

最終報告書

プロピレンテトラマーのラットを用いる急性毒性試験

(試験番号：04-249-1)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

| | |
|--------------|---|
| 要約..... | 1 |
| 目的..... | 2 |
| 材料および方法..... | 2 |
| 結果..... | 5 |
| 考察..... | 6 |

添付資料

群別平均表

| | | |
|---------|-----------|----|
| Table 1 | 死亡率..... | 7 |
| Table 2 | 一般状態..... | 8 |
| Table 3 | 体重..... | 9 |
| Table 4 | 剖検..... | 10 |

要 約

プロピレンテトラマーの急性毒性を、SD系[CrI:CD(SD)]雌ラットを1群3匹として用い、死亡状況を確認しながら段階的に固定用量を単回経口投与する逐次法により検討した。

ステップ1として300mg/kgを投与した結果、死亡は認められなかった。ステップ2として、再度300mg/kgを投与したが、死亡は認められなかった。そこで、ステップ3では用量を上げて2000mg/kgを投与した結果、死亡は認められなかった。ステップ4として、再度2000mg/kgを投与したが、死亡は認められなかった。

300mg/kgでは下痢が、2000mg/kgでは自発運動の低下、下痢および下腹部の汚れが認められたが、体重は概ね順調な増加を示し、観察期間終了時の剖検で、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果より、プロピレンテトラマーのラット経口投与における概ねの致死量(LD₅₀値)は5000mg/kgと推定され、化学物質危険度分類(GHS)ではカテゴリ-5に分類された。

目 的

プロピレンテトラマーについて、ラットの経口投与における急性毒性を明らかにする。

材料および方法

1. 被験物質

プロピレンテトラマー (CAS No. 6842-15-5) は、無色透明液体で、石油エーテル臭がある。試験には、より
提供された [純度 99.9% (炭化水素混合物として)]を密栓して冷暗所 (2~6℃) に保管・使用した。本被験物質の詳細は、Appendix 1 に示す。試験に使用した被験物質は、2005 年 11 月 28 日製造で、
によって、製造後 8 ヶ月までの安定性が確認されている。

2. 供試動物および飼育条件

SD 系[CrI:CD(SD)]の SPF 雌ラットを日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター (神奈川県厚木市下古沢 795) より搬入 (9 週齢の 16 匹, 出荷時の体重範囲は 190~240g) し、5 日間試験環境に馴化させ、その間に臨床観察および体重測定による検疫を行い、健康状態が良好であることを確認した。試験には、1 群の動物数を 3 匹とし、ステップ 4 まで実験ができるように、体重分布の平均値に近いものから 12 匹を選んで使用した。群分けは、ステップ 1 の投与前日の体重に基づく層化無作為抽出法により行い、12 匹を 4 群に振り分けた。動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札の貼付とピクリン酸溶液でラットの被毛の一部を染色する方法で行った。群分け時の平均体重 (体重の範囲) は、ステップ 1 で 236(233~238)g, ステップ 2 で 237(234~242)g, ステップ 3 で 237(232~241)g, ステップ 4 で 236(233~240)g, また前夜より絶食した投与時では、ステップ 1 で 210(207~215)g, ステップ 2 で 210(205~214)g, ステップ 3 で 216(214~217)g およびステップ 4 で 218(216~221)g であった。

動物は、馴化期間および投与後の観察期間とも、室温 22±3℃, 湿度 55±10%, 換気回数 10 回以上/時 (オールフレッシュエアー方式), 照明 12 時間/日 (午前 7 時点灯, 午後 7 時消灯) に設定されたバリアーシステム動物室 (第 10 室) で、ス

ステンレス製金網ケージ(260W×380D×180Hmm)に、3匹ずつ収容して飼育した。飼料(固型飼料ラボMRストック, 日本農産工業株式会社, Lot.No.060155)と飲料水(孔径1 μ mのカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水)は、自由に摂取させた。給水には自動給水装置を用いた。

