

トリイソブチレンのラットを用いる急性経口毒性試験

試験番号：2031（115-010）

財 団 法 人
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 試 験 題 目	2
3. 試 験 目 的	2
4. 試 験 番 号	2

9. 被 験 物 質	3
10. 試 験 材 料 お よ び 方 法	4
11. 試 験 結 果 お よ び 考 察	7

Tables

Table 1	Mortality	9
Table 2	Clinical sign	10
Table 3	Body weight	12
Table 4	Gross finding	14

1. 要 約 :

1群雌雄各5匹のCD (SD)系ラットを用いて、トリイソブチレンの急性経口毒性試験を実施した。

被験物質はコーンオイルに溶解し、投与量は雌雄ともに 2,000 mg/kgとした。

中毒症状としては、雌雄共通して自発運動低下および下痢がみられ、さらに雄で軟便が観察された。

また、死亡動物は雌雄ともに認められなかった。

病理解剖の結果、雌雄ともに肉眼的異常は認められなかった。

体重は、観察期間を通じ雌雄とも順調な体重推移を示した。

トリイソブチレンのラットにおける50%致死量 (LD₅₀) は次の通りであった。

急性経口毒性	雄	雌
LD ₅₀	2,000 mg/kg 以上	2,000 mg/kg 以上

2. 試験題目： トリイソブチレンのラットを用いる急性経口毒性試験

3. 試験目的： トリイソブチレンの安全性を評価するため、OECDテストガイドライン401（1987年2月24日）に従って、ラットを用いる急性毒性試験を実施した。

なお、試験の実施は環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」の基準を満たすものとした。

4. 試験番号： 2031（115-010）

9. 被 験 物 質 :

- | | |
|---------------|--|
| 1) 被験物質名 | トリイソブチレン |
| 2) CAS No. | 7 7 5 6 - 9 4 - 7 |
| 3) ロット番号 | |
| 4) 純 度 | 99 wt %以上 |
| 5) 提 供 先 | |
| 6) 製造年月日 | 平成 4 年 2 月 25 日 |
| 7) 保 管 条 件 | 冷暗所 |
| 8) 保 管 場 所 | 安評センター被験物質保管庫 |
| 9) 一 般 名 | トリイソブチレン (T I B) |
| 10) 化 学 名 | イソブチレントリマー |
| 11) 化学式または構造式 | $C_{12}H_{24}$ |
| 12) 物質の状態 | 無色透明の液体 |
| 13) 溶 解 性 | 非水溶性 |
| 14) 安 定 性 | 移送時の流動や、噴霧、漏れ等の際に静電気が発生しやすく、わずかな放電火花で引火する危険性がある。 |
| 15) 取り扱い上の注意 | 引火性液体であるので静電気対策をとる等の注意を要する。 |
| 16) 被験物質保管 | 投与終了後、約 2 g を安評センターに保管した。 |

10. 試験材料および方法：

1) 供試動物

供試した Crj: CD (SD) 系ラット [SPF] は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市）から生後5週齢で雌雄各30匹購入した。

動物は検収後、試験環境に馴化し、6週齢で投与した。

動物の識別は、ピクリン酸エチルアルコール飽和溶液によるマーキング法を用いるとともに、飼育ケージに動物標識番号 (Animal ID-No.) を明記したラベルを付けて行った。

投与時の体重は、雄で 164~171 g、雌で 128~132 g であった。

2) 飼 育

飼育は温度 23 ± 2 °C、相対湿度 55 ± 10 %、換気回数1時間20回、照明12時間（150~300 lux、午前7時点灯、午後7時消灯）に設定された飼育室（W 3.6×D 10×H 2.5 m、90 m³）で行った。

株式会社 東京技研サービス（東京都府中市）製の水洗式飼育機（W 745.0 ×D 50.0 ×H 182.0 cm）を使用し、金属製網目飼育ケージ（W 21.5×D 27.5×H 19.5 cm、飼育ケージ・スペース 11,529 cm³）に動物を5匹ずつ収容し、飼料と水を自由に摂取させた。

飼育ケージおよび給餌器は週1回取り換えた。

なお、動物の馴化期間を含め、観察期間中、データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった。

3) 試験群の構成

試験群の構成は次表に示した。

試験群の構成

性	試験群	用量 (mg/kg)	動物数	動物番号
雄	1	2,000	5	1101~1105
雌	2	2,000	5	2101~2105

[用量設定理由]

投与量を設定するため、CD (SD) 系ラットを用い、2,000 mg/kg の1用量を雌雄各3匹に投与した。その結果、死亡例は認められず、毒性が弱いと推定し、急性経口毒性試験の投与量の上限である 2,000 mg/kg の1用量とした。

