



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最終報告書

3-メチル-1, 5-ペンタンジオールのラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

B-3152

目 次

	頁
要 約	1
結 言	2
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	3
1) 被験物質	3
2) 被験物質の調製	3
2. 試験動物	3
3. 飼育条件	4
4. 投与経路、投与量、投与方法および群構成	4
1) 予備試験	4
2) 本試験	5
5. 検査方法	5
1) 一般状態および生死の観察	5
2) 体重測定	6
3) 病理学検査	6
6. 統計処理	6
試験結果	
1. 死亡状況および致死量	7
2. 一般状態	7
3. 体重	7
4. 剖検	7
考 察	8

Figure and Tables

Fig. 1

Body weight

Table 1

Mortality and lethal dose

Table 2-1、2-2

Clinical signs

Table 3-1、3-2

Body weight

Table 4-1、4-2

Gross pathological findings

要 約

6週齢のCrlj:CD(SD)系SPFラットを用いて、3-メチルー1,5-ペンタンジオールの急性毒性を検討した。投与量は0(注射用水:対照群)、1000および2000mg/kgとし、ラットに単回強制経口投与した。1群の動物数は各群とも雌雄各5匹とした。

1. 致死量

雌雄ともに最大投与量の2000mg/kgで死亡はみられず、致死量は2000mg/kgを上回ると推定された。

2. 一般状態

2000mg/kg投与群において、異常歩行(よろめき歩行)が雄で投与後15分~2時間に、雌で投与後15~30分にみられ、自発運動の減少が雄で投与後30分にみられた。

3. 体重

各群の体重は、対照群とほぼ同様に推移した。

4. 剖検

いずれの動物にも異常はみられなかった。

以上の如く、3-メチルー1,5-ペンタンジオールをラットに単回経口投与した場合、致死量は2000mg/kgを上回ると推定された。また、2000mg/kg投与群に異常歩行(よろめき歩行)および自発運動の減少がみられたものの、体重推移および剖検では被験物質投与による影響は認められず、3-メチルー1,5-ペンタンジオールの経口投与時の急性毒性は弱いものと考えられた。

緒 言

3-メチル-1, 5-ペンタンジオールは、塩化ビニール製造に用いるポリエステル系可塑剤の原料、またはポリウレタンの原料であるポリエステルポリオールの原料として広く使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、3-メチル-1, 5-ペンタンジオールをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに単回経口投与したときの影響を調べたのでその成績を報告する。

なお、本試験は「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」（〔昭和59年3月31日；環保業第39号環境庁企画調整局長、薬発第229号厚生省生活衛生局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長連名基準〕、一部改正〔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〕）に定める「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関する基準」および「新規化合物に係る試験の方法について」の一部改正等について（昭和61年12月5日；環保業第700号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、61基局第1014号通商産業省基礎産業局長連名通知）（以下「化審法ガイドライン」という）に準拠し実施した。

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

1) 被験物質

3-メチル-1, 5-ペンタンジオールは以下の情報とともに、厚生省生活衛生局企画課 生活化学安全対策室から提供された。

製造者 :

名称 : 3-メチル-1, 5-ペンタンジオール
(CAS番号: 4457-71-0)

構造式または示性式

: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

ロット番号 :

純度 : 99.18%

性状 : 無色透明の液体で水と自由に混合する。

分子量 : 118.18

比重 : 0.97

融点 : $< -50^\circ\text{C}$

沸点 : 227°C

保存方法 : 窒素置換し、密栓して室温に保存

安定性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中は安定であったことが確認された。

なお、動物試験終了後の残余の被験物質は、全量廃棄処分した。

2) 被験物質の調製

原液をそのまま投与に用いた。なお、原液の比重は0.97であったため、投与液 $1\text{ml} = 0.97\text{g}$ として投与量を算出した。また、対照群には $2000\text{mg}/\text{kg}$ 投与群と同容量の注射用水 (日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、Lot No. : 5G94) を投与した。