なお、動物の飼育期間中、動物室の温度は21.2~22.1 $^{\circ}$ C、湿度は58~62%の範囲で推移(Appendix 2)し、また飼料および飲料水の汚染物質の分析値(Appendices 3&4)は、当研究所が定めた基準値以下であることが確認された。従って、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

3. 投与用量および投与方法

投与用量は、OECDの試験法ガイドライン423(急性毒性等級法)の別表(Appendix 8参照)に従って、5, 50, 300あるいは2000mg/kgの固定量とし、逐次法により各ステップごとに死亡状況を確認しながら、概略の致死量が推定できるまで、段階的投与を行った(ステップ1からステップ4まで1日間隔)。本物質の致死量に関する既存情報は認められなかったため、ステップ1の用量は300mg/kgとした。

投与方法は、テフロン製胃ゾンデを用い、動物の胃内に単回投与した。なお、動物は各ステップ毎に、投与前日の午後5時から投与後3時間まで除餌し、飲料水のみを自由に摂取させた。投与は、午前中(ステップ1で9:41~9:42, ステップ2で9:12~9:13, ステップ3では9:03~9:04, ステップ4では9:08~9:09)に実施した。

4. 投与液の調製

本被験物質は水に難溶であるが、食物油に溶解することから、投与液はオリブ油(Lot.No. LH27, 宮澤薬品工業株式会社)を溶媒とし、所定の濃度(300mg/kg群:6w/v%, 2000mg/kg群:40w/v%)の溶解液に調製した。投与液の調製は投与直前に行った。投与液量は、体重1kg当たり5mLとし、各個体の投与液量は投与直前の体重より算出した。

5. 観察事項

観察期間は投与後 14 日間とし、一般状態の観察および生死の確認は、観察 1 日（投与日）においては、投与後 1 時間までは継続して、その後は概ね投与後 2, 4 および 6 時間に観察した。観察 2 日は午前、午後の各 1 回、観察 3 日以降は午前中に 1 回行った。体重は、観察 1（投与直前）、4, 8 および 15 日に測定した。剖検は、観察 15 日の観察終了後にエーテル麻酔により安楽死させ、内部器官を肉眼的に観察した。

6. 致死量の推定および化学物質危険度分類

OECD の試験法ガイドライン 423（急性毒性等級法）の別表（Appendix 8 参照）に従って、各ステップでの死亡率から概略の致死量（LD₅₀ 値）を推定し、化学物質危険度分類の万国共通分類法[Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures(GHS)]に従って、毒性の最も強いカテゴリー 1 から最も弱いカテゴリー 5 のいずれかに分類した。

結 果

1. 死亡率(Table 1)

ステップ1として300mg/kgを単回経口投与したが死亡は認められず、ステップ2として再度300mg/kgを投与したが、死亡は認められなかった。そこで、ステップ3として2000mg/kgを投与した結果、死亡は認められず、ステップ4として再度2000mg/kgを投与したが、死亡は認められなかった。このことから、毒性の強さは、概ねの致死量は5000mg/kgと推定され、化学物質危険度分類(GHS)における2000~5000mg/kgの範囲を示すカテゴリ-5に分類された。

2. 一般状態(Table 2, Appendix 5)

300mg/kgにおいて、下痢が投与後1時間から4時間の観察で認められた。

2000mg/kgにおいては、自発運動の低下が、6匹中1匹に投与後30分から2時間の観察で、下痢が投与後30分以降に認められた。翌日には下痢は消失したが、下痢による下腹部の汚れが認められた。

3. 体重推移(Table 3, Appendix 6)

300mg/kgにおいて、観察期間を通じて、順調な体重増加を示した。

2000mg/kgにおいても、6匹中2匹の観察8日の体重が、観察4日に比べて一時的に減少したが、概ね順調な体重増加を示した。

4. 剖検(Table 4, Appendix 7)

