



ジトリデシルフタレートの
ラットにおける
単回経口投与毒性試験

厚生省生活衛生局 委託

財団法人食品薬品安全センター

秦野研究所

【目 次】

要 約	1
緒 言	2
方 法	3
1. 被験物質	3
2. 投与検体の調製	3
3. 使用動物および飼育方法	3
4. 投与量および投与方法	4
5. 観察	4
6. データ解析法	5
結果および考察	6
1. 一般状態	6
2. 体重	6
3. 剖検所見	6
4. 考察	6

Table 1～2

【要 約】

ジトリデシルフタレートの Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) 雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を、OECD 化学物質試験法ガイドラインおよび化学物質 GLP に準拠して実施した。

雌雄とも、1群5匹からなる2群を設け、それぞれに被験物質 2000 mg/kg または溶媒対照物質であるコーン油 10 ml/kg を投与した。投与日を観察第1日とし、観察は投与後14日間行い、観察第15日に全例を剖検した。

雌雄ともいずれの投与群にも死亡例は認められず、被験物質投与群において投与日に、雄3例、雌2例で、一過性の軟便または粘液性下痢便が認められたが、同様の所見が溶媒対照群でも雌雄各4例に認められた。その他の一般状態には変化は認められなかった。また、投与後の体重の推移および剖検所見のいずれにも、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では、ジトリデシルフタレートのラットにおける単回経口投与によるLD₅₀は、雌雄とも 2000 mg/kg を上回ると推定された。

【結 言】

ジトリデシルフタレートの安全性評価の資料とするために、ラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

なお、本試験は、「OECD 化学物質試験法ガイドライン」〔401〕急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改訂昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方 法】

1. 被験物質

被験物質として、より提供されたジトリデシルフタレート（以下 DTP と略記、別名：フタル酸ビストリデシル、ロット番号：CAS No. : 119-06-2、分子量：530.83、分子式： $C_{34}H_{58}O_4$ 、比重：0.95（20°C/20°C）、融点（凝固点）：-21°C、沸点：250°C（2 mmHg）、純度：93.7-100.0%（エステル価198-212 より換算）、性状：無色透明液体）を使用した。

受領した被験物質は、使用時まで被験物質受領保管室または検体調製室で室温にて保管した。

2. 投与検体の調製

投与当日に、コーン油（ナカライテスク株、ロット番号 V6N3521）を用いて被験物質を20%（w/v）の濃度となるように攪拌、溶解した。溶媒対照群にはコーン油を用いた。

本試験に先立ち実施した予備試験（A-96-034）でコーン油を用いて調製した被験物質の20%（w/v）溶解液は冷蔵遮光下で4日間安定であることが確認された。また、投与検体中の被験物質の含量は、調製指示濃度の99.6%であった（Appendix 1、2）。

3. 使用動物および飼育方法

4週齢の Sprague-Dawley 系（Crj:CD, SPF）雌雄ラットを、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから購入し、飼育環境への馴化と検疫を兼ねて6日間予備飼育した。試験には、予備飼育中の一般状態に異常が認められなかった個体の中から雌雄各10匹を使用した。動物を検疫終了時の測定体重をもとに体重別層化無作為抽出法により雌雄ともに1群5匹からなる2群に分けた（注1）。全飼育期間を通じて、動物を、金属製金網床ケージ（220W×270D×190Hmm、日本ケージ株）に1匹ずつ収容し、温度24.0～

（注1）動物入荷日：1996年11月13日
入荷時匹数：雄12匹、雌12匹
入荷時体重：雄 74.3～81.6g（平均 78.0g）、雌 71.3～75.0g（平均 73.0g）
検疫終了時体重：雄 121.4～129.6g（平均 125.8g）、
雌 109.1～118.2g（平均 114.1g）
投与日：1996年11月19日

25.5°C、湿度51～64%、換気回数約15回/時、照明12時間（7時～19時）に設定された飼

25.5℃、湿度51～64%、換気回数約15回/時、照明12時間（7時～19時）に設定された飼育室で、固型飼料（CE-2、日本クレア(株)）と水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。なお、動物の個体識別は油性フェルトペンで雌雄それぞれ尾に一連番号を記入して行い、各飼育ケージには個体識別の補助として試験計画番号、試験系識別番号、投与量、性および動物番号を記入した動物カードを付けた。

4. 投与量および投与方法

本試験における投与量は、先に秦野研究所において行った予備試験（A-96-034）の結果をもとに決定した。予備試験では、被験物質 20、200 および 2000 mg/kg 投与群の 3 群を設け、各群 3 匹の雄ラットを用いて体重 1 kg 当たり 10ml の投与液量で強制的に経口投与し、その影響を 8 日間観察した。その結果、下痢便以外に一般状態の変化あるいは死亡例は認められなかった。

以上の結果より、本試験の投与量を OECD 化学物質試験法ガイドライン[401]による限度量である 2000 mg/kg とした。また、予備試験において認められた一過性の下痢便がコーン油に起因すると考えられるため、溶媒対照群を設けた。投与液量は、体重 1 kg 当たり 10ml とし、動物をあらかじめ約 18 時間絶食させた後、投与直前に測定した体重を基に投与液量を算出し、ラット用胃管を用いて強制的に経口投与した。投与は午前 10 時～12 時の間に行った。

