

ウンデカンのラットにおける
急性経口毒性試験報告書

株式会社化合物安全性研究所

目 次

	頁
表題・試験番号	3
要 約	4
緒 言	5
材料及び方法	5
成 績	9
考 察	10

Figures ----- 添付

1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Tables ----- 添付

1. Experimental design for acute oral toxicity test of UND in rats (SR-9431)
2. Mortality and LD50 values of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
3. General appearance of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
4. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
5. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
6. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)
7. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

表 題 ウンデカンのラットにおける急性経口毒性試験

試験番号 SR-9431

要 約

ウンデカン (CAS No.1120-21-4) の 500、1000及び 2000mg/kgを5週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与した結果、以下の知見が得られた。

1. 死亡例は雌雄のいずれの群においても認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。
2. 一般状態観察、体重推移、剖検及び病理組織学的検査では、雌雄のいずれの群にもウンデカン投与による影響は認められなかった。

緒 言

OECD既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、ウンデカン (CAS No.1120-21-4) をラットに経口単回投与し、死亡状況、一般状態などを観察し、その毒性を検討したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「OECD優良試験所指針C (81) 30最終別添2」に従い、試験方法はOECDテストガイドラインに準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、より提供された ウンデカン [CAS No.1120-21-4、n-Undecane、以下 UNDと略す。Lot番号：純度：99%以上] である (社内製品規格、Appendix 1)。被験物質は、水に不溶の無色透明液体であり、遮光気密容器に入れ、冷蔵で保存した (製品安全データシート、Appendix 2)。なお、投与終了後の被験物質の安定性を製造業者が分析し、投与期間中の被験物質の安定性が確認された (分析結果報告書：整理 No.E0181、Appendix 3)。

2. 試験群の構成

本試験の投与量設定のために実施した限界試験では、UNDの 500、1000及び 2000 mg/kg群、媒体であるオリブ油を投与する対照群の計4群を設定し、1群当たり雌雄各5匹のラットに投与した。投与後5日間の観察において、対照群を含む各群で投与日に下痢便あるいは下痢が認められたのみで、死亡例は認められなかったため、限界試験の観察期間を投与後14日まで延長し、本試験の成績とした (Table 1)。

3. 被験物質の調製方法

被験物質の調製は用時に次の通り行った。被験物質を精秤し、5、10及び 20w/v%となるようにオリブ油 (日本薬局方：Lot No.108065、ヤクハン製薬株式会社) に溶解した。20%のUND調製液は規定の濃度であり、かつ均一であることが財団法人日本食品分析センターにより確認された (試験報告書 第 TM87120025 号、Appendix 4)。

4. 使用動物

生後4週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラット (雄:26匹、体重範囲 81~100g, 雌:26匹、体重範囲 65~81g) を、1994年9月28日に日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、7日間の馴化飼育を行った。馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を期間中2回実施し、異常がなく順調な発育を示した動物を試験に用いた。

5. 飼育環境条件

動物の飼育は、温度 23 ± 3 °C、湿度 $RH55 \pm 10\%$ 、換気回数 10~15回/時間及び照明時間 12時間 (午前8時から午後8時まで点灯) に設定されたバリアシステムの飼育室 301 (検疫並びに馴化期間) 及び 303号室において、ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) を用いて行った。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は3匹以内とした。ケージの交換は群分け時に1回行った。

飼育室内の清掃及び床の清拭消毒は1日1回行った。なお、消毒には塩素系消毒薬 (ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社) 及びヨウ素系消毒薬 (ダイヤザン、旭硝子株式会社) を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料 (CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社) を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水 (札幌市水道水) を自動給水装置を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は群分け時に1回、自動給水装置の水抜きは週1回の頻度で実施した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センター (分析試験成績書: 第 47080749-001号、Appendix 5) 及びオリエンタル酵母工業株式会社 (微生物検査報告書: No.94G01-008、全3頁の3、Appendix 6) で実施し、各混入物質について当社 SOP の許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は福田水文センターで実施 (水質検査結果書: 第 06517号、第 06521号、Appendix 7,8) し、当社SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