300mg/kgおよび2000mg/kgとも、観察期間終了時の剖検で、異常は認められなかった。

考 察

プロピレンテトラマーを雌ラットに、ステップ 1 として 300mg/kg を単回経口投与したが死亡は認められず、ステップ 2 として再度 300mg/kg を投与したが、死亡は認められなかった。そこで、ステップ 3 として 2000mg/kg を投与した結果、死亡は認められず、ステップ 4 として再度 2000mg/kg を投与したが、死亡は認められなかった。

300mg/kg では、投与当日に下痢が認められたが、体重は順調な増加を示し、観察期間終了時の剖検において、異常は認められなかった。

2000mg/kg では、投与当日に自発運動の低下および下痢が、投与翌日には下腹部の汚れが認められたが、体重は概ね順調な増加を示し、観察期間終了時の剖検において、変化は認められなかった。

以上の結果により、プロピレンテトラマーのラット経口投与における概ねの致死量は 5000mg/kg と推定され、化学物質危険度分類（GHS）ではカテゴリ 5 に分類された。

Table 1 Mortality of female rats treated with 1-propene, tetramer in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Number of animals treated | Number of animals that died | | | | | | | | | | | | | Mortality | Category (GHS) | LD ₅₀ (mg/kg) | |
|------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|----|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|-----------|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| | | | 1 | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | | | 8~15(days) |
| | | | ~0.5 | ~1 | ~2 | ~4 | ~6 | ~24 (hrs) | | | | | | | | | | | |
| 1 | 300 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 ^a /3 ^b | | |
| 2 | 300 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | 5 | 5000 |
| 3 | 2000 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | | |
| 4 | 2000 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | | |

a : Number of animals that died; b : Number of animals treated

Table 2

Clinical signs of female rats treated with 1-propene, tetramer in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Findings | Grade | 1 | | | | | 2 | 3 | 4~15(days) |
|------|-----------------|------------------------------|-------|------|----|----|----|---------|---|---|------------|
| | | | | ~0.5 | ~1 | ~2 | ~4 | ~6(hrs) | | | |
| 1 | 300 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 300 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 2000 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Decreased locomotor activity | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Diarrhea | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Soiled perineal region | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 2000 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Soiled perineal region | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

Grade, 1 : Slight; 2 : Moderate

Table 3 Body weights of female rats treated with 1-propene, tetramer in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Number of animals treated | Body weight (g) | | | |
|------|-----------------|------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 1 | 4 | 8 | 15 (days) |
| 1 | 300 | 3 | 210 ± 4 (3) | 246 ± 3 (3) | 253 ± 6 (3) | 267 ± 14 (3) |
| 2 | 300 | 3 | 210 ± 5 (3) | 241 ± 7 (3) | 247 ± 13 (3) | 259 ± 9 (3) |
| 3 | 2000 | 3 | 216 ± 2 (3) | 244 ± 6 (3) | 241 ± 3 (3) | 257 ± 6 (3) |
| 4 | 2000 | 3 | 218 ± 3 (3) | 251 ± 11 (3) | 259 ± 20 (3) | 271 ± 22 (3) |

Values represent mean body weight ± S.D. (number of animals examined)

Table 4 Incidence of necropsy findings of female rats treated with 1-propene, tetramer in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Findings | Fate | |
|------|--------------|----------------------------|---------------|------------|
| | | | Terminal kill | Found dead |
| 1 | 300 | Number of animals examined | 3 | 0 |
| | | No abnormalities detected | 3 | |
| 2 | 300 | Number of animals examined | 3 | 0 |
| | | No abnormalities detected | 3 | |
| 3 | 2000 | Number of animals examined | 3 | 0 |
| | | No abnormalities detected | 3 | |
| 4 | 2000 | Number of animals examined | 3 | 0 |
| | | No abnormalities detected | 3 | |