加がみられた (P<0.01)。

なお各群とも雌雄の間に差はなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。



(13) 生体機能影響

① 生体機能への影響に関する試験

(資料 毒性-28)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度： カスガマイシンー塩酸塩（遊離塩基として） %  
(試験液の調製にあつては純度換算を行った。)

1) マウスの中樞神経系に対する作用

① マウスにおける一般状態 (Irwin 試験)

供試動物： ICR 系マウス (5 週齢)、体重；雄 29.3~32.2 g、一群雄 3 匹

投与方法： 検体を 0.5% トラガント溶液に溶かし、0、500、1500 及び 5000 mg/kg を経口投与し、投与後 0.5、1、2 及び 4 時間に Irwin の多次元観察法に準じて一般状態を観察した。

結果： 500 及び 1500 mg/kg 投与では一般症状に及ぼす影響は認められなかった。5000 mg/kg 投与では 0.5 時間後に反応性及び自発運動量のごく軽度な低下が認められたが、2 時間以降影響は認められなかった。

② マウスにおける睡眠時間に対する作用

供試動物： ICR 系マウス (5 週齢)、体重；雄 28.3~33.6 g、一群雄 8 匹

投与方法： 検体を 0.5% トラガント溶液に溶かし、0、500、1500 及び 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 時間後にヘキソバルビタール 80 mg/kg を腹腔内投与した。投与後、動物を温水マット上に置き、正向反射消失から正向反射回復までの時間を睡眠時間として測定した。

結果： 全投与群で睡眠時間に対する影響は認められなかった。

③ マウスにおける痙攣誘発作用

供試動物： ICR 系マウス (5 週齢)、体重；雄 27.2~32.8 g、一群雄 10 匹

投与方法： 検体を 0.5% トラガント溶液に溶かし、0、500、1500 及び 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 時間後に電撃痙攣装置を用いて、角膜に正常動物の痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展及び間代性の各痙攣、昏睡の発現の有無を観察した。

結果： 全投与群で強直性屈曲、強直性伸展及び間代性痙攣、昏睡に対する誘発作用は認められなかった。

④ ラットの正常体温に対する作用

供試動物： Wistar 系ラット (6 週齢)、体重；雄 152~179 g、一群雄 6 匹

投与方法： 検体を 0.5% トラガント溶液に溶かし、0、500、1500 及び 5000 mg/kg を経口

投与した。

投与前及び投与 0.5、1、2、4 時間後に直腸温を測定した。

結果：500 mg/kg 群で影響は認められなかった。1500、5000 mg/kg 群で有意な低下が認められたが、2 時間以降回復した。

## 2) ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ (11 週齢)、体重；雄 2.40~2.65 kg、一群雄 4 匹

投与方法：検体を生理食塩液に溶解し、5、15 及び 50 mg/kg を大腿静脈内投与した。麻酔後、呼吸、血圧、心拍数及び心電図を測定した。

結果：呼吸数に対して、5 mg/kg 群では影響を及ぼさなかった。15、50 mg/kg 群では投与直後より増加させ、投与 0.5 分後のピーク時における増加はそれぞれ 10 及び 21%であった。50 mg/kg 群では投与後 0.5~2 分で有意に増加した。いずれの群においても投与後 5 分には回復した。

呼吸流速に対して、5 mg/kg 群では影響を及ぼさなかった。15 mg/kg 群では投与後 0.5~2 分に有意に上昇させたが、その程度は投与前に対して 4~5% だった。50 mg/kg 群では投与 0.5 分後に 12%と有意に上昇させた。投与後 1 分まで有意な上昇を示したが、2 分後には回復した。

平均血圧に対して、5 mg/kg 群では影響を及ぼさなかった。15、50 mg/kg 群では投与直後より下降させ、投与 0.5 分後のピーク時においてそれぞれ 11 及び 27%有意に下降させた。50 mg/kg 群では投与後 2 分まで有意であった。15 mg/kg 群では投与後 2 分に、50 mg/kg 群では 5 分後に回復した。

心拍数に対して、5~15 mg/kg 群では影響を及ぼさなかった。50 mg/kg 群では投与後 0.5 及び 1 分に有意に低下させたが、その程度は投与前に対し 4~5% とわずかであり、2 分後には回復した。

心電図波形に対しては、全群で影響を及ぼさなかった。

## 3) モルモットの自律神経系に対する作用 (摘出回腸に及ぼす影響)

供試動物：Hartley 系雄性モルモット (7 週齢)、体重；459~503 g、1 収縮薬当たり 4 匹

投与方法：検体は  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $10^{-3}$  g/mL の 3 濃度を適用した。モルモットを放血致死させた後、回腸を摘出して標本作製し、収縮を測定した。収縮薬としてアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムを適用した。

結果： $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  g/mL では収縮薬による収縮反応に対して影響は認められなかった。 $10^{-3}$  g/mL では検体自体による収縮及び自動運動が認められたため、この濃度については評価から除外した。

## 4) マウスの消化器系に対する作用 (炭末輸送能試験)

供試動物：ICR 系マウス (5 週齢)、体重；雄 23.3~28.8 g、一群雄 8 匹

投与方法：試験群は 0、500、1500 及び 5000 mg/kg 投与とした。1 晩絶食したマウスを用い、検体経口投与 1 時間後に 5%アラビアゴムに懸濁させた 5%活性炭末液を 0.2 mL/匹経口投与した。30 分後に致死させた後、胃腸管を摘出し、幽門部か

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

ら炭末到達部までの長さを測定し、小腸全腸に対する活性炭末の移動率を求めた。

結果：500 mg/kg 群で影響は認められなかった。1500 及び 5000 mg/kg 群で腸管輸送能を亢進する傾向を示したが、有意差、用量相関性は認められなかった。

5) ラットの骨格筋に対する作用（横隔膜神経筋標本に及ぼす影響）

供試動物：Wistar 系ラット（7 週齢）、体重；雄 245～270 g、一群雄 4 匹

投与方法：検体は  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $10^{-3}$  g/mL の 3 濃度を累積的に適用した。ラットを放血致死させた後、横隔膜を横隔膜神経とともに摘出した。収縮は電気刺激装置を用いて神経及び筋肉を惹起させた。検体を約 5 分おきに添加し、収縮反応に対する影響を検討した。

結果： $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  g/mL では神経刺激及び筋直接刺激によって惹起される収縮力に影響は認められなかった。 $10^{-3}$  g/mL では収縮力の軽度な抑制が認められたが、10 分後にはもとのレベルまで回復傾向を示した。

