最終報告書

3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験

（試験番号：００－２５３）

財団法人　畜産生物科学安全研究所

目次

要約----------1
目的----------2
材料および方法----------2
結果----------4
考察----------5

添付資料

群別平均表

Table 1　死亡率----------6
Table 2　一般状態----------7
Table 3　体重----------8
Table 4　剖検----------9

要　約

3-メトキシ-3-メチルブタノールの急性毒性を調べるために，雌雄それぞれ1群5匹のSD系[Crj:CD(SD)IGS]ラットに，0，1000および2000mg/kg用量を単回経口投与した．

投与後14日間の観察期間を通じて，雌雄とも死亡は認められなかった．一般状態については，2000mg/kg群で軽度な自発運動の低下例が認められた．体重は，順調な増加が認められた．観察期間終了時の剖検において，内部器官に異常は認められなかった．

以上の結果より，3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットの経口投与におけるLD_{50}値は，雌雄とも2000mg/kg以上と推定された．

目　的

3-メトキシ-3-メチルブタノールについて，ラットの経口投与における急性毒性を明らかにする．

材料および方法

1．被験物質

3-メトキシ-3-メチルブタノール（CAS No. 56539-66-3）は，水に可溶な無色透明の液体である．試験には，　　から入手したロット番号　　（純度 99.1%）を，冷暗（4℃）所で保管し，使用した．本被験物質の詳細は，Appendix 1 に示す．試験に使用した被験物質は，投与終了後に分析し，試験期間中安定であったことを確認した（Appendix 2）．分析は，　　に委託して実施した．

2．供試動物および飼育条件

SD 系[Crj:CD(SD)IGS]の SPF ラットを日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市下古沢 795）より搬入（4 週齢の雌雄各 18 匹）し，6 日間試験環境に馴化させ，その間に検疫を行い，一般状態の良好な雌雄各 15 匹を，雌雄とも 5 週齢で試験に供した．投与時の平均体重（体重の範囲）は，雄 114(107～119)g，雌 96(90～103)g であった．

動物は，馴化期間および投与後の観察期間とも，室温 22±3℃，湿度 55±10%，換気回数 10 回以上／時（オールフレッシュエアー方式），照明 12 時間／日（午前 7 時点灯，午後 7 時消灯）に設定されたバリアーシステム動物室（第 8 室）で，ステンレス製金網ケージ（260W×380D×180Hmm）に，馴化期間中は 3 匹，投与後は 2 ないし 3 匹ずつ収容して飼育した．飼料（固型飼料ラボMRストック，日本農産工業株式会社，Lot. No. 010461）と飲料水（孔径 1 μm のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は，自由に摂取させた．給水には自動給水装置を用いた．

なお，動物の飼育期間中，動物室の温度は 22.1～22.5℃，湿度は 50～54%の範囲で推移（Appendix 3）し，また飼料および飲料水の汚染物質の分析値（Appendices 4&5）は，当研究所が定めた基準値以下であることが確認された．従って，動物の

飼育期間を通じて，試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された．

3．動物数および投与用量

動物は，雌雄とも1群5匹とし，各群への割りつけは，投与直前の体重に基づく層化無作為抽出法により行い，各群の体重分布が均一になるようにした．

投与用量については，雌雄各 3 匹のラットに被験物質を，1000，2000 および 4000mg/kg で単回経口投与した予備試験の結果，死亡は雌の 4000mg/kg 投与群の 3 匹のみで，急性毒性は弱いものと判断されたことから，試験法ガイドラインに規定された上限量の 2000mg/kg およびその半量の 1000mg/kg の 2 用量とし，さらに対照を設けた．

4．投与液調製および投与方法

本被験物質は水に可溶なことから，投与液は局方精製水（共栄製薬株式会社，Lot.No.181295）を溶媒とし，所定の濃度（1000mg/kg 群:10w/v%，2000mg/kg 群:20w/v%）になるような溶液に調製した．調製は投与直前に実施した．投与液量は，体重 100g 当たり 1mL とした．

投与方法は，テフロン製胃ゾンデを用い，動物の胃内に単回投与した．なお，動物は投与前日の午後5時から投与後3時間まで除餌し，飲料水のみを自由に摂取させた．対照群には溶媒である局方精製水を同様に投与した．投与は，午前中（10:09～10:24）に実施した．