6. 群分け及び個体識別

群分けは、馴化期間の最終日 (投与前日) に各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法により行った。

動物の識別は、受け入れ時及び群分け時に油性フェルトペンを用いて尾部に行った。ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

7. 投与方法

投与経路は、被験物質が人体に経口的に曝露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、動物を約 17~18時間絶食させた後、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に 1 回行った。投与容量は、体重 1kg 当たり 10ml として投与日に測定した体重に基づいて算出した。

投与時の週齢は雌雄ともに 5 週齢で、その平均体重（体重範囲）は雄で 132.9g（125~142g）、雌で 101.9g（97~108g）であった。投与時刻は午前 9 時から午後 2 時の間とした。

8. 観察、測定及び検査項目

(1) 一般状態観察

全例について、投与日は投与後 6 時間までは頻繁に、投与後 1 日以降は 1 日 1 回以上の頻度で投与後 14 日まで観察した。発現した症状については、その種類及び観察時刻を記録した。

(2) 体重測定

全例について、投与日を 0 日と起算し、0、1、3、5、7、10 及び 14 日に電子天秤を用いて測定した。

(3) 剖検

全例について、投与後 14 日に体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

(4) 病理組織学的検査

全例について、剖検時に肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸及び卵巣を 10% 中性緩衝ホルマリン液で、精巢及び精巢上体をブアン液で固定し、保存した。

摘出器官のうち、対照群及び UND 投与各群の雌雄各 2 例の肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸、精巢、精巢上体、卵巣、また、異常所見のみられた 500mg/kg 群の雄 No. 25 の右腎臓について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

9. 統計処理

死亡率を算出した。

体重値について次の流れで検定を行った。すなわち、最初にBartlettの検定法により分散を検定し、その結果、等分散 ($p > 0.05$) を示した項目については一元配置分散分析法により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Dunnett の検定法により対照群と UND投与群との比較を行った。一方、不等分散 ($p < 0.05$) を示した項目については Kruskal-Wallis 法により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Mann-WhitneyのU-検定法により対照群と UND投与群との比較を行った。なお、対照群との検定については、危険率5%以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 死亡状況及びLD₅₀値

死亡状況及びLD₅₀値を Table 2 に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても死亡は認められなかった。

2. 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示した。

投与日に、受皿上に下痢便が対照群及び UND 投与群の雌雄全ケージに認められ、2000 mg/kg 群の雄 1 例に下痢が観察された。

投与後 1 日以降に異常は認められなかった。

3. 体重推移

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-2-4 に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても対照群とほぼ同じ体重推移を示した。

4. 剖検

剖検の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-2-4 に示した。

500mg/kg 群の雄 1 例で右腎臓に嚢胞が認められた。

5. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 7、INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-2-1 に示した。

肝臓：肉芽腫が 500mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮における硝子滴沈着（軽度）が対照群、1000

及び 2000mg/kg の雄各 2 例、500mg/kg 群の雄 1 例に、尿細管の限局性再生（軽度）

が対照群、500 及び 1000mg/kg 群の雄各 2 例に、腎乳頭における石灰沈着が 500

mg/kg 群の雄 1 例に、単純嚢胞が 2000mg/kg 群の雄 1 例に認められた。また、剖検

で 500mg/kg 群の雄 1 例の右腎臓にみられた嚢胞は、組織学的に単純嚢胞であった。

その他の検査した器官・組織に異常は認められなかった。

考 察

UNDの 500、1000及び 2000mg/kgを5週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与し、その毒性を検討した。

死亡例は雌雄のいずれの群においても認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。

剖検では 500mg/kg群の雄1例で右腎臓に嚢胞が認められたが、先天的なものと考えられ、UND投与による影響とは考えられなかった。また、病理組織学的検査で肝臓及び腎臓に所見が認められたが、いずれも用量依存性のみられない所見であることから、UND投与による影響とは考えられなかった。また、一般状態観察及び体重推移においても UND投与による影響は認められなかった。

なお、下痢あるいは下痢便が対照群を含む各群で投与日に認められ、これは媒体であるオリブ油によるものと考えられた。下痢あるいは下痢便は投与後1日以降には認められず、体重推移など全身に悪影響を及ぼすものではなかった。