6) 血液に対する作用

①ラットの血液凝固に対する作用

供試動物：Wistar 系ラット（5 週齢）、体重；雄 163～202 g、一群雄 6 匹

投与方法：検体を 0.5% トラガント溶液に溶かし、0、500、1500 及び 5000 mg/kg を経口投与した。

投与 1 時間後に麻酔下で後大静脈から採血し、血液凝固時間を測定した。

結果：500～5000 mg/kg 群で影響は認められなかった。

②ウサギに対する溶血作用

供試動物：日本白色種ウサギ（12 週齢）、体重；雄 2.60～2.75 kg、一群雄 4 匹

投与方法：血液を採取しヘパリン処理後遠心分離して得られた血球をリン酸緩衝生理食塩液（PBS）で洗浄後、全血の 2 倍量の PBS に懸濁した。

この赤血球浮遊液 1 容に対し PBS に溶解した検体溶液（0、1、2.5、5 及び 10%）9 容を加え、インキュベート後遠心分離した上清の吸光度を測定した。

結果：1 及び 2.5% の濃度では溶血作用を示さなかったが、5% では溶血傾向を、10% では有意な溶血作用を示した。

以上の試験結果から本剤は種々の薬理作用を示したが、その発現用量はカスガマイシンとして経口投与試験では 1500 mg/kg、静脈内投与では 15 mg/kg、*in vitro* 試験では  $10^{-3}$  g/mL と高く、生体機能に及ぼす影響は弱いものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経一般状態 [Irwin 法] (マウス)	経口 (0.5%トラ ガント溶液)	0, 500, 1500, 5000	♂3	5000	1500	5000 mg/kg 体重 群で 反応性、自発運動量の ごく軽度な低下 2 時間以降には回復
中枢神経睡眠時間 に対する作用 (マウス)	経口 (0.5%トラ ガント溶液)	0, 500, 1500, 5000	♂8	—	5000	投与の影響は認めら れなかった
中枢神経痙攣誘発作用 (マウス)	経口 (0.5%トラ ガント溶液)	0, 500, 1500, 5000	♂10	—	5000	投与の影響は認めら れなかった
正常体温に対する作用 (ラット)	経口 (0.5%トラ ガント溶液)	0, 500, 1500, 5000	♂6	1500	500	1500 及び 5000 mg/kg 体重 群で体温低下 2 時間以降には回復
呼吸・循環器系に に対する作用 (ウサギ)	静脈内 (生理食塩水)	5, 15, 50	♂4	15	5	15 及び 50 mg/kg 体重 群で呼吸増加、呼吸流 速上昇、血圧下降、50 mg/kg 体重群で心拍数 低下 5 分以降には回復
自律神経系に対する作用 (摘出回腸) (モルモット)	<i>in vitro</i>	$10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $10^{-3}$ (g/mL)	♂4	—	$10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-5}$ 及び $10^{-4}$ g/mL 群 で投与の影響は認め られなかった
消化器系に対する作用 (炭末輸送能試験) (マウス)	経口	0, 500, 1500, 5000	♂8	1500	500	1500 及び 5000 mg/kg 体重群で腸管輸送能 を亢進する傾向を示 したが、有意差、用量 依存性は認められず
骨格筋に対する作用 (横隔膜神経筋標本に 及ぼす影響) (ラット)	<i>in vitro</i>	$10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $10^{-3}$ (g/mL)	♂4	$10^{-3}$ (g/mL)	$10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-3}$ g/mL 群で収縮力 の軽度な抑制 10 分後には回復傾向 あり
血液に対する作用 (血液凝固に対する作用) (ラット)	経口 (0.5%トラ ガント溶液)	0, 500, 1500, 5000	♂6	—	5000	投与の影響は認めら れなかった
血液に対する作用 (溶血作用) (ウサギ)	<i>in vitro</i> (PBS)	0, 1, 2.5, 5, 10 (%)	♂4	5 (%)	2.5 (%)	10% 群で有意な溶血 作用、5% 群で溶血傾 向を示した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(14) その他

カスガマイシンのヒト腸内細菌に対する影響

(資料 毒性-29)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

① 腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定 (スクリーニング)

(資料 毒性-29-1)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② 腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

(資料 毒性-29-2)

試験機関：

報告書作成年：2009年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ 腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

(資料 毒性-29-3)

試験機関:

報告書作成年: 2010年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

## 2. 代謝物を用いた試験成績概要

### (1) 急性毒性

①

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 代謝物-1)

試験機関：

報告書作成年：2011年

検体の純度： %

供試生物： ICR系 SPF マウス [Cr1:CD1(ICR)]

8週齢、体重；雌 24.3～25.3 g、各段階一群雌 3匹

観察期間： 14日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁して 20 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前 3～4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目： 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

一般状態での異常は認められなかった。全動物ともに通常の体重増加を示し、剖検所見での異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 代謝物-2)

試験機関：  
報告書作成年：1982年

検体の純度： %

供試動物： ICR系マウス (8週齢)、平均体重；雄 29~33 g、雌 26~31 g  
一群雌雄各 6匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を脱イオン水に溶解して強制経口投与した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を 14日間観察した。生存動物の代表的な半数について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >3000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。

③ のマウスにおける急性経口毒性 (資料 代謝物-3)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2011 年

検体純度： %

供試動物：ICR 系マウス [Crlj:CD1 (ICR)]、雌 8 週齢、  
体重(雌) 22.9~30.4 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を注射用水に溶解して単回強制経口投与した。投与 3 時間前から投与終了約 1 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

観察期間中、死亡例及び中毒症状は認められなかった。  
投与後 14 日の体重測定では、300 mg/kg 群の 1 例で極軽度の体重減少が認められたが、臨床症状に異常は認められなかったため、検体の影響によるものではないと判断した。その他の全ての動物では異常は認められなかった。  
剖検所見での異常は認められなかった。

④

のマウスにおける急性経口毒性  
(資料 代謝物-4)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2011 年

検体純度： %

供試動物：ICR 系マウス[Crlj:CD1(ICR)]、雌 8 週齢、  
体重(雌) 24.0~31.1 g、各段階一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を注射用水に溶解して強制経口投与した。投与 3 時間前から投与終了約 1 時間  
後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について内臓の肉  
眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 2000

観察期間中、死亡例及び中毒症状は認められなかった。

体重測定では、投与後 7 日の 300 mg/kg 群で 2 例、投与後 14 日の 300 mg/kg 群で 1  
例において、極軽度の体重減少が認められたが、臨床症状に異常は認められなかつ  
たため、検体の影響によるものではないと判断した。その他の全ての動物では異常  
は認められなかった。

剖検所見での異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 代謝物-5)

試験機関：  
報告書作成年：1982年

検体の純度： %

供試動物： ICR系マウス、8週齢、体重；雄 30~34 g、雌 28~31 g  
一群雌雄各 6匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を脱イオン水に溶解して強制経口投与した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を 14日間観察した。試験終了時の生存動物の代表的な半数について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >3000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雌雄 3000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(2) 変異原性

①

の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代謝物-6)

試験機関：

報告書作成年：2011年

検体の純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium*(TA100、TA1535、TA98、TA1537) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法で復帰突然変異原性を検定した。

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は、S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株でも陰性対照値の 2 倍以上となる復帰変異コロニー数の増加は認められず、いずれの菌株においても用量反応性も認められなかった。

一方、陽性対照群では陰性対照群と比較して 2 倍以上となる復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(用量設定試験)

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(注射用水)		—	94	12	29	13	5	
検体	1.22	—	109	10	16	14	3	
	4.88	—	121	14	23	14	6	
	19.5	—	108	8	22	14	5	
	78.1	—	107	11	22	13	2	
	313	—	118	5	22	10	4	
	1250	—	123	6	21	16	5*	
	5000	—	110	9	22	11	8*	
対照(注射用水)		+	120	10	25	30	11	
検体	1.22	+	120	8	20	26	8	
	4.88	+	142	10	23	28	6	
	19.5	+	132	9	26	31	6	
	78.1	+	134	9	22	24	8	
	313	+	123	7	15	26	8	
	1250	+	124	10	30	23	6*	
	5000	+	128	11	28	29	8*	
陽 性 対 照	AF-2	0.1	—			431		
		0.01	—	687		78		
	SAZ	0.5	—		317			
	ICR-191	1.0	—				2096	
	B[a]P	5.0	+	987			318	69
	2AA	2.0	+		328			
		10.0	+			1054		

空欄：試験せず

\*：生育阻害

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ：アジ化ナトリウム

ICR-191：2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA：2-アミノアントラセン

B[a]P：ベンゾ[a]ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(本試験)

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(注射用水)		—	121	8	28	17	6	
検体	39.1	—					5	
	78.1	—					9	
	156	—					7	
	313	—	109	6	24	15	6	
	625	—	105	6	29	16	8	
	1250	—	116	6	32	16	8*	
	2500	—	133	5	22	14		
5000	—	112	3	26	19			
対照(注射用水)		+	130	10	27	24	12	
検体	39.1	+					7	
	78.1	+					5	
	156	+					7	
	313	+	110	14	36	24	8	
	625	+	134	11	32	19	9	
	1250	+	118	12	34	24	9*	
	2500	+	137	6	34	25		
5000	+	123	6	31	27			
陽 性 対 照	AF-2	0.1	—				456	
		0.01	—	663		104		
	SAZ	0.5	—		211			
	ICR-191	1.0	—					1321
	B[a]P	5.0	+	831			255	97
	2AA	2.0	+		237			
10.0		+			971			