5．観察事項

観察期間は投与後 14 日間とし，一般状態の観察および生死の確認は，観察 1 日（投与日）においては投与後1時間まで，1～3時間の間および3～6時間の間に少なくとも1回ずつ行った．観察2日は午前，午後の各1回，観察3日以降は午前中に1回行った．体重は，観察1（投与直前），4，8および15日に測定した．剖検は，観察 15 日の観察終了後にエーテル麻酔により安楽死させ，内部器官を肉眼的に観察した．

結　果

1．死亡率(Table 1)

観察期間中，雌雄とも，対照群ならびに1000，2000mg/kg群に死亡は認められなかった．

2．一般状態(Table 2, Appendices 6 & 7)

2000mg/kg群で，雄の1例および雌の2例に軽度な自発運動の低下が認められたが，いずれの例も3時間以内に回復した．対照群および1000mg/kg群には，観察期間を通じて，一般状態の変化は認められなかった．

3．体重推移(Table 3, Appendices 8 & 9)

雌雄とも，1000mg/kgおよび2000mg/kgの体重は，対照群と同様に順調な増加を示した．

4．剖検(Table 4, Appendices 10 & 11)

観察期間終了後の剖検において，雌雄とも，内部器官の肉眼的変化は認められなかった．

考　察

3-メトキシ-3-メチルブタノールをラットに，0，1000 および 2000mg/kg 用量で単回経口投与し，急性毒性を調べた．

被験物質投与両群において，観察期間を通じて雌雄とも死亡はみられなかった．一般状態の変化については，2000mg/kg 群において，雌雄に軽度な自発運動の低下例が認められた．体重は順調な増加を示し，観察期間終了時の剖検において，内部器官に変化は認められなかった．

以上の結果により，3-メトキシ-3-メチルブタノールのラット経口投与における LD_{50} 値は，雌雄とも 2000mg/kg 以上と推定された．

Table 1 Mortality of rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in the single dose oral toxicity test

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals treated	Number of animals that died 1~15 (days)	Mortality	LD_{50} (mg/kg)
Male	0	5	0	$0^a/5^b$	>2000
	1000	5	0	0/5	
	2000	5	0	0/5	
Female	0	5	0	0/5	>2000
	1000	5	0	0/5	
	2000	5	0	0/5	

a : Number of animals that died; b : Number of animals treated

Table 2 Clinical signs of rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in the single dose oral toxicity test

Sex	Dose (mg/kg)	Findings	Grade	1 ~1	1 ~3	1 ~6 (hrs)	2	3~15 (days)
Male	0	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Abnormalities detected		0	0	0	0	0
	1000	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Abnormalities detected		0	0	0	0	0
	2000	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Decreased locomotor activity	1	1	0	0	0	0
Female	0	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Abnormalities detected		0	0	0	0	0
	1000	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Abnormalities detected		0	0	0	0	0
	2000	Number of animals examined		5	5	5	5	5
		Decreased locomotor activity	1	1	1	0	0	0

Grade, 1: Slight

Table 3 Body weights of rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in the single dose oral toxicity test

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g) 1	4	8	15 (days)
Male	0	5	114 ± 4 (5)	155 ± 2 [41] (5)	191 ± 3 [36] (5)	253 ± 7 [62] (5)
	1000	5	113 ± 5 (5)	151 ± 6 [38] (5)	188 ± 8 [37] (5)	251 ± 16 [63] (5)
	2000	5	114 ± 5 (5)	152 ± 7 [39] (5)	188 ± 12 [36] (5)	254 ± 21 [66] (5)
Female	0	5	96 ± 3 (5)	130 ± 5 [34] (5)	152 ± 7 [22] (5)	182 ± 11 [30] (5)
	1000	5	96 ± 5 (5)	129 ± 7 [33] (5)	149 ± 8 [20] (5)	175 ± 9 [26] (5)
	2000	5	96 ± 5 (5)	129 ± 10 [33] (5)	146 ± 15 [18] (5)	177 ± 17 [31] (5)

Values represent mean body weight ± S.D.
[ ]:Mean increase from last body weight measured(g)
( ):Number of animals examined

Table 4 Incidence of necropsy findings of rat treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in the single dose oral toxicity test

Sex	Dose (mg/kg)	Findings	
Male	0	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0
	1000	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0
	2000	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0
Female	0	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0
	1000	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0
	2000	Number of animals examined	5
		Number of animals with abnormality	0