群構成

群	投与物質	投与用量 (mg/kg)	動物番号	
			雄	雌
溶媒対照群	コーン油	0	1～5	11～15
被験物質投与群	DTP	2000	6～10	16～20

5. 観察

投与日を観察第 1 日として、投与後 14 日間にわたり、死亡例の有無を確認し、各動物の一般状態を観察した。観察は、投与日（観察第 1 日）においては投与直後から 1 時間まで

(注 2) 剖検時の肉眼的観察器官・組織

脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、生殖器、顎下腺、甲状腺、副腎、大動脈、気管、食道、消化管、膀胱、眼球（ハーダー腺を含む）、皮膚、乳腺、頸部および腸間膜リンパ節、大腿骨骨髓、舌

連続して行い、以後1時間間隔で投与後6時間まで、また、観察第2日から15日までは、毎日1回行った。体重は全例について、投与直前、観察第2、4、8、11および15日に測定した。

観察第15日には全例をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して剖検（注2）し、2000 mg/kg 投与群の1例（雄 No. 6）について心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓および胃をホルマリン固定保存したが、肉眼的所見で変化がみられなかったため、病理組織学的検査は行わなかった。

6. データ解析法

体重の測定値について、平均値および標準偏差値を求めた。

【結果および考察】

1. 一般状態

雌雄各群とも、死亡例は認められなかった。

一般状態の変化としては、軟便または粘液性下痢便が 2000 mg/kg 投与群の雄で投与後 2 から 6 時間に 3 例、雌で投与後 30 分から 2 時間に 2 例認められた。しかし、軟便や粘液性下痢便は、コーン油を投与した溶媒対照群においても、投与後 30 分から 6 時間に雌雄各 4 例で認められた。その他には観察終了日まで雌雄いずれにおいても一般状態の変化は認められなかった。

2. 体重 (Table 1、2)

雌雄各群とも体重は、観察終了日まで順調に増加した。

3. 剖検所見

観察第15日に屠殺剖検を行った結果、いずれの器官および組織にも変化は認められなかった。

4. 考察

DTP のラットにおける経口投与による LD₅₀ は、雌雄とも 2000 mg/kg を上回ると推定された。

Table 1 Body weight changes in male rats after single oral administration by gavage of DTP

Group	Animal No.	Body weight (g)					
		Day					
		1	2	4	8	11	15
0 mg/kg	1	110.0	130.6	150.4	188.5 ^L	211.4 ^L	248.2
	2	105.9	127.0 ^L	150.0 ^L	190.7	215.9	249.9
	3	112.1 ^H	134.8 ^H	160.8 ^H	201.0 ^H	231.4 ^H	249.2
	4	105.3 ^L	128.8	150.7	194.2	221.0	261.1 ^H
	5	108.0	131.3	155.1	195.8	224.6	235.3 ^L
	Mean	108.3	130.5	153.4	194.0	220.9	248.7
	S.D.	2.8	2.9	4.6	4.8	7.7	9.2
2000 mg/kg	6	103.8 ^L	123.9 ^L	144.5 ^L	180.9	200.9	227.2 ^L
	7	109.3 ^H	130.3	152.0 ^H	178.6 ^L	200.4 ^L	234.8
	8	104.5	128.6	150.9	191.2 ^H	217.7 ^H	255.1 ^H
	9	106.6	124.5	151.2	185.1	208.0	245.5
	10	108.9	130.8 ^H	151.0	190.2	217.2	254.6
	Mean	106.6	127.6	149.9	185.2	208.8	243.4
	S.D.	2.5	3.2	3.1	5.5	8.4	12.3

Day 1 : The day of administration
 S.D. : Standard deviation from the mean

L : Lowest
 H : Highest

Table 2 Body weight changes in female rats after single oral administration by gavage of DTP

Group	Animal No.	Body weight (g)					
		Day					
		1	2	4	8	11	15
0 mg/kg	11	97.0	119.1	140.5 ^H	168.5 ^H	183.3 ^H	200.2 ^H
	12	98.6 ^H	114.8	136.1	159.0 ^L	169.0 ^L	186.3
	13	96.0 ^L	111.8 ^L	133.3 ^L	161.1	178.3	197.6
	14	98.1	119.7 ^H	136.2	159.0 ^L	171.7	183.3 ^L
	15	98.2	115.4	133.8	161.9	171.9	188.3
	Mean	97.6	116.2	136.0	161.9	174.8	191.1
	S.D.	1.1	3.3	2.8	3.9	5.8	7.4
2000 mg/kg	16	96.5	117.2	134.7	157.5	165.9	177.9
	17	95.4	113.0	127.6	158.0	166.0	187.3
	18	97.0	117.5 ^H	138.2 ^H	164.5 ^H	175.9 ^H	191.3 ^H
	19	97.4 ^H	112.9	136.0	156.8	169.5	181.7
	20	93.3 ^L	111.5 ^L	125.7 ^L	145.7 ^L	158.3 ^L	169.7 ^L
	Mean	95.9	114.4	132.4	156.5	167.1	181.6
	S.D.	1.6	2.7	5.5	6.8	6.4	8.4

Day 1 : The day of administration
 S.D. : Standard deviation from the mean

L : Lowest
 H : Highest