空欄：試験せず

\*：生育阻害

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ：アジ化ナトリウム

ICR-191：2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA：2-アミノアントラセン

B[a]P：ベンゾ[a]ピレン

② の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 代謝物-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames の方法で復帰突然変異原性を検定した。

検体は滅菌水に溶解し、本試験 1 では 61.7~5000 µg/プレート、本試験 2 では 313~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。

試験は 3 連制で 2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、すべての菌株において生育阻害は観察されなかった。また、いずれの用量においても検体の析出は観察されなかった。

検体は、代謝活性化の有無にかかわらず、最高用量 (5000 µg/プレート) を含む全ての用量で、いずれの菌株においても溶媒対照群に比べて 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN<sub>3</sub>)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は陰性であると結論された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(試験 I)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(滅菌水)		—	137	12	19	16	15	
検体	61.7	—	146	10	21	19	18	
	185	—	140	7	24	19	12	
	556	—	127	8	26	20	16	
	1667	—	133	9	21	17	15	
	5000	—	149	10	31	24	18	
対照(滅菌水)		+	133	8	18	25	19	
検体	61.7	+	140	13	22	27	15	
	185	+	128	9	22	24	21	
	556	+	113	11	21	22	17	
	1667	+	139	8	22	22	20	
	5000	+	138	9	24	25	23	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	522		143		
		0.1	—				452	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	—		518			
	9-AA	80	—					676
	2-AA	0.5	+				228	
		1	+	656				
		2	+		148			80
		10	+			288		

空欄：試験せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(試験Ⅱ)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(滅菌水)		—	131	12	22	26	12	
検体	313	—	117	11	20	20	7	
	625	—	120	6	23	21	5	
	1250	—	125	11	26	24	12	
	2500	—	141	8	21	22	10	
	5000	—	138	8	24	25	8	
対照(滅菌水)		+	125	11	21	27	16	
検体	313	+	141	8	22	30	18	
	625	+	149	10	22	32	10	
	1250	+	139	7	27	29	13	
	2500	+	141	8	25	32	18	
	5000	+	128	9	28	29	15	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	631		202		
		0.1	—				412	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	—		480			
	9-AA	80	—				957	
	2-AA	0.5	+				247	
		1	+	605				
		2	+		135			95
		10	+			287		

空欄：試験せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

③

の細菌を用いる復帰突然変異試験  
(資料 代謝物-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2011年

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) とトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames の方法で復帰突然変異原性を検定した。

検体は滅菌水に溶解し、本試験 I では 61.7~5000 µg/プレート、本試験 II では 313~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。

試験は 3 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、すべての菌株において生育阻害は観察されなかった。また、いずれの用量においても検体の析出は観察されなかった。

検体は、代謝活性化の有無にかかわらず、最高用量 (5000 µg/プレート) を含む全ての用量で、いずれの菌株においても溶媒対照群に比べて 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、各菌株の陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN<sub>3</sub>)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) では復帰変異コロニー数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(試験 I)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(滅菌水)		—	139	10	29	17	10
検体	61.7	—	169	5	25	20	7
	185	—	176	11	25	15	12
	556	—	169	9	24	20	11
	1667	—	171	9	23	14	6
	5000	—	161	13	20	18	7
対照(滅菌水)		+	170	6	22	26	10
検体	61.7	+	154	8	20	23	12
	185	+	168	7	24	25	13
	556	+	173	7	26	21	11
	1667	+	145	7	21	22	12
	5000	+	149	9	24	20	9
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	596		190	
		0.1	—				483
	NaN <sub>3</sub>	0.5	—		476		
	9-AA	80	—				1086
	2-AA	0.5	+				218
		1	+	600			
		2	+		163		
		10	+			324	

空欄：試験せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

変異原性試験の結果(試験Ⅱ)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(滅菌水)		—	135	6	22	42	9
検体	313	—	139	9	19	37	7
	625	—	145	8	19	41	8
	1250	—	132	7	22	34	7
	2500	—	136	8	20	47	9
	5000	—	154	6	17	33	8
対照(滅菌水)		+	131	9	21	45	9
検体	313	+	132	10	23	46	6
	625	+	142	10	26	37	8
	1250	+	137	10	18	45	9
	2500	+	132	12	21	48	8
	5000	+	134	11	24	45	6
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	576		164	
		0.1	—				465
	NaN <sub>3</sub>	0.5	—		404		
	9-AA	80	—				1036
	2-AA	0.5	+				250
		1	+	563			
		2	+		159		
		10	+			250	

空欄：試験せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA：2-アミノアントラセン

3. 製剤を用いた試験成績概要

(1) 0.3%粉剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：0.3%粉剤（カスミン粉剤 30）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩	0.34 %
（カスガマイシンとして	0.30 %）
鉍物質微粉等	99.66 %

供試動物：Crj:CD (SD) ラット、7 週齢、 体重；雄 219～238 g、 雌 155～166 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び 消 失 時 期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：0.3%粉剤（カスミン粉剤 30）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	0.34 %
	（カスガマイシンとして）	0.30 %
	鉱物質微粉等	99.66 %

供試動物：Crj:CD-1 (ICR) マウス、7 週齢、体重；雄 27.2～29.9 g、雌 19.2～22.8 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 0.3%粉剤 (カスミン粉剤 30)

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	0.34 %
	(カスガマイシンとして)	0.30 %
	鉱物質微粉等	99.66 %

供試動物: Crj:CD (SD) ラット、7 週齢、体重; 雄 232~259 g、雌 165~177 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、前日刈毛した背部皮膚にリント布を用いて 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了後、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2500
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：0.3%粉剤（カスミン粉剤 30）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩 0.34 %  
 （カスガマイシンとして 0.30 %）  
 鉱物質微粉等 99.66 %

供試動物：SPF ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、8週齢、体重；1.70～2.06 kg  
 一群6匹

観察期間：14日間

試験方法：検体 0.5 g を蒸留水 0.2 mL で適度に湿らせ、刈毛した動物の背中（2.5 cm 四方）に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温水を用いて、拭き取った。

観察項目：塗布終了後30分（投与後4.5時間目）、投与後24、48、72時間、7日及び14日後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける皮膚反応の評価に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	塗布後					
			0.5時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日
1	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	4	0	0	0	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	0	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
	合計	48	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0	0	0	1.0	1.0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0.2	0.2	0

塗布後72時間に、軽度の紅斑が認められた。7日後に表皮角質層の剥脱が開始したが、14日後には回復した。

以上の結果から、検体のウサギに対する皮膚刺激性は、軽度の刺激性があると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 0.3%粉剤 (カスミン粉剤 30)

[組成] カスガマイシン-塩酸塩 0.34 %  
 (カスガマイシンとして 0.30 %)  
 鉱物質微粉等 99.66 %

供試動物: SPF ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、8 週齢、体重; 1.78~2.12 kg  
 非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間: 72 時間

試験方法: 検体 0.1 g を右眼に投与し、3 匹は 3 分後に微温湯で 1 分間洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目: 投与後 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける眼反応の評価に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 <sup>a)</sup> 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物番号 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
合計 <sup>b)</sup>			624	10	4	2	0	
平均 <sup>b)</sup>			104	1.7	0.7	0.3	0.0	

a: 判定基準の最高評点

b: Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した (角膜混濁の範囲と分泌物を除く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

項 目		最高 <sup>a)</sup> 評点	適 用 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	平 均 <sup>b)</sup>		104	0	0	0	0

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した (角膜混濁の範囲と分泌物を除く)