2. 試験動物

Cri: CD (SD) 系 SPF ラット (日本チャールス・リバー株式会社) の雌雄各 50 匹[※] を 5 週齢で購入し、当所で約 1 週間検疫・馴化飼育した後、健康な動物を選び 6 週齢で試験に供した。本試験の投与日の体重範囲は雄で $178\sim 190\text{g}$ (平均値: 183.1g)、雌で

136～145g（平均値：140.6g）であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、投与前日の体重により層別化し、無作為抽出法により各群の平均体重ができるだけ均等となるように割りつけた。動物の個体識別は尾に油性インクで印をつけて行い、ケージには試験番号、投与経路、投与量、投与日、性および動物番号を明記し、投与量ごとに色分けしたケージラベルをつけて表示した。なお、余剰動物は、投与後7日にエーテル麻酔により安楽死させた。

*：注文匹数は試験計画書に従い5週齢の雌雄各50匹であったが、実際には雌雄それぞれ52匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、換気回数1時間当たり10～15回、照明1日12時間（午前7時～午後7時）の飼育室（603号室）で飼育した。動物は金属製網ケージ（W 190×D 350×H 170mm：リードエンジニアリング株式会社）に2～3匹ずつ收容し、固型飼料（放射線滅菌CRF-1：オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水）を自由に摂取させて飼育した。飼料中の汚染物質に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで実施した分析データを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年4回）に依頼し、得られたデータを入手してそれぞれ異常のないことを確認して保管した。

4. 投与経路、投与量、投与方法および群構成

投与経路は、「化審法ガイドライン」に準じて経口投与を選択した。

1) 予備試験

予備試験は検疫・馴化期間中に雌雄各9匹を用いて実施した。

投与量は、500、1000および2000mg/kgとし、投与前約16時間絶食させたラットに、被験液（原液）を投与量に応じて液量をかえながら、金属製胃ソデを用いて1回強制経口投与した。投与量および使用動物数は次の通りである。なお、投与後の給餌は投与後6時間に実施し、給水は投与に関係なく継続して行った。

投与量 (mg/kg)	投与容量 (ml/100g体重)	性	動物数
500	0.05	雄	3
		雌	3
1000	0.10	雄	3
		雌	3
2000	0.21	雄	3
		雌	3

2) 本試験

予備試験の結果 (Appendix 1)、雌雄いずれの投与群でも死亡はみられなかった。したがって、本試験では雌雄ともに1000および2000mg/kgの2用量群を設定し、これに対照群を加えて計3群を用いた。動物は、投与前に約16時間絶食させたのち、体重100g当り1000mg/kg投与群は0.1031ml、2000mg/kg投与群は0.2062mlの容量で、被験液(原液)を金属製胃ソングを用いて1回強制経口投与をした。対照群の動物には2000mg/kg投与群と同容量の注射用水を投与した。1群の動物数は雌雄とも5匹とした。以下に群構成を示す。なお、投与後の給餌は投与後6時間に実施し、給水は投与に関係なく継続して行った。

投与量 (mg/kg)	投与容量 (ml/100g体重)	性	動物数	動物番号
0	0.2062	雄	5	1001~1005
		雌	5	1101~1105
1000	0.1031	雄	5	2001~2005
		雌	5	2101~2105
2000	0.2062	雄	5	3001~3005
		雌	5	3101~3105

5. 検査方法

1) 一般状態および生死の観察

投与後6時間までは頻繁に、その後は1日1回(午前9時~12時)14日間

たつて動物の生死および一般状態の観察を行った。

2) 体重測定

投与直前に体重を測定し、これを投与液量の算出基準にした。さらに、投与後1、2、3、7、10および14日の一定時刻(午前中)に体重を測定した。

3) 病理学検査

全動物は、14日間の観察期間終了後にエーテル深麻酔下で放血致死させ、体外表の観察を行った後、頭部、胸部、腹部を含む全身の器官・組織の異常の有無を肉眼的に観察した。

