ドデカン酸メチルエステルのラットを用いる急性経口毒性試験

試験番号：2477（115－039）

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目　　次

		頁
1.	要　　約	1
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	5
11.	試　験　結　果	8
12.	考察および結論	9
	Tables and Reference data	11
	Table 1 Mortality	12
	Table 2 Clinical sign	13
	Table 3 Body weight	17
	Table 4 Gross finding	19

1．要　　約：

１群につき雌雄各５匹のCD(SD)系ラットを用いてドデカン酸メチルエステルの急性経口毒性試験を実施した。
ドデカン酸メチルエステルはコーンオイルに溶解し、雌雄ともに 2,000 mg/kgを単回強制経口投与した。
さらに、雌雄ともにコーンオイルのみを投与した対照群を設定した。
観察期間は14日間とし、生死、中毒症状およびその発現時期について観察した。その結果は次のとおり要約される。

1）死亡率およびLD_{50}値
雌雄ともにいずれの投与群にも死亡動物は認められなかった。したがって、LD_{50}値は雌雄ともに 2,000 mg/kg以上と推察された。

2）一般状態
コーンオイルの影響と考えられる軟便が、全ての動物で投与後１時間以内から見られ、投与後３時間まで継続した。

3）体　　重
全ての動物の体重が観察期間終了時まで増加した。

4）病理解剖所見
観察期間終了時の解剖でいずれの動物にも異常は認められなかった。

2．試　験　題　目：　ドデカン酸メチルエステルのラットを用いる急性経口毒性試験

3．試　験　目　的：　ドデカン酸メチルエステル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に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：　２４７７（ 115－039 ）

9．被　験　物　質：

1）被験物質名　　ドデカン酸メチルエステル

2）Cas No.　　１１１－８２－０

3）ロット番号

4）含　有　量　　99.2%

5）提　供　先

6）保管条件　　室温、密封、遮光

7）保管場所　　安評センター被験物質保管庫

8）化　学　名　　ドデカン酸メチルエステル

9）一　般　名　　ラウリン酸メチル

10）化学構造

$$CH_3-(CH_2)_{10}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OCH_3$$

11）分　子　式　　$C_{13}H_{26}O_2$

12）分　子　量　　214.347

13）物質の状態　　液体

14）色　　無色透明

15）融点／沸点　　５℃／ 141℃

16）溶　解　性　　油溶性

17) 比　　重　　0.8706 (20℃)

18) 取り扱い上の注意　　取り扱い中は保護メガネ、保護手袋、保護マスクを着用し、取り扱い後は手洗いおよびうがいを充分行った。
火気、静電気などによる着火源が生じないようにした。

19) 被験物質保管および残余被験物質の処理　　投与終了後、約 2 gを安評センターに保管し、残りは廃棄した。

なお、実測した結果は『Reference data 1』に示した。

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週で雌雄各15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。

動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。

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て行った。

投与時の体重は、雄で 154～167 g 、雌で 130～141 g であった。

2）試験系の選択理由

感染性疾患に対する抵抗性、遺伝的安定性等を考慮して選んだ。

3）飼　　育

動物は飼育室（W 3.6 ×D 10.0×H 2.5 m 、90 m^3 ）で飼育し、環境調節の目標値は温度23± 2℃、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）とした。

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、ステンレス製網目飼育ケージ（W 21.5×D 27.5×H 19.5 cm 、飼育ケージ・スペース 11,529 cm^3 ）に動物を５匹ずつ収容した。

飼育ケージおよび給餌器は週１回取り換えた。

飼料はオリエンタル酵母工業株式会社（東京都中央区）製造の固型飼料ＭＦを使用し、飼育期間中、自由に摂取させた。使用した飼料の夾雑物の分析を、オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人　日本食品分析センター（東京都渋谷区）に依頼し実施した。その結果を『Reference data 2』に示した。

また、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。水道法に基づく水道水の分析を財団法人　静岡県生活科学検査センター（静岡県浜松市）に依頼し実施した。その分析結果を『Reference data 3』に示した。

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。

4) 試験群の構成

試験群の構成は次表に示した。

性	用　量 (mg/kg)	試　験　群	動　物　数	動　物　番　号
雄	0*	1	5	1001 ～ 1005
	2,000	2	5	1101 ～ 1105
雌	0*	3	5	2001 ～ 2005
	2,000	4	5	2101 ～ 2105

* ：コーンオイル

［用量設定理由］

雌雄各３匹のラットに 2,000 mg/kgの被験物質を投与した予備試験では、いずれの投与群にも死亡動物は認められなかった。

以上の結果を参考にして、本試験では雌雄ともに０および 2,000 mg/kgの２用量を設定した。

5) 投与方法

投与経路はOECDガイドライン「急性経口」で指示されている経口とした。

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。

投与回数は１回とし、投与前16時間絶食させた動物に金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

給餌は、被験物質投与後３時間に行った。

6) 投与液の調製

被験物質を、コーンオイル（ナカライテスク株式会社、京都府京都市）に溶解し、被験物質の濃度が 40 w/v %となるよう調製した。

7) 投与液の分析

投与液中の被験物質の均一性／濃度を、全ての投与液について適切に混合と処方がされているかどうか、投与後４時間にサンプルを抽出し分析した。均一性／濃度分析の方法および結果を『Reference data 4』に示した。