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群では軽度の血管拡張が認められたが、投与 72 時間後には回復した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は、陰性であると判断した。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 0.3%粉剤 (カスミン粉剤 30)

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	0.34 %
	(カスガマイシンとして)	0.30 %
	鉱物質微粉等	99.66 %

供試動物: Hartley 系雄性モルモット、体重; 310~411 g

一群当り動物数;

検体感作・検体誘発群	(I 群)	22 匹
流動パラフィン(溶媒)感作・検体誘発群	(II 群)	22 匹
DNCB (陽性対照) 感作・DNCB 誘発群	(III 群)	5 匹
エタノール (溶媒) 感作・DNCB 誘発群	(IV 群)	5 匹

観察期間: 25 日間 (誘発後 24 及び 48 時間観察)

試験方法: [Maximization 法]

検体は予備試験の結果、感作 I では流動パラフィンに懸濁し、1%懸濁液を皮内投与に、感作 II、誘発では白色ワセリンに 25%含有させ経皮投与に用いた。

陽性対照の DNCB は、感作 I 及び誘発では 40%エタノールに溶解し、0.1%溶液を、感作 II では白色ワセリンに混合し、1%を用いた。

感作 I ;

背部を刈毛、剃毛し、次のように 1 部位につき 0.1 mL (左右各 1 カ所、1 カ所当り 0.05 mL) を皮内投与した。

I 群 (検体処置群) 及び II 群 (DNCB 処置群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	Freund 完全アジュバント (FCA)
左 2、右 2	1%検体懸濁液または 0.1%DNCB 溶液
左 3、右 3	2%検体懸濁液 (FCA 懸濁) と蒸留水の等量 混合液または 0.2%DNCB 溶液と FCA の等量混合液

II 群 (検体対照群) 及び IV 群 (DNCB 対照群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	FCA
左 2、右 2	流動パラフィンまたは 40%エタノール
左 3、右 3	蒸留水または 40%エタノールと FCA の等量混合剤

ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 前処置;

感作 I の 6 日後、I 及び II 群について感作増強のため、再度上背部を刈毛、剃毛し、同部位に 10%SLS 含有白色ワセリン 0.5 g を塗布した。24 時間後 SLS をアセトンで拭き取った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

感 作 II ；

感作 I の 7 日後 (SLS 前処理の 24 時間後)、予め前日に刈毛、剃毛した背部に、I 群は 25% 検体、II 群、IV 群は白色ワセリン、III 群は 1% DNCB をいずれも 0.5 g 吸着させたリント布を 24 時間閉塞貼布した。

誘 発 ；

感作 II の 2 週間後、刈毛、剃毛した右腹部に、I 群、II 群は 25% 検体、III 群、IV 群は 0.1% DNCB 溶液、左腹部に I 群、II 群は白色ワセリン、III 群、IV 群は 40% エタノールを 0.5 g または 0.5 mL 吸着させたリント布を 24 時間閉塞貼布した。

観察項目：誘発 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の方法によりスコア化し、感作率を求めて評価した。また、感作期間中休日を除く毎日、一般状態を観察し、1 週間に 2 回体重の測定を行った。

結 果：各群の感作率は次表のとおりである。

群			供試動物数	感 作 反 応 動 物 数								感 <sup>a)</sup> 作率 (%)			
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点			計	皮膚反応評点			計				
感 作	惹起	0	1	2	3	0		1	2	3					
検体	皮内:1%検体 経皮:25%検体	25% 検体	22	7	15	0	0	15/22	11	11	0	0	11/22	68	50
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	25% 検体	22	22	0	0	0	0/22	22	0	0	0	0/22	0	0
陽性 対 照 <sup>b)</sup>	皮内:0.1%DNCB 経皮:1%DNCB	DNCB (0.1%)	5	0	0	3	2	5/5	0	2	3	0	5/5	100	100
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	DNCB (0.1%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

a: 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b: 陽性対照物質: DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処置群で、検体適用部位に誘発 24 及び 48 時間に 22 例中 16 例にまばらな軽い紅斑が認められた。溶媒適用部位及び検体対照群では異常は認められなかった。一方、陽性対照の DNCB 処置群では、中等度の紅斑から浮腫を含む強度の紅斑にいたる皮膚反応が DNCB 適用部位に認められた。また、DNCB 対照群では、異常は認められなかった。なお、一般状態及び体重変化において、検体によると思われる異常はまったく認められなかった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は、強度であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑦ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：0.3%粉剤 (カスミン粉剤 30)

[組成]	カスガマイシンー塩酸塩	0.34 %
	(カスガマイシンとして)	0.30 %
	鉱物質微粉等	99.66 %

供試動物： Hartley 系モルモット、雄 7 週齢 雌 8 週齢、体重；雄 321～396 g、雌 330～390 g  
一群 10～20 匹 (検体処置群 20 匹、惹起対照群 10 匹)

観察期間： 30 日間 (惹起後 48 時間観察)

試験方法： [Buehler 法]

用量設定根拠；

感作暴露；

適用前日に左側の被毛を刈毛し、4 滴の脱イオン水で湿らせた検体 0.5 g を 25 mm Hilltop チャンバーに塗布し、刈毛した部位に 6 時間適用した。この感作手順を 6 及び 14 日後にも繰り返し、合計 3 回の感作処置を行った。

惹起暴露；

試験 28 日後に動物の右側の被毛を刈毛し、検体処置群及び惹起対照群とも感作と同様の方法で 6 時間適用した。

観察項目： 感作時及び惹起後 24、48 時間に投与部位の皮膚反応 (紅斑、浮腫等) を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果： 各群の感作率は次表のとおりである。

群	供試動物数		皮膚反応	感 作 反 応 動 物 数														感作率 (%) <sup>a)</sup>						
				24 時間							48 時間							24 時間	48 時間					
				皮膚反応評点						計	皮膚反応評点						計							
				0	±	1	2	3	M3		4	0	±	1	2	3		M3	4					
検 体	100%	100%	20	紅斑・浮腫	20	0	0	0	0	0	0	—	0/20	20	0	0	0	0	0	0	—	0/20	0	0
	—	100%	10	紅斑・浮腫	10	0	0	0	0	0	0	—	0/10	10	0	0	0	0	0	0	—	0/10	0	0
陽性対照 <sup>b)</sup>	0.1% DNCB	0.1% DNCB	20	紅斑・浮腫	0	0	5	15	0	0	0	—	20/20	0	2	10	8	0	0	0	—	18/20	100	90
		0.05% DNCB	20	紅斑・浮腫	1	10	9	0	0	0	0	—	19/20	5	10	5	0	0	0	0	—	15/20	95	75
	—	0.1% DNCB	10	紅斑・浮腫	4	6	0	0	0	0	0	—	6/10	8	2	0	0	0	0	0	—	2/10	60	20
		0.05% DNCB	10	紅斑・浮腫	10	0	0	0	0	0	0	—	0/10	10	0	0	0	0	0	0	—	0/10	0	0

a : 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b : 陽性対照物質 : DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

惹起後、24 時間及び 48 時間において、検体処置群及び惹起対照群とも皮膚反応は認められなかった（感作率 0%）。また陽性対照群についてはほとんどの動物に紅斑及び浮腫が認められ、感作率は 95～100%であった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(2) 20%水溶剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 20%水溶剤 (カスミンA水和剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	22.9 %
	(カスガマイシンとして)	20.0 %
	鉍物質微粉等	77.1 %

供試動物: Slc: Wistar/KY ラット 7 週齢、体重; 雄 179±1.6 g、雌 140.8±3 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁して投与した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び 消失時期	雄 投与 10 分後~3 時間後 雌 投与 10 分後~4 時間後
死亡例が認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下が観察された。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 20%水溶剤 (カスミンA水和剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	22.9 %
	(カスガマイシンとして)	20.0 %
	鉍物質微粉等	77.1 %