6. 統計処理

体重について、群毎に平均値と標準偏差を算出した。

試験結果

1. 死亡状況および致死量

経日死亡状況および致死量をTable 1に示した。

雌雄ともに死亡はみられず、最小致死量は雌雄とも最大投与量の2000mg/kgを上回ると推定された。

2. 一般状態

成績をTable 2-1、2-2に示した。

1000mg/kg投与群では異常はみられなかった。

2000mg/kg投与群では、雄で異常歩行（よろめき歩行）が投与後15分に4例にみられた。この症状は、投与後1時間から回復しはじめ、投与後4時間までに消失した。なお、投与後30分に、異常歩行（よろめき歩行）のみられた1例において自発運動の減少がみられた。雌では、異常歩行（よろめき歩行）が投与後15分に3例に、投与後30分には新たな1例（投与後15分に症状のみられた3例は回復）に観察されたが、投与後1時間以降はいずれの動物にも異常はみられなかった。

3. 体重

成績をFig. 1およびTable 3-1、3-2に示した。

各投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同様に推移した。

4. 剖検

成績をTable 4-1、4-2に示した。

いずれの動物にも異常は認められなかった。

考 察

6週齢のCrj:CD(SD)系SPFラットに、3-メチル-1,5-ペンタンジオールを0(注射用水)、1000および2000mg/kgの用量で単回強制経口投与し、その急性毒性を検討した。

最大投与量の2000mg/kgで死亡は認められず、最小致死量は雌雄ともに2000mg/kgを超えると推定された。一般状態では、2000mg/kg投与群において、異常歩行(よろめき歩行)が投与後15分~2時間の間に雌雄で、また、自発運動の減少が投与後30分に雄でみられた。しかし、各群の体重推移は対照群と比べても差がなく、剖検においても被験物質投与による変化はみられなかったことから、ラットにおける3-メチル-1,5-ペンタンジオールの経口投与時の急性毒性は弱いことが示唆された。

