

最終報告書

ペンタエリスリトールテトライソオクチレートのラットを用いる急性経口投与毒性試験

試験番号：7824 (115-189)

平成17年3月29日

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局

財団法人

食品農医薬品安全性評価センター

目 次

1. 要約	3
2. 表題	4
3. 試験目的	4

13. 被験物質	7
14. 試験材料および方法	9
15. 試験結果	14
16. 考察および結論	15

Tables

Table 1 Mortality	18
Table 2 Clinical observation	19
Table 3 Body weight	20
Table 4 Gross finding	21

1. 要約

1群につき雌6匹のCrj:CD(SD)IGSラットを用いてペンタエリスリトールテトライソオクチレートの急性経口毒性試験を実施した。

ペンタエリスリトールテトライソオクチレートをコーンオイルに溶解し 300 および 2000 mg/kg に相当する量を単回強制経口投与した。

観察期間は14日間とし、一般状態の観察、死亡動物の確認、体重推移および病理学検査を実施した。その結果は次の通り要約される。

死亡動物は300 および 2000 mg/kg 群ともに認められず、死亡率はいずれも0%であった。

一般状態の観察では300 mg/kg 群の1例で下痢がみられたが、投与後4時間には回復した。その他の動物では一般状態に異常は認められなかった。

生存動物の体重は順調な増加を示した。

観察期間終了時の解剖においてはいずれの生存動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下においてペンタエリスリトールテトライソオクチレートのLD₅₀値は2000 mg/kg以上であり、GHS分類のCategory 5 に分類された。

13. 被験物質

13.1. 被験物質名

ペンタエリスリトールテトライソオクチレート (英名 : Hexanoic acid, 2-ethyl-,
2,2-bis[[[2-ethyl-1-oxohexyl]oxy]methyl]-1,3-propanediyl ester)

13.2. ロット番号

13.3. 純度

98.4% (GC%)

残り 1.6%不明 (各成分 1%未満)

13.4. 製造元

13.5. 保存条件

室温, 気密, 遮光

13.6. 保存場所

安評センター被験物質保管庫 (F-3)

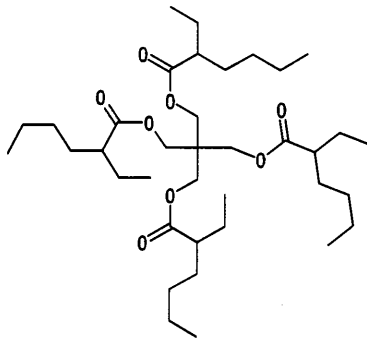
13.7. CAS No.

7299-99-2

13.8. 化学名

2,2-bis[[[2-ethyl-1-oxohexyl]oxy]methyl]propane-, 3-diyl -bis(2-ethylhexanoate)

13.9. 化学構造



13.10. 分子式

C₃₇H₆₈O₈

- 13.11. 分子量
640.94
- 13.12. 物質の状態
形状：液体
色：無色透明
臭い：ほとんど臭いはないが、わずかに特異臭が有る。
- 13.13. 沸点
170°C (0.133 kPa)
- 13.14. 密度
 $d_{30} = 0.96$
- 13.15. 溶解性
水に対する溶解性：不溶
- 13.16. 安定性／反応性
安定性：安定
反応性：酸，アルカリで加水分解をうける。
- 13.17. 取り扱い上の注意
火気厳禁
作業場の換気を十分に行う。
保護眼鏡，保護手袋等の適切な保護具を使用する。
取り扱い後は，手，顔等を良く洗い，うがいをする。
- 13.18. 残余被験物質の処理
残余被験物質は全て品質試験等の実施のため被験物質提供元へ返却した。

14. 試験材料および方法

14.1. 試験動物

供試した Cj;CD(SD)IGS ラット[SPF]は日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから7週齢で雌13匹を搬入した。

動物は検収後、9～16日間試験環境に検疫・馴化し、8～9週齢で投与した。

初回絶食日に全例の体重を測定し、最も体重が大きい動物から順に3匹選び、これらを初回投与に用いた。2回目以降の投与も同様にして順次3匹ずつ選んだ。

動物の識別は、搬入時に連続番号を耳介に入墨することにより行った。投与時の体重は191～214gであった。

14.2. 試験系の選択理由

げっ歯類の種は試験ガイドラインで推奨されている雌ラットを選択した。系統は背景データ、感染性疾患に対する抵抗性および遺伝的安定性などを考慮して選択した。

14.3. 飼育管理

動物は202号飼育室(W3.6×D10.0×H2.5m, 90m³)で飼育し、環境調節の基準値は温度23±3°C(実測値:23.5～24.2°C)、相対湿度55±20%(実測値:48～81%)、換気回数1時間8回以上、照明12時間(午前7時点灯、午後7時消灯)とした。