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Figure 2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Tables

Table 1. Experimental design for acute oral toxicity test of UND in rats (SR-9431)

Table 2. Mortality and LD50 values of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 3. General appearance of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 4. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 5. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 6. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 7. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

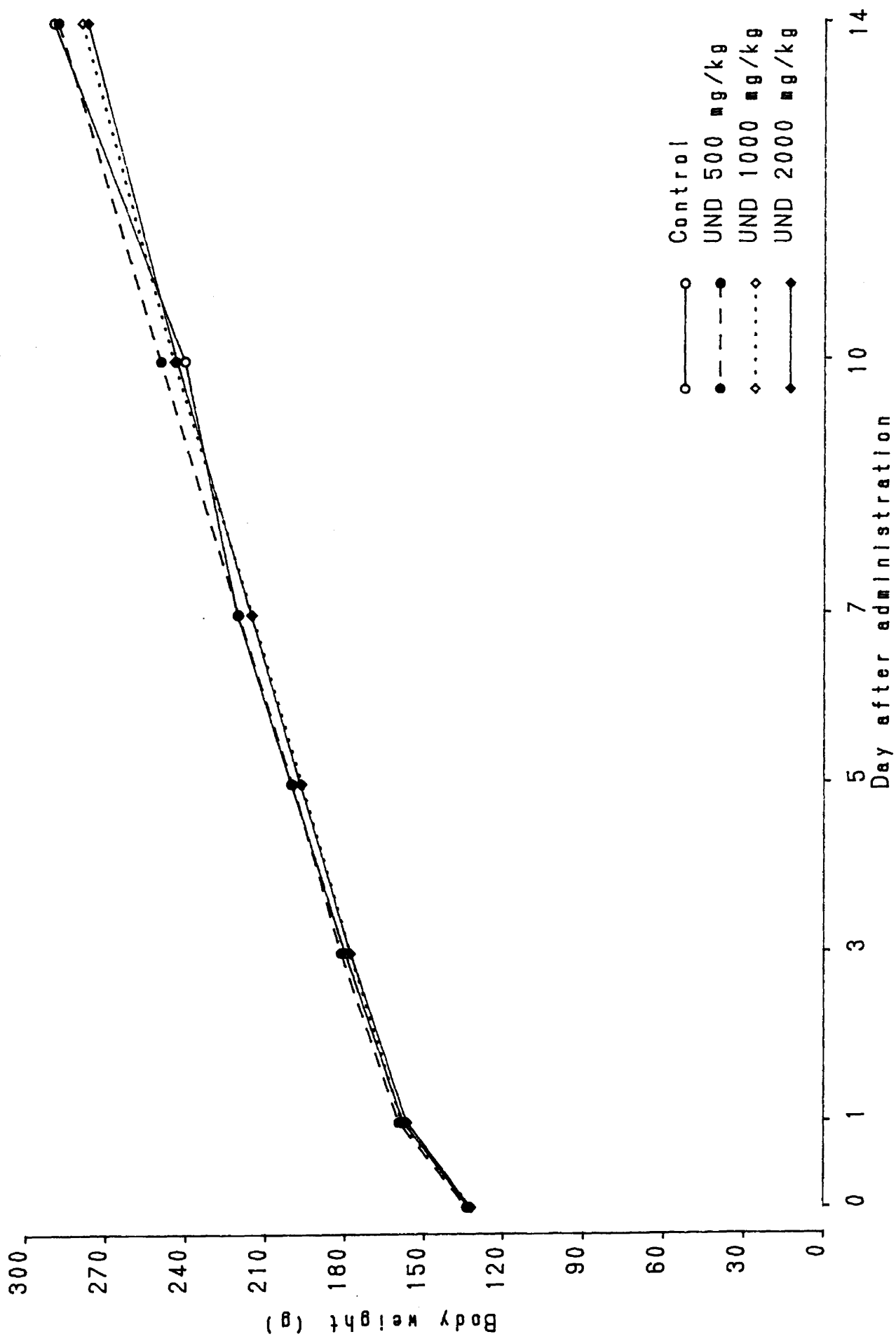


Figure 1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

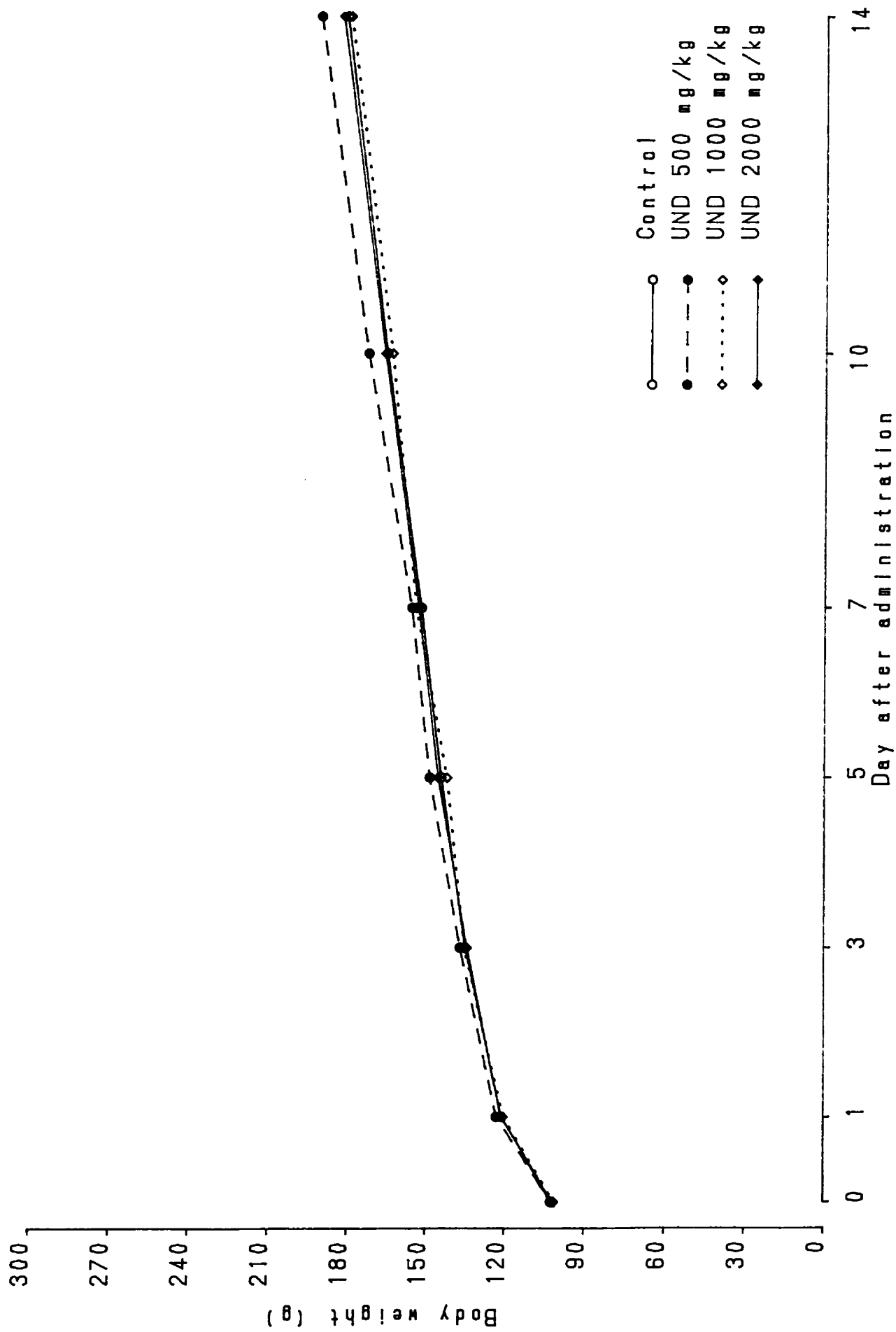


Figure 2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Table 1. Experimental design for acute oral toxicity test of UND in rats (SR-9431)