供試動物: Slc:ICR マウス、7 週齢、体重; 雄 32.3±1.7 g、雌 25.6±1.3 g  
一群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁して投与した。投与量は体重 10 g 当り 0.2 mL とした。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2367、3077、4000、5200、6760、8788
LD <sub>50</sub> (mg/kg) [95%信頼限界]	雄 4444 [4016~4924] 雌 4966 [4423~5544]
死亡開始時間及び終了時間	投与 10 分後~24 時間後
症状発現期間及び消失時期	投与 10 分後~24 時間後
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3077 雌 3077

一般状態の観察において、雌雄に関係なく、自発運動の低下、鎮静、下痢が観察された。

剖検所見では、死亡動物で、肺の出血またはうっ血、胃粘膜の出血及びびらんが認められ、小腸粘膜の出血が散見された。生存動物では、胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：20%水溶剤（カスミンA水和剤）

[組成]	カスガマイシンー塩酸塩	22.9 %
	（カスガマイシンとして）	20.0 %
	鉱物質微粉等	77.1 %

供試動物：S1c：Wistar/KY ラット、7 週齢、体重；雄 225.4±4.9 g、雌 160±4.2 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体を電気バリカンで剪毛した背部に塗布した。  
塗布時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて拭き取った。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：20%水溶剤（カスミンA水和剤）

[組成] カスガマイシン-塩酸塩 22.9 %  
（カスガマイシンとして 20.0 %）  
鉱物質微粉等 77.1 %

供試動物：SPF ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、8週齢、体重；1.52～2.20 kg  
一群6匹

観察期間：72時間

試験方法：検体0.5gを蒸留水0.5mLで適度に湿らせ、刈毛した動物の背中（2.5cm四方）に塗布した。

塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温水を用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後30分（投与後4.5時間目）、投与後24、48、72時間に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。刺激性の変化はDraize法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激指数はパッチ除去後0.5、24、48、72時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を4で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ6匹の値を平均して算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	塗布後			
			4.5時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
	合計	48	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

塗布後4.5時間から72時間後まで、紅斑、痂皮、浮腫の刺激性変化は認められなかった。検体の皮膚刺激指数は0であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体のウサギに対する皮膚刺激性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：20%水溶剤（カスミンA水和剤）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩 22.9 %  
 （カスガマイシンとして 20.0 %）  
 鉱物質微粉等 77.1 %

供試動物：SPF ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、8週齢、体重；1.56~2.14 kg  
 非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：7日間

試験方法：検体 0.1 g を右眼に投与し、3匹は3分後に微温湯で1分間洗眼した。6匹については、洗眼しなかった。

観察項目：投与後1、24、48、72時間及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける眼反応の評価に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 <sup>a)</sup> 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	1
	浮腫		4	1	0	0	0
	動物番号 2	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1
	浮腫		4	1	0	0	0
	動物番号 3	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	1
	浮腫		4	1	1	0	0
	動物番号 4	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	0
	浮腫		4	0	0	0	0
	動物番号 5	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1
	浮腫		4	1	0	0	0
	動物番号 6	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0
	浮腫		4	1	0	0	0
合計 <sup>b)</sup>			624	16	14	10	0.0
平均 <sup>b)</sup>			104	2.7	2.3	1.7	0.0

a：判定基準の最高評点

b：Draize法に準拠して申請者が評点を算出した（角膜混濁の範囲と分泌物を除く）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

項 目			最高 <sup>a)</sup> 評点	適 用 後 時 間				
				1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	7 日
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1.0	1.0	0.7	0.3	0
		浮腫	4	1.3	0.3	0	0	0
	平 均 <sup>b)</sup>			104	4.6	2.6	1.4	0.6

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した (角膜混濁の範囲と分泌物を除く)

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに投与 1 時間後より軽度の血管拡張、軽度の浮腫が認められ、洗眼群では 1 例に眼瞼の外反を伴った明らかな浮腫が認められた。これらの変化は非洗眼群では 72 時間後、洗眼群では 7 日後に全例回復した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は極軽度の刺激性があると判断した。また、非洗眼群及び洗眼群との間で眼の刺激性変化に差が認められなかったことから、洗眼効果はないと判断した。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 20%水溶剤 (カスミンA水和剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	22.9 %
	(カスガマイシンとして)	20.0 %
	鉱物質微粉等	77.1 %

供試動物: Hartley 系雄性モルモット、体重; 300~390 g

一群当り動物数;

検体感作・検体誘発群	(I 群)	25 匹
蒸留水 (溶媒) 感作・検体誘発群	(II 群)	25 匹
DNCB (陽性対照) 感作・DNCB 誘発群	(III 群)	5 匹
エタノール (溶媒) 感作・DNCB 誘発群	(IV 群)	5 匹

観察期間: 25 日間 (誘発後 24 及び 48 時間観察)

試験方法: [Maximization 法]

検体は蒸留水に溶解し、予備試験の結果、感作 I では 1% 溶液を皮内投与に、感作 II では 25% 溶液、誘発では 10% 溶液を経皮投与に用いた。

陽性対照の DNCB は、感作 I 及び誘発では 40% エタノールに溶解し、0.1% 溶液を、感作 II では白色ワセリンに混合し、1% を用いた。

感作 I ;

背部を刈毛、剃毛し、次のように 1 部位につき 0.1 mL (左右各 1 カ所、1 カ所当り 0.05 mL) を皮内投与した。

I 群 (検体処置群) 及び III 群 (DNCB 処置群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	Freund 完全アジュバント (FCA)
左 2、右 2	1% 検体溶液または 0.1% DNCB 溶液
左 3、右 3	2% 検体溶液または 0.2% DNCB 溶液と FCA の等量混合液

II 群 (検体水和剤対照群) 及び IV 群 (DNCB 対照群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	FCA
左 2、右 2	蒸留水または 40% エタノール
左 3、右 3	蒸留水または 40% エタノールと FCA の等量混合液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

感 作 II ；

感作 I の 7 日後、予め前日に刈毛、剃毛した背部に、I 群は 25% 検体溶液、II 群は蒸留水、III 群は 1% DNCB、IV 群は白色ワセリンをいずれも 0.5 mL または 0.5 g 吸着させたリント布を 48 時間閉塞貼布した。

誘 発 ；

感作 II の 2 週間後、刈毛、剃毛した右腹部に、I 群、II 群は 10% 検体溶液、III 群、IV 群は 0.1% DNCB 溶液、左腹部に I 群、II 群は蒸留水、III 群、IV 群は 40% エタノールを 0.5 mL 吸着させたリント布を 24 時間閉塞貼布した。

観察項目：誘発 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の方法によりスコア化し、感作率を求めて評価した。また、感作期間中休日を除く毎日、一般状態を観察し、1 週間に 2 回体重の測定を行った。

結 果：各群の感作率は次表のとおりである。

群	供試動物数		感 作 反 応 動 物 数										感 <sup>a)</sup> 作率 (%)				
			24 時間					48 時間					24 時間	48 時間			
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計					
			0	1	2	3		0	1	2	3						
検体	皮内:1%検体 経皮:25%検体	10% 検体	25	25	0	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0	0/25	0	0
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	10% 検体	25	25	0	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0	0/25	0	0
陽性 対照 <sup>b)</sup>	皮内:0.1%DNCB 経皮:1%DNCB	DNCB (0.1%)	5	0	2	2	1	5/5	5	1	3	1	5/5	100	100		
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	DNCB (0.1%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0		

a : 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b : 陽性対照物質 : DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処置群及び検体対照群は、誘発 24 及び 48 時間後ともに適用部位に皮膚反応は認められなかった (感作率 0%)。一方、陽性対照の DNCB 処置群では、まばらな軽い紅斑から浮腫を含む強度の紅斑にいたる皮膚反応が DNCB 適用部位に認められた。また、DNCB 対照群では、異常は認められなかった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断した。