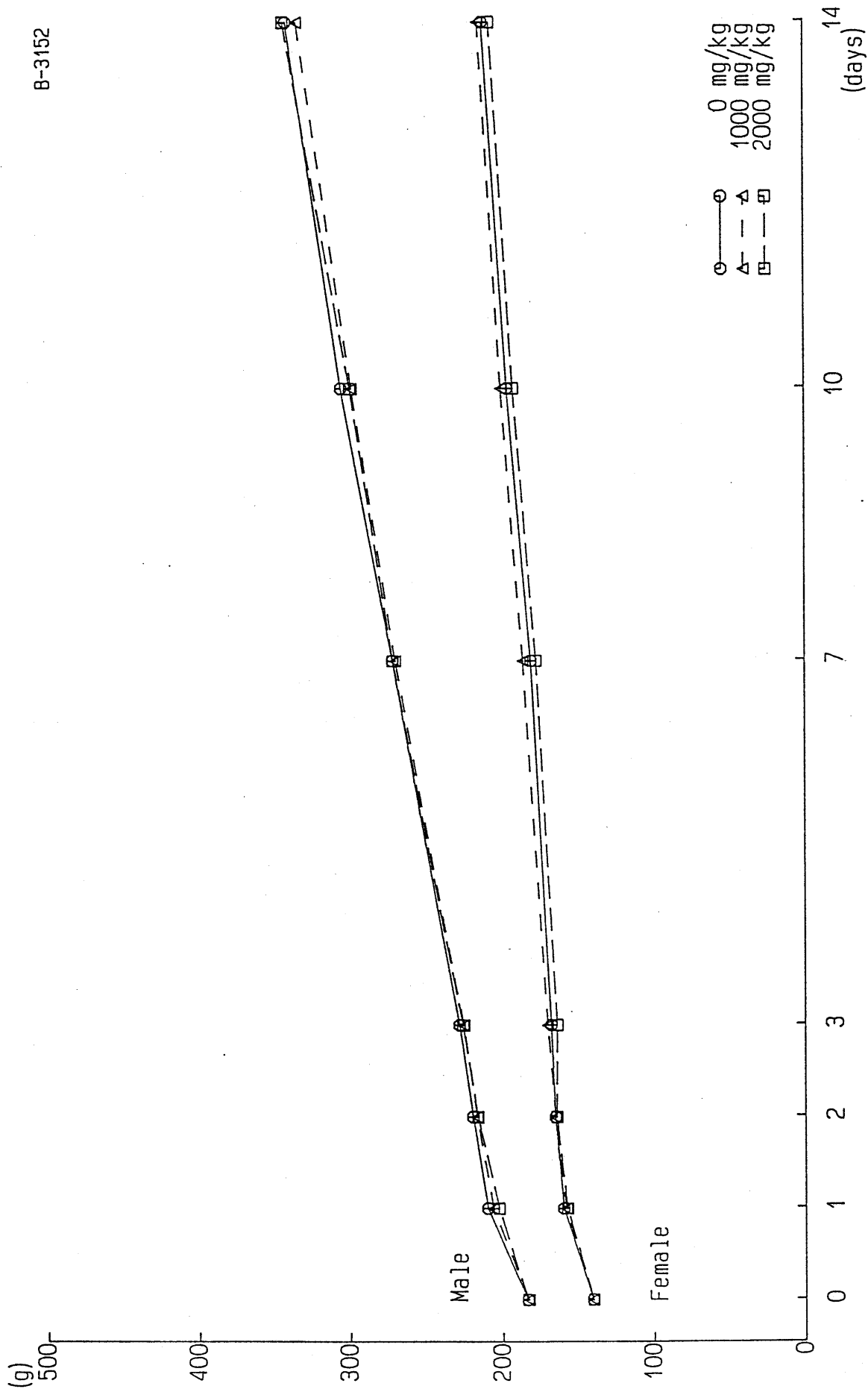


Fig. 1 Body weight of rats treated orally with 3-methyl-1,5-Pentanedione in single dose toxicity test

— Body weight —

Table 1 Mortality and Lethal dose of rats treated orally with 3-methyl-1,5-Pentanediol in single dose toxicity test

Sex	Dose mg/kg	Number of animals	Distribution of death														Mortality	Lethal dose (mg/kg)						
			minutes			hours			days															
			5	15	30	1	2	4	1	2	3	4	5	6	7	8			9	10	11	12	13	14
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 2000
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 2000
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	

Table 3-1 Body weight of rats treated orally with 3-methyl-1,5-Pentanediol in single dose toxicity test
Male

Dose mg/kg	Day after administration							Gain 0-14
	0	1	2	3	7	10	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	210	220	228	272	305	340	157
	S.D.	4	5	5	6	8	13	14
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	207	217	226	270	298	333	151
	S.D.	6	7	4	9	15	17	15
2000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	203	217	226	272	299	342	159
	S.D.	8	5	6	6	6	9	9

Unit : g

Table 3-2 Body weight of rats treated orally with 3-methyl-1,5-Pentanediol in single dose toxicity test
Female

Dose mg/kg	Day after administration							Gain 0-14
	0	1	2	3	7	10	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	141	160	165	168	181	196	212
	S.D.	2	2	3	5	8	5	6
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	141	158	165	170	186	200	215
	S.D.	4	3	4	3	5	7	10
2000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	140	158	164	164	177	192	207
	S.D.	2	3	2	4	7	7	6

Unit : g

Table 4-1 Gross pathological findings of rats treated orally with 3-methyl-1,5-Pentanediol in single dose toxicity test
Male

Organs	Findings	Dose (mg/kg)			
		0	1000	2000	
		No. of alive (dead)	5 (0)	5 (0)	5 (0)
External appearance	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of cranial cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of thoracic cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of abdominal cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	

Table 4-2 Gross pathological findings of rats treated orally with 3-methyl-1,5-pentanediol in single dose toxicity test
Female

Organs	Findings	Dose (mg/kg)			
		0	1000	2000	
		No. of alive (dead)	5 (0)	5 (0)	5 (0)
External appearance	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of cranial cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of thoracic cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	
Viscera of abdominal cavity	No abnormality	5 (-)	5 (-)	5 (-)	