

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

4,4'-イソプロピリデンビス(2,6-ジブロモフェノール)の
ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験

(試験番号：8L651)

2000年8月4日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約	7
緒言	7
材料および方法	8
1. 被験物質	8
2. 試験動物	8
3. 動物飼育	9
4. 投与	9
5. 群構成	10
6. 観察・測定項目	10
6.1 一般状態	10
6.2 体重	10
6.3 病理学的検査	10
7. 半数致死量(LD ₅₀ 値)の算出	10
結果	11
1. 一般状態	11
2. 体重	11
3. 剖検所見	11
4. 病理組織所見	11
5. 半数致死量(LD ₅₀ 値)	11
考察および結論	11
参考文献	12

Tables and Appendices

要約

4, 4'-イソプロピリデンビス(2, 6-ジブロモフェノール)を1群あたり雌雄各5匹のSD系ラットに1回経口投与し、その急性毒性を検討した。投与用量は雌雄ともに0および2000 mg/kg、投与液量は10 mL/kgとし、投与後14日間の観察を行った。

その結果、一般状態、体重および剖検で異常はみられなかった。

4, 4'-イソプロピリデンビス(2, 6-ジブロモフェノール)を雌雄のラットに0および2000 mg/kgの用量を1回経口投与した結果、異常は認められなかった。本被験物質の半数致死量(LD₅₀値)は雌雄とも2000 mg/kgより大と結論した。

緒言

4, 4'-イソプロピリデンビス(2, 6-ジブロモフェノール) [別名：テトラブロモビスフェノール A, TBA] は、プラスチック添加剤であるハロゲン系難燃剤 (Fire retardants) 中の臭素系の代表物質である¹⁾。

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いて急性毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

材料および方法

1. 被験物質

から提供された 4, 4'-イソプロピリデンビス(2, 6-ジブロモフェノール)

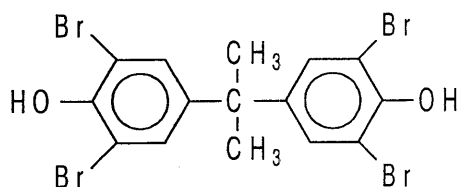
[別名：テトラブロモビスフェノール A, 略称：TBA, CAS No. 79-94-7, ロット番号

純度 99.5%)を使用した。被験物質は下記の化学名、構造式、示性式、分子量および不純物を有する沸点 316 °C, 融点 182 °C, 真比重 2.2, 水に難溶, アセトン, メタノールに易溶の常温で白色無臭の固体である。被験物質の安定性は, 被験物質提供者より保証する資料を入手し, 確認した。

化学名： 4, 4'-イソプロピリデンビス(2, 6-ジブロモフェノール)

[別名：テトラブロモビスフェノール A, 略称：TBA]

構造式：



示性式： $C_6H_2Br_2(OH)C(CH_3)_2C_6H_2(Br)_2(OH)$

分子量： 543.88

不純物：トリブロモビスフェノール A

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1999 年 3 月 3 日に Crj:CD(SD)IGS ラット雌雄各 16 匹(生産場所 厚木)を入手した。動物入荷後, 8 日間検疫・馴化し, いずれの動物も健康状態が良好なことを確認した。投与前日に, 入手した動物のうち雌雄各 10 匹を体重別層化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けした。投与日の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 144 ~ 158 g, 雌が 122 ~ 131 g であった。

動物は, 尾に油性ペンによる番号付けを行い, 個体識別した。ケージには試験番号, 被験物質名, 動物番号, 性別, 用量, 投与日, 動物種および系統を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通して、温度 22 ± 2 °C (目標値)、相対湿度 55 ± 15 % (目標値)、換気約 12 回/時 (オールフレッシュエア供給)、照明 12 時間/日 (7:00 - 19:00) に自動調節した飼育室を使用した。試験期間中の飼育室温度および相対湿度の実測値は、 $21 \sim 25$ °C および $42 \sim 66$ % であった。

動物は、滅菌済の実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー(株)) を敷いたポリカーボネート製ケージ ($265W \times 426D \times 200H$ mm, トキワ科学器械(株)) に、群分け前はケージあたり 4 匹 (同性)、群分け後はケージあたり 5 匹 (同性) 収容し、スチール製架台 (トキワ科学器械(株)) 上に配置して飼育した。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器 (トキワ科学器械(株)) を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶 (700 mL, トキワ科学器械(株)) を使用した。ケージ (含床敷)、給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には、実験動物用固型飼料 (MF, オリエンタル酵母工業(株)) と、 $5 \mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させ、飼料および飲用水は週 1 回交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的を実施し、分析値が基準範囲内にあることを確認している。

4. 投与

投与経路は OECD ガイドライン (No.401, 1987) に従い経口、投与回数は 1 回とした。

投与前日より約 18 時間絶食させたラットにゾンデを用いて強制経口投与し、投与後約 3 時間は飼料を与えなかった。

予備試験として、被験物質を 100, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で 1 群雌雄各 2 匹の SD (IGS) 系ラットに単回経口投与し、投与後 7 日間観察した。その結果、変化はみられなかった。この結果から、本試験の用量は雌雄ともに 2000 mg/kg の 1 用量のみとし、この他に溶媒 (0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na 水溶液) のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし、投与直前の体重に基づいて算出した。

投与液の調製は投与前日に行った。被験物質を 0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na 水溶液 (Tween80 ; DIFCO LABORATORIES, ロット番号 130420JA, CMC-Na ; 関東化学(株) 511E1350) に懸濁調製し、投与に供するまで冷蔵保存した。投与液中の被験物質の冷蔵