(3) 2%液剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: 2%液剤 (カスミン液剤)

[組成] カスガマイシン-塩酸塩 2.3 %  
(カスガマイシンとして 2.0 %)  
水等 97.7 %

供試動物: SD系ラット、6~8週齢、体重; 雄 168~190 g、雌 143~157 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水で 500 mg/mL 溶液として容量 10 mL/kg を強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 及び 14 日目に生存動物の体重を測定した。試験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:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。体重増加にも影響は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-15)

試験機関：  
報告書作成年：1978年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成] カスガマイシン-塩酸塩 2.3 %  
          (カスガマイシンとして 2.0 %)  
          水等 97.7 %

供試動物：SD系ラット、約6週齢、体重；雄180～227g、雌132～188g  
          一群雌雄各10匹

観察期間：7日間

試験方法：検体は原液のまま、体重100g当たり2.0mLの割合で、1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。試験終了時の全動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	20800 <sup>a)</sup>
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >20800
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	投与15分後～20時間後
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 20800

a: 20 mL=20800 mg (検体の比重1.04より換算)

雌雄ともに、抑制状態が観察されたが、20時間後には回復し、特に中毒症状は何ら認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-16)

試験機関：  
報告書作成年：1983年

検体の純度： 2%液剤 (カスミン液剤)  
[組成] カスガマイシン-塩酸塩 2.3 %  
(カスガマイシンとして 2.0 %)  
水等 97.7 %

供試動物： ICR系マウス、約7週齢、体重；雄30～35g、雌27～30g  
一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

試験方法： 検体は脱イオン水で希釈 (50 w/v%) して、体重10g当り0.1mLの割合で、投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄ともに、中毒症状は認められなかった。  
剖検所見でも、主要な組織器官に特記すべき異常変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成] カスガマイシンー塩酸塩 2.3 %  
          (カスガマイシンとして 2.0 %)  
          水等 97.7 %

供試動物：SD系ラット、8～10 週齢、体重；雄 273～290 g、雌 221～247 g  
          一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体の原液を蒸留水で湿らせたガーゼに処理して、前日に刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 及び 14 日目に生存動物の体重を測定した。試験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：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 2000、雌 2000 <sup>a)</sup>
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	投与後 4 時間、投与後 1 日
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

a：1 例の雌には投与用量を間違え、約 1740 mg/kg を投与した。

中毒症状としては、雄 2 例に鼻及び眼の赤色分泌物、低体温が、雌全例に鼻の赤色分泌物が認められた。死亡は認められなかった。

雄の体重増加量に影響は認められなかったが、雌では低かった。

肉眼的病理検査で異常はまったく認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-18)

試験機関：  
報告書作成年：1981年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成] カスガマイシン-塩酸塩 2.3 %  
          (カスガマイシンとして 2.0 %)  
          水等 97.7 %

供試動物：SD系ラット、約8週齢、体重；雄236～267 g  
          一群雄12匹

観察期間：14日間

試験方法：検体の原液を蒸留水で湿らせたガーゼに処理して、前日に刈毛した  
          背部皮膚に24時間閉塞貼布した。皮膚に残った検体は微温湯を用いて拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に代表的な半数の動物につ  
          いて剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	12480 <sup>a)</sup>
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >12480
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び 消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 12480
死亡例が認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 12480

a: 12 mL=12480 mg (検体の比重 1.04 より換算)

中毒症状は認められなかった。

剖検所見でも、主要な組織器官に特記すべき異常変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑥ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩 2.3 %  
 （カスガマイシンとして 2.0 %）  
 水等 97.7 %

供試動物： ニュージーランド白色ウサギ、約5ヵ月齢、体重；3.0~3.6 kg、一群雄6匹

観察期間： 72時間

投与方法： 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背中の皮膚（2.5 cm 四方）に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は湿った紙を用いて拭き取った。

観察項目： 塗布終了後、1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激指数はパッチ除去後 1、24、48、72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を4で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ6匹の値を平均して算出した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	塗 布 後			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
	合計	48	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

塗布後 1 時間から 72 時間後まで、紅斑、痂皮、浮腫の刺激性変化は認められなかった。検体の皮膚一次刺激指数は 0 であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体のウサギに対する皮膚刺激性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑦ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩 2.3 %  
 （カスガマイシンとして 2.0 %）  
 水等 97.7 %

供試動物： ニュージーランド白色ウサギ、約4ヵ月齢、体重；3.0～3.6 kg、  
 非洗眼群雄6匹 洗眼群雄3匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.1 mL を右目に適用し、3匹は点眼後 30～60 秒間洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目： 適用後、1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目				最高 <sup>a)</sup> 評点	適用後時間			
					1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	0	1	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	2	2	0	0
	動物番号 2	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	1	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0
	動物番号 3	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	0	0	0
浮 腫			4	0	0	0	0	
分 泌 物			3	0	0	0	0	
動物番号 4	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	
		浮 腫	4	1	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	

a：判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(つづき)

項 目				最高 <sup>a)</sup> 評点	適 用 後 時 間				
					1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	
非 洗 眼 群	動物番号 5	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩		2	0	0	0	0	
		結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0		
	動物番号 6	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩		2	0	0	0	0	
		結 膜	発 赤	3	0	1	1	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
		分 泌 物	3	1	1	0	0		
	合 計 <sup>b)</sup>				660	21	12	2	0
	平 均 <sup>b)</sup>				110	3.5	2.0	0.3	0.0

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した

項 目				最高 <sup>a)</sup> 評点	適 用 後 時 間			
					1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0.7	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0.7	0	0	0	
		浮 腫	4	0.3	0	0	0	
		分 泌 物	3	0.7	0.7	0.3	0	
	平 均 <sup>b)</sup>				110	6.9	1.4	0.6

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した

角膜の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群に適用後 48 時間まで認められたが、72 時間後には消失した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は軽度の刺激性があると判断した。  
また、非洗眼群及び洗眼群との間で眼の刺激性変化に差が認められなかったことから、洗眼効果はないと判断した。

⑧ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: 2%液剤 (カスミン液剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	2.3 %
	(カスガマイシンとして)	2.0 %
	水等	97.7 %

供試動物: Hartley 系雄性モルモット、体重; 301~398 g

一群当り動物数;

検体感作・検体誘発群	(I 群)	25 匹
蒸留水 (溶媒) 感作・検体誘発群	(II 群)	10 匹
DNCB (陽性対照) 感作・DNCB 誘発群	(III 群)	5 匹
エタノール (溶媒) 感作・DNCB 誘発群	(IV 群)	5 匹

観察期間: 25 日間 (誘発後 24 及び 48 時間観察)

試験方法: [Maximization 法]

検体を蒸留水に希釈し、予備試験の結果、感作 I では 5%溶液を皮内投与に、感作 II、誘発では 25%溶液を経皮投与に用いた。陽性対照の DNCB は、40%エタノールに溶解し、皮内投与、経皮投与ともに 0.1%溶液を用いた。

感作 I ;

背部を刈毛、剃毛し、次のように 1 部位につき 0.1 mL (左右各 1 ヲ所、1 ヲ所当り 0.05 mL) 皮内投与した。

I 群 (検体処置群) 及び III 群 (DNCB 処置群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	5%検体溶液または 0.1%DNCB 溶液
左 2、右 2	5%検体溶液または 0.1%DNCB 溶液と Freund 完全アジュバント (FCA) の等量混合液
左 3、右 3	FCA

II 群 (検体対照群) 及び IV 群 (DNCB 対照群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	蒸留水または 40%エタノール
左 2、右 2	蒸留水または 40%エタノールと FCA の等量混合剤
左 3、右 3	FCA

ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 前処置;

感作 I の 6 日後、I 及び II 群について感作増強のため、再度上背部を刈毛、剃毛し、同部位に 10%SLS 含有白色ワセリン 0.5 g を塗布した。24 時間後 SLS をアセトンで拭き取った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