株式会社東京技研サービス製の水洗式飼育機を使用し、ステンレス製網目飼育ケージ(W21.5×D27.5×H19.5cm, 飼育ケージ・スペース11529cm³)に動物を1～3匹ずつ収容した。飼育ケージは隔週1回、給餌器は週1回取り換えた。

飼料はオリエンタル酵母工業株式会社製造の固型飼料MF(Lot No. 040705, 041102)を自由に摂取させた。使用した飼料の汚染物質の分析は、ロット番号毎に財団法人日本食品分析センターで行い、日本実験動物飼料協会案の許容基準値内であることを確認した。

飲水は動物に水道水を自動給水ノズルから自由に摂取させた。水道水の水質について、水道法に基づいた水道水の検査を3ヵ月に1回株式会社エコプロ・リサーチで行い、水質検査を実施しない月に関しては安評センターにて細菌検査(一般細菌および大腸菌検査)を実施した。検査値がSOPに記載されている上水道水質基準(平成15年5月30日厚生労働省令第101号)の基準値内であることを確認した。

14.4. 試験群の構成および投与量設定理由

14.4.1. 試験群の構成

用量 (mg/kg)	性	動物数	動物番号
300 (1回目)	雌	3	2101~2103
300 (2回目)	雌	3	2104~2106
2000 (1回目)	雌	3	2201~2203
2000 (2回目)	雌	3	2204~2206

14.4.2. 投与量設定理由

被験物質の毒性に関する情報がなかったため初回投与量は300 mg/kgを設定し、2回目以降の投与量の選択についてはAnnex 1のフローチャートに示された手順に従った。

14.5. 投与液の調製

電子天秤 AT261 および AT201 (メトラー・トレド株式会社) を用いて必要量の被験物質を秤量し、コーンオイル (ナカライテスク株式会社, Lot No. VOA4626) に溶解させた。調製濃度は 300 および 2000 mg/kg でそれぞれ 6 および 40 w/v% とした。調製後 72 時間以内に投与に使用した。

14.6. 投与液中の被験物質の分析

投与液中の被験物質の濃度/均一性分析および安定性分析は当センター代謝分析グループにおいて測定した。また、濃度/均一性分析までに投与液中の被験物質の濃度測定法について、ガスクロマトグラフ法 (GC 法) を用いたバリデーション試験 (標準溶液の注入再現性および直線性, 特異性, 併行精度ならびに実測試料中の安定性) を実施した。その結果, 全てのバリデーション項目の判定基準を満たしていたため, 本分析法はコーンオイル中の被験物質の濃度測定法として適用しうるものと判断した。なお, 分析法およびバリデーション結果の詳細を Reference data 1 に示した。

14.6.1. 投与液の安定性分析

0.1 w/v% 投与液において, 室温保存 24, 48 および 72 時間後の投与液濃度平均値の調製直後の濃度平均値に対する割合はそれぞれ 101.8, 101.4 および 98.9% であり, 変動係数はともに 0.9, 0.7 および 1.5% であった。またこの投与液の保存期間中の実測温度は 21.4~23.9°C であった。40 w/v% 投与液において, 室温保存 24, 48 および 72 時間後の投与液濃度平均値の, 調製直後の濃度平均値に対する割合はそれぞれ 100.7, 100.5 および 100.0% であり, 変動係数はともに 1.7, 1.5 および 0.6% であった。またこの投与液の保存期間中の実測温度は 21.4~23.9°C であった。調製直後の濃度平均値に対する割合が 85% 以上, かつ変動係数が 10% 以内であり判定基準を満たしていたため, 室温保存 72 時間以内で, 投与液中の被験物質は安定であると判断した。

14.6.2. 投与液の濃度/均一性分析

6 および 40 w/v% 投与液において, 得られた濃度平均値の, 設定濃度に対する割合はそれぞれ 100.5 および 101.0% であり, 変動係数は 0.8 および 0.9% であった。また投与液は溶解していた。濃度平均値の設定濃度に対する割合が 90~110%, かつ変動係数が 10% 以内であり判定基準を満たしていたため, 投与液は適切に調製されていると判断した。