保存条件下での 8 日間の安定性は、投与前に 0.4 および 200 mg/mL の範囲で確認した。
また、各用量群の投与液を分析し、設定濃度の $\pm 10\%$ 以内であることを確認した。（添付資料 1）

5. 群構成 :

群名	動物数 (匹)	動物番号
0mg/kg (対照群)	雄 5	10101 ~ 10105
	雌 5	50101 ~ 50105
2000mg/kg	雄 5	10201 ~ 10205
	雌 5	50201 ~ 50205

6. 観察・測定項目

次の項目を検査した。なお、日の表記は投与日を第 1 日とした。

6.1 一般状態

投与日は 30 分、1, 3 および 6 時間の 4 回、以後は 1 日 1 回 14 日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。

6.2 体重

生存動物について投与直前、第 4, 8 および 15 日に上皿電子天秤 (EB-6200S, (株) 島津製作所) を用いて測定した。

6.3 病理学的検査

観察終了後 (第 15 日) に全動物をチオペンタール・ナトリウム (ラボナール: 田辺製薬(株)) の腹腔内投与により麻酔し、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。剖検時に異常は認められなかったため、器官の採取および固定保存は実施しなかった。

7. 半数致死量 (LD₅₀ 値) の算出

2000mg/kg の 1 用量で死亡しなかったため、LD₅₀ 値の算出は実施しなかった。

結果

1. 死亡 (Table 1)

2000 mg/kg 群で死亡例は発生しなかった。

2. 一般状態 (Table 2, Appendix 1)

異常は認められなかった。

3. 体重 (Table 3, Appendix 2)

対照群と同様に体重が推移した。

4. 剖検所見 (Table 4, Appendix 3)

異常は認められなかった。

なお、対照群の雌の1例で腎臓の嚢胞(両側性)が認められたが、本系統のラットでしばしば認められる自然発生性の所見であった。

5. 半数致死量(LD₅₀値)

半数致死量(LD₅₀値)は、雌雄とも2000 mg/kgより大と判定した。

考察および結論

4,4'-イソプロピリデンビス(2,6-ジブロモフェノール)を雌雄のラットに0および2000 mg/kgの用量を1回経口投与した結果、変化は認められなかった。以上の結果から本被験物質の半数致死量(LD₅₀値)は、雌雄とも2000 mg/kgより大と結論した。

参 考 文 献

- 1) 第 15 類—プラスチック添加剤，難燃剤 (Fire retardants)，①ハロゲン系難燃剤，“12093 の化学商品” 東京，1993，化学工業日報社，p.947.

T a b l e s

Table 1	Cumulative Mortality - Summary	1
Table 2	Clinical Sign - Summary	3
Table 3	Body Weight - Summary	5
Table 4	Necropsy Findings - Summary	7

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
Table 1 Cumulative Mortality - Summary Male

Study No. 8L651

Test Substance	TBA	TBA
Dose (mg/kg)	0	2000
Number of Animals	5	5
Day		
Final %	0/5 0.0	0/5 0.0
Mean Survival (Days)	15.0	15.0

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 1 Cumulative Mortality - Summary Female

Study No. 8L651

Test Substance	TBA	TBA
Dose (mg/kg)	0	2000
Number of Animals	5	5
Day		
Final %	0/5 0.0	0/5 0.0
Mean Survival (Days)	15.0	15.0

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 2 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L651

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day																	
		1 Time 10	1 Time 20	1 Time 30	1 Time 40	2 Time 10	3 Time 10	4 Time 10	5 Time 10	6 Time 10	7 Time 10	8 Time 10	9 Time 10	10 Time 10	11 Time 10	12 Time 10	13 Time 10	14 Time 10	15 Time 10
TBA 0	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBA 2000	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Time 10 , Day1, 0.5hour after dose: Day2-15, observation in morning.

Time 20 , 1hour after dose.

Time 30 , 3hour after dose.

Time 40 , 6hour after dose.

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 2 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L651

		Female																																											
Test Substance	Dose (mg/kg)	Findings	Day 1	2			3			4			5			6			7			8			9			10			11			12			13			14			15		
			Time	10	20	30	40	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10						
TBA	0	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5							
		No Abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
TBA	2000	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
		No Abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5					

Time 10 , Day1, 0.5hour after dose: Day2-15, observation in morning.

Time 20 , 1hour after dose.

Time 30 , 3hour after dose.

Time 40 , 6hour after dose.

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 3 Body Weight - Summary

Male

Study No. 8L651
 Unit : g

Test Substance	Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
TBA	0	Mean	151.8	193.4	235.6	300.6
		S. D.	5.3	9.2	13.2	16.3
		n	5	5	5	5
TBA	2000	Mean	149.4	193.4	234.6	292.4
		S. D.	2.3	3.6	3.5	9.6
		n	5	5	5	5

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 3 Body Weight - Summary

Female

Study No. 8L651
 Unit : g

Test Substance	Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
TBA	0	Mean	127.0	157.8	177.8	204.8
		S. D.	2.6	4.8	5.9	6.4
		n	5	5	5	5
TBA	2000	Mean	126.6	158.2	177.8	204.4
		S. D.	3.1	3.3	4.4	6.6
		n	5	5	5	5

Single Dose Oral Toxicity Test of 4,4'-isopropylidenebis(2,6-dibromo-phenol) in Rats
 Table 4 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 3)

Study No. 8L651

Organ	Sex	Male		Female	
		TBA	TBA	TBA	TBA
Findings	Test Substance	0	2000	0	2000
	Dose (mg/kg)	5	5	5	5
	Number of Animals	<5>	<5>	<5>	<5>
	Number of Animals Examined				
Kidney Cyst		0	0	1	0