感 作 II ；

感作 I の 7 日後 (SLS 前処理の 24 時間後)、予め前日に刈毛、剃毛した背部に、I 群は 25% 検体溶液、II 群は蒸留水、III 群は 0.1% DNCB 溶液、IV 群は 40% エタノールを 0.5 mL 吸着させたリント布を 48 時間閉塞貼付した。

誘 発 ；

感作 II の 2 週間後、刈毛、剃毛した右腹部に、I 群、II 群は 25% 検体溶液、III 群、IV 群は 0.1% DNCB 溶液、左腹部に I 群、II 群は蒸留水、III 群、IV 群は 40% エタノールを 0.5 mL 吸着させたリント布を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：誘発 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の方法によりスコア化し、感作率を求めて評価した。また、感作期間中休日を除く毎日、一般状態を観察し、1 週間に 2 回体重の測定を行った。

結 果：各群の感作率は次表のとおりである。

群	感 作		供試動物数	感 作 反 応 動 物 数										感 <sup>a)</sup> 作率 (%)	
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	皮内:5%検体	25% 検体	25	12	12	1	0	13/25	10	14	1	0	15/25	52	60
	経皮:25%検体			10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
陽性 対 照 <sup>b)</sup>	皮内:0.1%DNCB	DNCB (0.1%)	5	0	1	2	2	5/5	0	1	2	2	5/5	100	100
	経皮:0.1%DNCB			5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0

a : 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b : 陽性対照物質 : DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処置群で、誘発 24 時間後にまばらな紅斑が 25 例中 12 例、中等度の紅斑が 1 例みられた。また、誘発 48 時間後にまばらな紅斑が 25 例中 14 例に中等度の紅斑が 1 例みられた。これらの紅斑は溶媒適用部位及び検体対照群では認められず、検体の感作性によるものと思われた。

一方陽性対照の DNCB 処置群では、まばらな軽い紅斑から浮腫を含む強度の紅斑にいたる皮膚反応が認められた。また、DNCB 対照群では DNCB の一次刺激によるものと思われるまばらな軽い紅斑がみられた。

なお、一般状態及び体重変化において、検体によると思われる異常はまったく認められなかった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陽性であると判断した。

⑨ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：2%液剤（カスミン液剤）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	2.3 %
	（カスガマイシンとして）	2.0 %
	水等	97.7 %

供試動物：Dunkin-Hartley 系白色雌性モルモット、1 年未満齢、体重；316～483 g  
一群 20 匹

観察期間：30 日間（惹起後 48 時間観察）

試験方法：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

10、25、50 及び 100%検体蒸留水溶液で刺激反応は認められなかった。  
したがって 100%検体を感作及び惹起濃度とした。

感 作；

背中中央部を刈毛し、検体 100%検体 0.5 mL を 3 連続週間に 3 連続日 6 時間閉塞貼布した。

一方、陽性対照群には、DNCB の 0.8%エタノール溶液 0.5 mL を処理した。

惹 起；

感作の 4 週間後、刈毛した腹側部に 100%検体を、陽性対照には DNCB の 0.2%エタノール溶液 0.5 mL を 6 時間閉塞貼布した。

観察項目：惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

判断基準；

変化なし	0
軽度または部分的な紅斑	1
中等度と融合した紅斑	2
強度の紅斑または浮腫	3

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

群			供試動物数	感作反応動物数										陽性動物数	感作率 (%) <sup>a)</sup>	
				24 時間					48 時間						24 時間	48 時間
				感作	惹起	0	1	2	3	計	0	1	2			
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0/20	0	0
	蒸留水	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0/20	0	0
陽性対照 <sup>b)</sup>	0.8% DNCB	0.2% DNCB	20	0	19	1	0	20/20	1	16	3	0	19/20	20/20	100	95
	エタノール	0.2% DNCB	20	18	2	0	0	2/20	19	1	0	0	1/20	2/20	10	5

a : 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b : 陽性対照物質 : DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処理群において皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照群においては全動物に明瞭な皮膚反応がみられた。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断した。

(4) 3%液剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：3%液剤（カスミンL）

[組成]	カスガマイシンー塩酸塩	3.4 %
	（カスガマイシンとして）	3.0 %
	水等	96.6 %

供試動物：Crj:CD (SD) ラット 7 週齢、体重；雄 220～234 g、雌 152～166 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

方法：検体に蒸留水を加え懸濁させ、10 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。  
投与前日の夕方から投与約 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了後、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 3%液剤 (カスミンL)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	3.4 %
	(カスガマイシンとして)	3.0 %
	水等	96.6 %

供試動物: Crj:CD-1 (ICR) マウス 7 週齢、体重; 雄 26.9~32.1 g、雌 19.4~23.1 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

方法: 検体を蒸留水に希釈して、0.1 mL/kg 体重の容量で投与量 2500、5000 mg/kg で、単回強制経口投与した。投与前一夜(約 16 時間)絶食した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了後、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-25)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：3%液剤（カスミンL）

[組成]	カスガマイシン一塩酸塩	3.4 %
	（カスガマイシンとして）	3.0 %
	水等	96.6 %

供試動物：Crj:CD (SD) ラット 7 週齢、体重；雄 244~270 g、雌 157~174 g  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

方法：検体を原液のまま、前日刈毛した背部皮膚にリント布を用いて 24 時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了後、全例について剖検し、肉眼的観察を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2500
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-26)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：3%液剤（カスミンL）

[組成] カスガマイシン—塩酸塩 3.4 %  
 （カスガマイシンとして 3.0 %）  
 水等 96.6 %

供試動物：日本白色種雄性ウサギ7週齢、体重；2.47～2.89 kg 一群6匹

観察期間：72時間

方法：検体0.5 mLを、前日に電気バリカンで剪毛した背部（5 cm×5 cm以上）に3 cm×3 cm リント布に塗布し皮膚に貼付した。貼付時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後1時間（投与後5時間目）、投与後24、48及び72時間に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける皮膚反応の評価に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	暴 露 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	1	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	4	0	0
	浮腫	24	0	1	0	0
	合計	48	1	5	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.17	0.67	0	0
	浮腫	4	0	0.17	0	0
	合計	8	0.17	0.83	0	0

検体除去1～24時間までに非常に軽度の紅斑がみられ、24時間後に非常に軽度の浮腫がみられたが、48時間後には消失した。

以上の結果から、検体のウサギに対する皮膚刺激性は、極軽度の刺激性があると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-27)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：3%液剤（カスミンL）

[組成] カスガマイシンー塩酸塩 3.4 %  
 （カスガマイシンとして 3.0 %）  
 水等 96.6 %

供試動物：日本白色種雄性ウサギ 体重 2.65~2.98 kg 一群 6 匹

観察期間：72 時間

方 法：検体 0.1 mL を、右眼に投与した。無処理の他眼は対照群とした。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける眼反応の評価に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

項 目			最高 <sup>a)</sup> 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物番号 1	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 2	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 3	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
動物番号 4	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0		
	虹 彩	2	0	0	0	0		
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
動物番号 5	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0		
	虹 彩	2	0	0	0	0		
	結 膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
動物番号 6	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0		
	虹 彩	2	0	0	0	0		
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
合 計 <sup>b)</sup>			624	6	0	0	0	
平 均 <sup>b)</sup>			104	1.0	0.0	0.0	0.0	

a：判定基準の最高評点

b：Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した（角膜混濁の範囲と分泌物を除く）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、認められなかった。

結膜の刺激性変化では、軽度の充血がみられたが、24時間までに消失した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は、軽度の刺激性があると判断した。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 3%液剤 (カスミンL)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	3.4 %
	(カスガマイシンとして)	3.0 %
	水等	96.6 %

供試動物: Hartley 系雄性モルモット、体重 271~396 g

一群当り動物数;