4) 投与方法

投与前16時間絶食させた動物にコーンオイル（ナカライテスク株式会社、京都府京都市）で溶解した被験物質を、金属製胃ゾンデを用いて胃内に1回強制経口投与した。

投与容量は体重 100 g 当り 1 ml の割合とした（投与液濃度 0.2 g/ml ）。

給餌は被験物質投与後 3 時間に行った。

5) 観察期間

観察期間は被験物質投与後14日間とした。

6) 飼 料

飼料はオリエンタル酵母工業株式会社（東京都中央区）製造の固型飼料MFを使用した。

7) 給 水

動物には水道水を自動給水ノズルから自由に摂取させた。

8) 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、以後 1 日 2 回（休日には 1 日 1 回）行い、その結果を観察所見記録用紙に記録した。

9) 体 重

体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。

10) 病理解剖

観察終了時に全個体をエーテル麻酔後放血安楽死させ解剖し、肉眼的病理所見を病理解剖所見用紙に記録した。

1.1. 試験結果および考察：

試験結果は、Table 1 に観察期間中の経日死亡状況およびLD₅₀値、Table 2 に投与後の中毒症状および発現時期を示した。また、Table 3 に体重推移、Table 4 に剖検所見を示した。

投与量は、雌雄ともに 2,000 mg/kgの1用量とし、各5匹に投与した。

投与後14日間飼育し、生死、中毒症状およびその発現時期について観察した。

中毒症状としては、投与後2から3時間に自発運動低下が雄1例および雌3例にみられ、さらに投与後3から5時間に下痢あるいは軟便が雄4例および雌全例で観察された。これらの症状は比較的軽度で、投与後2日までにすべて消失した。また、雄1例には特記すべき異常は認められなかった。

死亡動物は、雌雄いずれの群にも認められなかった。

観察終了時の病理解剖では、雌雄ともに肉眼的異常は認められなかった。

また、投与後7および14日の体重測定では、いずれも各々1週間前の測定値に比較して雌雄の全例に増加が認められた。

本試験の条件下において、トリイソブチレンの CD (SD)系ラットに対する急性経口毒性は弱く、LD₅₀値は雌雄ともに 2,000 mg/kg以上であった。

Table 1. Mortality Exp. No. 2031 (115-010)

Sex	Group	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Number of deaths on the day														Mortality (%)	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Male	1	2,000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2	2,000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LD50 (mg/kg)

Male Greater than 2,000

Female Greater than 2,000

|

9

|

Table 2. Clinical sign

Exp. No. 2031 (115-010)

Sex : Male Dose level : 2,000 (mg/kg) Number of animals : 5

Signs	Hours		Days																			
	1	2	3	4	5	6	6→24	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Normal	5	4	3	4	2	2	2	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Movement decrease spon.motor act.			1	1																		
General condition diarrhea loose stool			2	1	2	2	2	2														

Death

Number of affected animals : 4 Number of recovered animals : 4 Mortality : 0/5

decrease spon.motor act. : decrease in spontaneous motor activities

Table 2. -continued Clinical sign

Exp. No. 2031 (115-010)

Sex : Female Dose level : 2,000 (mg/kg)

Number of animals : 5

Signs	Hours			Days																
	1	2	3	4	5	6	6→24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	5	3	2	2	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Movement decrease spon.motor act.		2	3																	
General condition diarrhea loose stool			2	3	5	5	5													
Death																				
Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 5 Mortality : 0/5																				
decrease spon.motor act. : decrease in spontaneous motor activities																				

Table 3. Body weight

Sex : Male

Exp. No. 2031 (115-010)

(unit:g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
1	2,000	1101	171	253	317
		1102	165	245	316
		1103	169	253	319
		1104	164	236	297
		1105	164	233	300
Mean ± S.D.			167 ± 3	244 ± 9	310 ± 10

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female

Exp. No. 2031 (115-010)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration				(unit:g)
			0	7	14		
2	2,000	2101	130	174	203		
		2102	128	174	204		
		2103	132	173	201		
		2104	131	181	207		
		2105	131	182	213		
Mean ± S.D.			130 ± 2	177 ± 4	206 ± 5		

Table 4. Gross finding

Exp. No. 2031 (115-010)

Sex: Male, Dose level: 2,000 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration (day)	Organs	Findings and comments
1101	Sacrificed	14		Normal
1102	Sacrificed	14		Normal
1103	Sacrificed	14		Normal
1104	Sacrificed	14		Normal
1105	Sacrificed	14		Normal

Table 4. --continued Gross finding

Exp. No. 2031 (115-010)

Sex: Female, Dose level: 2,000 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration (day)	Organs	Findings and comments
2101	Sacrificed	14		Normal
2102	Sacrificed	14		Normal
2103	Sacrificed	14		Normal
2104	Sacrificed	14		Normal
2105	Sacrificed	14		Normal