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、その後14日までは１日２回午前と午後（土、日曜日は午前のみ）実施した。観察された中毒症状は、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) 病理学的検査

全動物を観察終了日に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記録用紙に記録した。

11) 統計解析

統計学的手法を用いた検定は実施しなかった。

12) 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。

11. 試 験 結 果：

試験結果は、Table 1 に観察期間中の経日死亡状況およびLD_{50}値を、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 に剖検所見を示した。

1群につき、雌雄各5匹のCD(SD)系ラットを用いてドデカン酸メチルエステルの急性経口毒性試験を実施した。
その結果は、次のとおりである。

1) 死亡率およびLD_{50}値 (Table 1)
雌雄ともにいずれの投与群にも死亡動物は認められなかった。

2) 一般状態 (Table 2)
雌雄ともに0および 2,000 mg/kgの両群で、媒体の影響と考えられる軟便が投与後1時間以内から全例に観察され、投与後3時間まで継続した。
その他に異常所見は見られず、死亡動物も認められなかった。

3) 体　　重 (Table 3)
全ての動物の体重が観察期間終了時まで増加した。

4) 病理解剖所見 (Table 4)
観察終了時の解剖でいずれの動物にも異常は認められなかった。

１２．考察および結論：

１群につき、雌雄各５匹のCD(SD)系ラットにドデカン酸メチルエステルの 2,000 mg/kgを強制経口投与した結果、雌雄ともに被験物質の影響による毒性症状は見られず、死亡例も認められなかった。
なお、一般状態の観察で見られた軟便は、対照群にも認められていることから、媒体のコーンオイルによる作用と考えられる。

急性毒性	雄	雌
LD_{50}	2,000 mg/kg 以上	2,000 mg/kg 以上

Tables

Table 1. Mortality

Exp. No. 2477 (115-039)

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	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2,000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	3	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	2,000	5	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

Table 2. Clinical sign

Exp. No. 2477 (115-039)

Sex : Male Dose level : 0 (mg/kg) Number of animals : 5

Signs	Hours 1	2	3	4	5	6	24	Days 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
General condition																				
loose stool	5	5	5																	
Dead																				

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

Table 2. -continued Clinical sign

Exp. No. 2477 (115-039)

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

Signs	Hours 1	2	3	4	5	6	24	Days 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
General condition																				
loose stool	5	5	5																	
Dead																				

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

Table 2. -continued Clinical sign

Exp. No. 2477 (115-039)

Sex : Female Dose level : 0 (mg/kg) Number of animals : 5

Signs	Hours 1	2	3	4	5	6	24	Days 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
General condition																				
loose stool	5	5	5																	
Dead																				

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

Table 2. -continued Clinical sign

Exp. No. 2477 (115-039)

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

Signs	Hours 1	2	3	4	5	6	24	Days 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
General condition																				
loose stool	5	5	5																	
Dead																				

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

Table 3. Body weight

Exp. No. 2477 (115-039)

Sex : Male

(unit:g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
1	0	1001	157	242	299
		1002	155	229	298
		1003	156	234	295
		1004	160	245	290
		1005	154	242	302
		Mean ± S.D.	156 ± 2	238 ± 7	297 ± 5
2	2,000	1101	160	248	305
		1102	167	253	306
		1103	156	239	287
		1104	160	245	296
		1105	160	240	280
		Mean ± S.D.	161 ± 4	245 ± 6	295 ± 11

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 2477 (115-039)

Sex : Female

(unit:g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
3	0	2001	139	196	228
		2002	131	183	214
		2003	141	185	210
		2004	130	176	203
		2005	130	180	212
		Mean ± S.D.	134 ± 5	184 ± 8	213 ± 9
4	2,000	2101	132	174	205
		2102	133	192	223
		2103	134	192	229
		2104	141	203	240
		2105	133	180	221
		Mean ± S.D.	135 ± 4	188 ± 11	224 ± 13

Table 4. Gross finding

Exp. No. 2477 (115-039)

Sex : Male Dose level : 0 (mg/kg)

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1001	Sacrificed	14		Normal
1002	Sacrificed	14		Normal
1003	Sacrificed	14		Normal
1004	Sacrificed	14		Normal
1005	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Exp.No. 2477 (115-039)

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

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	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. 2477 (115-039)

Sex : Female Dose level : 0 (mg/kg)

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2001	Sacrificed	14		Normal
2002	Sacrificed	14		Normal
2003	Sacrificed	14		Normal
2004	Sacrificed	14		Normal
2005	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Exp.No. 2477 (115-039)

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

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