14.7. 投与経路の選択理由および投与方法

投与経路は準拠する試験ガイドラインに従い経口とした。

投与前約 16 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与容量は体重 100 g あたり 0.5 mL とし, 個体別に測定した体重に基づいて投与量を算出した。投与後約 3 時間に給餌した。

14.8. 投与期間および観察期間

単回投与とし、観察期間は14日間とした。

14.9. 一般状態の観察

中毒症状および生死の観察は、投与後6時間までは1時間間隔、投与翌日からは1日1回実施した。

14.10. 体重

体重は投与直前、投与後7および14日に電子天秤PM4800（メトラー・トレド株式会社）を用いて測定した。

14.11. 病理学検査

観察終了時に全ての動物をエーテル麻酔後放血死させ解剖し、主要な器官・組織を肉眼的に観察した。

14.12. 統計解析

統計学的解析は行わなかった。

14.13. 余剰動物の処分

余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

15. 試験結果

試験結果は、Table 1 に観察期間中の経日死亡状況を、Table 2 に中毒症状およびその発現時期を示した。また、Table 3 に体重推移を、Table 4 に解剖所見を示した。

15.1. 死亡率およびLD₅₀値

300 および2000 mg/kgのいずれの用量においても死亡動物は認められず、死亡率は0%であった。LD₅₀値は2000 mg/kg以上であった。

15.2. 一般状態の観察

300 mg/kg 群の1例で投与後1時間から下痢がみられたが、投与後4時間には回復した。その他の動物には異常が認められなかった。

15.3. 体重

全ての動物が観察期間中順調な体重増加を示した。

15.4. 病理学検査

観察期間終了時の解剖においていずれの動物にも肉眼的な異常は認められなかった。

16. 考察および結論

ペンタエリスリトールテトライソオクチレートは無色透明な液体で合成樹脂や塗料に使用されている。本試験では、ペンタエリスリトールテトライソオクチレートを8～9週齢のCrj:CD(SD)IGS ラットの雌に300 および2000 mg/kg を単回経口投与し、投与後14日間観察した。

一般状態の観察では300 mg/kg 群の1例で投与当日に下痢がみられたが、その他の動物に異常は認められず、死亡例は認められなかった。

観察期間終了時の解剖において、いずれの動物にも肉眼的な異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下においてペンタエリスリトールテトライソオクチレートのLD₅₀値は2000 mg/kg以上であり、GHS分類のCategory 5 に分類された。

Table 1. Mortality

Sex	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Number of deaths on the day				Mortality (%)
			1	2	3 - 7	8 - 14	
Female	300	6	0	0	0	0	0
	2000	6	0	0	0	0	0

Table 2. Clinical observation

Sex :	Female	Dose level :	300 mg/kg	Number of animals :														6				
Signs	Hours								Days													
	0*	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Normal	6	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Excretion diarrhea		1	1	1																		
Dead																						
Number of affected animals :	1		Number of recovered animals :								1		Mortality :								0 / 6	

* : Just after administration

Sex :	Female	Dose level :	2000 mg/kg	Number of animals :														6				
Signs	Hours								Days													
	0*	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Dead																						
Number of affected animals :	0		Number of recovered animals :								0		Mortality :								0 / 6	

* : Just after administration

Table 3. Body weight

Sex : Female		(unit : g)		
Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
		0*	7	14
300	2101	198	240	268
	2102	194	239	261
	2103	191	244	269
	2104	197	242	261
	2105	194	234	262
	2106	198	247	270
	Mean ± S.D.	195 ± 3	241 ± 4	265 ± 4
2000	2201	208	248	269
	2202	214	250	276
	2203	205	246	269
	2204	198	233	249
	2205	209	250	279
	2206	206	243	257
	Mean ± S.D.	207 ± 5	245 ± 6	267 ± 11

* : Just before administration

Table 4. Gross finding

Sex : Female		Dose level : 300 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2101	Sacrificed	14		No abnormality
2102	Sacrificed	14		No abnormality
2103	Sacrificed	14		No abnormality
2104	Sacrificed	14		No abnormality
2105	Sacrificed	14		No abnormality
2106	Sacrificed	14		No abnormality
Sex : Female		Dose level : 2000 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2201	Sacrificed	14		No abnormality
2202	Sacrificed	14		No abnormality
2203	Sacrificed	14		No abnormality
2204	Sacrificed	14		No abnormality
2205	Sacrificed	14		No abnormality
2206	Sacrificed	14		No abnormality