Sex	Group	Concentration of UND (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals ^a
	^b			
	Control	0	10	5
	^c			
Male	UND 500 mg/kg	5	10	5
	UND 1000 mg/kg	10	10	5
	UND 2000 mg/kg	20	10	5
	^b			
	Control	0	10	5
	UND 500 mg/kg	5	10	5
	UND 1000 mg/kg	10	10	5
	UND 2000 mg/kg	20	10	5

a: Crj:CO(SD) rats were dosed orally at the age of 5 weeks.

b: Control was olive oil.

c: UND (n-undecane) was dissolved in olive oil.

Table 2. Mortality and LD50 values of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Sex	Group	Distribution of dead animals			Mortality	LD50 value (mg/kg)
		0	1	2-14		
Male	Control	0	0	0	0/5	>2000
	UND 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	UND 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	UND 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	
Female	Control	0	0	0	0/5	>2000
	UND 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	UND 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	UND 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	

a: Day after administration.

b: No. of dead animals / no. of animals dosed.

Table 3. General appearance of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Item	Male				Female			
	UND (mg/kg)				UND (mg/kg)			
	Control	500	1000	2000	Control	500	1000	2000
No. of animals examined [no. of cages observed]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]
Findings on administration day								
Diarrhea	^a 0	0	0	1	0	0	0	0
Diarrheal feces on cage tray	^b [2]	[2]	[2]	[2]	[1]	[2]	[2]	[2]
Findings on days 1-14 after administration ^c								

a: Values are no. of animals with findings.
b: Values in brackets are no. of cages with findings.
c: There were no abnormal findings during the period.

Table 4. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Group	No. of animals	Day after administration						
		0	1	3	5	7	10	14
Control	5	133.0	158.0	180.2	200.8	221.2	241.2	291.0
		4.4	4.1	6.3	6.8	7.8	19.7	10.0
UND 500 mg/kg	5	134.0	159.8	181.8	200.4	220.8	250.4	289.4
		5.7	8.7	9.3	12.5	13.9	18.2	25.3
UND 1000 mg/kg	5	132.2	158.6	178.2	196.8	215.6	245.4	280.4
		4.9	5.5	6.5	6.1	5.9	7.0	7.5
UND 2000 mg/kg	5	132.4	156.6	178.2	197.4	216.0	244.2	278.2
		4.2	5.0	5.2	4.7	5.2	4.3	3.9

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 5. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Group	No. of animals	Day after administration										
		0	1	3	5	7	10	14				
Control	5	102.4	121.2	135.2	144.6	152.4	165.8	181.6				
		3.2	4.3	3.8	3.8	3.0	2.9	5.4				
UND 500 mg/kg	5	102.4	123.2	137.2	149.0	156.0	173.0	191.6				
		3.4	4.4	3.5	5.2	3.7	5.2	6.2				
UND 1000 mg/kg	5	101.2	120.6	135.6	142.4	154.4	163.8	180.2				
		4.3	5.7	6.5	8.9	8.4	9.7	9.0				
UND 2000 mg/kg	5	101.6	121.4	134.6	145.8	153.4	166.6	183.2				
		3.8	5.4	5.4	6.3	6.2	8.7	7.4				

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 6. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Item	Male				Female			
	UND (mg/kg)				UND (mg/kg)			
	Control	500	1000	2000	Control	500	1000	2000
No. of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5
Organ : Findings								
Kidney (right) : Cyst	^a 0	1	0	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 7. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of UND (SR-9431)

Item	Male					Female				
	Control	500	1000	2000	2	Control	500	1000	2000	2
No. of animals examined	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2
Organ : Findings										
Liver : Granuloma										
Kidney : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules										
Focal regeneration of tubular epithelium										
Calcium deposition in renal papilla										
Simple cyst										

^a
Grade

^c ^d

a: There were no abnormal findings in the spleen, heart, lung, cerebrum, cerebellum, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, testis, epididymis or ovary.

b: + = slight change and <+> = detected.

c: Values are no. of animals with findings.

d: Values in parentheses are no. of animals examined.