検体感作・検体誘発群	(I 群)	25 匹
蒸留水 (溶媒) 感作・検体誘発群	(II 群)	25 匹
DNCB (陽性対照) 感作・DNCB 誘発群	(III 群)	5 匹
エタノール (溶媒) 感作・DNCB 誘発群	(IV 群)	5 匹

観察期間: 25 日間 (誘発後 24 及び 48 時間観察)

方法: [Maximization 法]

検体は予備試験の結果、感作 I の皮内投与は 5%溶液を、感作 II、誘発では経皮投与に原液を希釈せずに用いた。

陽性対照の DNCB は、感作 I 及び誘発では 40%エタノールに溶解し、0.1%溶液を、感作 II では白色ワセリンに混合し、1%を用いた。

感作 I ;

背部を刈毛、剃毛し、次のように 1 部位につき 0.1 mL (左右各 1 カ所、1 カ所当り 0.05 mL) を皮内投与した。

I 群 (検体処置群) 及び III 群 (DNCB 処置群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	Freund 完全アジュバント (FCA)
左 2、右 2	5%検体溶液または 0.1%DNCB 溶液
左 3、右 3	10%検体溶液と FCA の等量混合液または 0.2%DNCB と FCA の等量混合液

II 群 (検体対照群) 及び IV 群 (DNCB 対照群)

投与部位 No.	投与物質
左 1、右 1	FCA
左 2、右 2	蒸留水または 40%エタノール
左 3、右 3	蒸留水または 40%エタノールと FCA の等量混合剤

ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 前処置;

感作 I の 6 日後、I 及び II 群について感作増強のため、再度上背部を刈毛、剃毛し、同部位に 10%SLS 含有白色ワセリン 0.5 g を塗布した。24 時間後 SLS をアセトンで拭き取った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

感 作 II ；

感作 I の 7 日後 (SLS 前処理の 24 時間後)、予め前日に刈毛、剃毛した背部に、I 群は検体 (原液)、II 群は蒸留水、III 群は 1%DNCB、IV 群は白色ワセリンをいずれも 0.5 mL または 0.5 g 吸着させたリント布を 48 時間閉塞貼付した。

誘 発 ；

感作 II の 2 週間後、刈毛、剃毛した右腹部に、I 群、II 群は検体 (原液)、III 群、IV 群は 0.1%DNCB 溶液、左腹部に I 群、II 群は蒸留水、III 群、IV 群は 40%エタノールを 0.5 mL 吸着させたリント布を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：誘発 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の方法によりスコア化し、感作率を求めて評価した。また、感作期間中休日を除く毎日、一般状態を観察し、1 週間に 2 回体重の測定を行った。

結 果：各群の感作率は次表のとおりである。

群			供試動物数	感 作 反 応 動 物 数						感 <sup>a)</sup> 作率 (%)					
				24 時間			48 時間			24 時間	48 時間				
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計						
感 作	惹起	0	1	2	3		0	1		2	3				
検体	皮内:5%検体 経皮:100%検体	100% 検体	25	25	0	0	0	0/25	15	9	1	0	10/25	0	40
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	100% 検体	25	25	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0/25	0	0
陽性対照 <sup>b)</sup>	皮内:0.1%DNCB 経皮:1%DNCB	DNCB (0.1%)	5	0	2	3	0	5/5	0	1	4	0	5/5	100	100
	皮内:溶媒 経皮:溶媒	DNCB (0.1%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

a: 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b: 陽性対照物質: DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処置群で、誘発 24 時間後で異常が認められず、48 時間後ではまばらな紅斑が 25 例中 9 例に中等度紅斑が 1 例認められた。これらの紅斑は、溶媒適用部位及び検体対照群では認められず、検体の感作性によるものと思われた。

一方、陽性対照の DNCB 処置群では、まばらな軽い紅斑または中等度の紅斑が DNCB 適用部位に認められた。また、DNCB 対照群では異常は認められなかった。

なお、一般状態及び体重変化において、検体によると思われる異常はまったく認められなかった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は中等度であると判断した。

(5) 2%粒剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 2%粒剤 (カスミン粒剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	2.3 %
	(カスガマイシンとして)	2.0 %
	鋳物質微粉等	97.7 %

供試動物: Slc: Wistar/KY ラット、6 週齢、体重; 雄 151~164 g、雌 120~134 g  
一群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 約 17 時間絶食させた後、検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して投与した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 2%粒剤 (カスミン粒剤)

[組成]	カスガマイシン-塩酸塩	2.3 %
	(カスガマイシンとして)	2.0 %
	鉱物質微粉等	97.7 %

供試動物: Slc:ICR マウス 6 週齢、体重; 雄 25.0~29.4 g、雌 21.2~25.2 g  
一群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 約 17 時間絶食させた後、検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して投与した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的観察を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例が認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 2%粒剤 (カスミン粒剤)

[組成]	カスガマイシン一塩酸塩	2.3 %
	(カスガマイシンとして)	2.0 %
	鉱物質微粉等	97.7 %

供試動物: Slc: Wistar/KY ラット、雄 7 週齢、雌 10 週齢  
体重; 雄 201~227 g、雌 202~222 g、一群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 精製水で湿らせた検体を電気バリカンで剪毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。試験終了時、全生存動物について剖検し、肉眼的観察を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

一般状態の観察において、雌雄に関係なく異常は認められなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：2%粒剤（カスミン粒剤）

[組成]	カスガマイシンー塩酸塩	2.3 %
	（カスガマイシンとして	2.0 %）
	鉍物質微粉等	97.7 %

供試動物：日本白色種雄ウサギ、12～13週齢、体重2.22～2.40 kg、一群6匹

観察期間：72時間

試験方法：検体0.5 gを精製水0.2 mLで湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚（2 cm×3 cm）に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は精製水を用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了直後1、24、48及び72時間後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける皮膚反応の評価に従って採点した。皮膚一次刺激指数はパッチ除去後1、24、48、72時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を4で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ6匹の値を平均して算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	塗 布 後			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑、痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	6	2	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
	合計	48	6	2	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	1.0	0.3	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	1.0	0.3	0	0

塗布後1時間及び24時間後に非常に軽度の紅斑が認められたが、48時間までにすべて消失した。

以上の結果から、検体はウサギに対する皮膚刺激性は極軽度の刺激性があると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-33)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：2%粒剤（カスミン粒剤）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	2.3 %
	（カスガマイシンとして）	2.0 %
	鉱物質微粉等	97.7 %

供試動物：日本白色種雄ウサギ、12～13週齢、体重；2.25～2.42 kg  
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：72時間観察

試験方法：検体 0.1 g を右眼に投与し、3 匹は 2 分後に生理食塩水で洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の農薬ガイドラインにおける眼反応の評価に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 <sup>a)</sup> 評点	適用後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	1 0	1 0
	動物番号 2	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	2 0	1 0
	動物番号 3	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	2 0	1 0
	動物番号 4	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	2 0	2 0
動物番号 5	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	2 0	2 0	0 0
動物番号 6	角膜混濁 程 度	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤 浮 腫	3 4	1 0	1 0	1 0	0 0
合 計 <sup>b)</sup>		624	12	20	16	0	
平 均 <sup>b)</sup>		104	2.0	3.3	2.7	0.0	

a：判定基準の最高評点

b：Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した（角膜混濁の範囲と分泌物を除く）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

項 目		最高 <sup>a)</sup> 評点	適 用 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1	1.3	1.3	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	平 均 <sup>b)</sup>		104	2.0	2.6	2.6	0.0

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した (角膜混濁の範囲と分泌物を除く)

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は非洗眼群、洗眼群ともに投与 1 時間後より多少の血管の明らかな充血またはびまん性の深紅色を呈する発赤が認められたが、これらの変化は投与後 72 時間までにすべて消失した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は極軽度の刺激性があると判断した。  
また、非洗眼群及び洗眼群との間で眼の刺激性変化に差が認められなかったことから、洗眼効果はないと判断した。