

最終報告書

表 題：4-メチル-1-ペンテンのラットにおける急性経口投与毒性試験

試験番号：SR02193

株式会社 化合物安全性研究所

目次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5
要約 -----	9
緒言 -----	10
材料および方法 -----	10
成績 -----	16
考察 -----	17

Figure

1 Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193) -----	19
---	----

Tables

1 Mortality of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193) -----	20
2 General appearance of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193) -----	21
3 Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193) -----	22
4 Gross findings of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193) -----	23

要 約

4-メチル-1-ペンテンの 300 mg/kg(2 群)および 2000 mg/kg(2 群)を、1 群につき各 3 例の Crj:CD(SD) IGS 雌ラットに順次単回経口投与してその毒性を検討し、以下の成績を得た。

一般状態、体重推移および剖検所見のいずれにおいても、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

このことから、4-メチル-1-ペンテンは OECD 試験法ガイドライン(423)の ANNEX 2c (Appendix 5) より、GHS(Globally Harmonized Classification System)の Category 5(>2000—5000 mg/kg) であると結論された。

緒 言

4-メチル-1-ペンテンの 300 mg/kg(2 群)および 2000 mg/kg(2 群)を、1 群につき各 3 例の Crj:CD(SD) IGS 雌ラットに順次単回経口投与してその毒性を検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は 4-メチル-1-ペンテンであり、CAS 番号は 691-37-2、化学式は C_6H_{12} である。本試験では、より提供された純度が 98.36% のロット番号を使用した。

4-メチル-1-ペンテンは沸点が 54°C、蒸気圧が 35.6 kPa(267 mmHg)/25°C、融点が-154°C、比重が 0.664(20/4°C)、蒸気密度が 2.9(空気=1)、引火点が-25°C、発火点が 300°C、溶解性が水にほとんど不溶等の物理化学的性状を示す無色透明の液体である(Appendix 1-1~1-2)。

4-メチル-1-ペンテンには強酸化剤と接触すると激しい反応が起こりうる引火性の物質であることから、受入後は直射日光を避け、火気、熱源より遠ざけて、通風をよくし、蒸気が滞留しないようにして室温、気密条件下(実測範囲 20~25°C)で保存し、眼、皮膚および衣服にふれないように、適切な保護具を着用して取り扱った。

2. 媒体

4-メチル-1-ペンテンは、水に不溶であることから、本試験における媒体として、トウモロコシ油(ロット番号 V2T2225、ナカライテスク株式会社)を選択した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を用いて溶解させた。

調製は用時に4回行った。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2004年7月6日 濃度確認実施	60	3.0004	50
2004年7月9日	60	1.2034	20
2004年7月13日 濃度確認実施	400	20.0130	50
2004年7月16日	400	8.0000	20

(2) 調製液の安定性

1 および 400 mg/mL 調製液について室温保存4 および 8 日の安定性を確認した。

その結果、いずれの調製液についても室温保存4 および 8 日後の初期値に対する残存率は室温保存4 日後で 107 および 109%、8 日後で 91.8 および 102%であることから安定であると判断した。

(3) 調製液の濃度確認

投与に用いた 60 および 400 mg/mL 調製液について、濃度を分析し、59.4 mg/mL および 376 mg/mL であり、設定濃度に対して±10%以内であることから、投与液の調製法は的確であったと判断した。分析は株式会社 日曹分析センターで実施し、その報告書を入手した。安定性試験および濃度確認試験について、試験計画書および最終報告書を添付する(Appendix 2-1 ~2-4)。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社生産(厚木飼育センター)の SPF Crj:CD(SD) IGS 雌ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

2004年6月23日に第1、2群用として7週齢、第3、4群用として6週齢の雌ラット各8匹ずつ購入した。受入時の動物の体重範囲は、6週齢で134～140g、7週齢で160～174gであり、微生物学的モニタリングでも問題がないことを確認した。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について第1群の動物は馴化13日、第2群の動物は馴化16日、第3群の動物は馴化20日、第4群用の動物は馴化23日まで検疫および馴化期間とし、それぞれの一般状態を1日1回観察した。さらに、受入時、馴化8日および群分け時に体重測定を行った。なお、受入時6週齢の第3および4群用の動物については、馴化13日にも体重測定を行った。検疫および馴化期間中に異常例はみられなかった。

(3) 群分け

馴化期間の差による体重増加を考慮し、投与前日の体重に基づいて、各群の平均体重が均一になるように1群あたり3匹、計12匹を馴化期間の短い順に選抜した。これらの動物の体重範囲は、223～240gであり、全使用動物の平均体重(229.9g)の±20%以内であった。選抜から外れた雌ラット4匹は試験から除外して、安楽死とした。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、油性フェルトペンで尾部に印を付け、個体識別を行った。

飼育ケージについては、各ケージの前面に、群分け前は試験番号および受入時の動物番号を、群分け後は試験番号、試験群および動物番号を、ラベルに明記して標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物を温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $19 \sim 24^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $45 \sim 75\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間(人工照明、8:00~20:00)の動物飼育室(305 号室)で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視し、異常のないことを確認した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)に、検疫および馴化期間中は 2 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回、受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回の頻度で実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製 γ 線照射固型飼料、CRF-1 を金属製給餌器により自由摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(040401、040512)の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 3-1-1~3-2-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2004 年 4 月 1 日、2004 年 7 月 1 日および 2004 年 10 月 1 日に試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社において行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 4-1~4-3-2)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)
			雌
第1群	300	60	3 (151~153)
第2群	300	60	3 (251~253)
第3群	2000	400	3 (351~353)
第4群	2000	400	3 (451~453)

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

被験物質に関する毒性情報がないため、本試験では300 mg/kgを第1群の投与用量に設定した。

投与後3日までの死亡率に基づいて Appendix 5 に従って次回の投与用量を決定した。第1および2群において死亡例がみられなかったことから、第3群には2000 mg/kgを設定した。第3群でも死亡例がみられなかったため、第4群にも2000 mg/kgを設定した。

2) 投与

OECD 試験法ガイドラインに従って、一晚(17~18時間)の絶食後、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に経口投与した。給餌の再開は投与後4時間とした。9:30から10:30の間に、5 mL/kgの投与容量で、各個体毎に投与日の体重に基づいて算出した投与液量を投与した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について動物の生死、外観、行動等を、投与日(0日)の投与直後から投与後1時間までは連続して観察し、以降は投与後2および4時間に観察した。投与後1日から投与後13日までは、午前・午後の1日2回、投与後14日は午前中に1回観察した。

2) 体重測定

全例について動物の体重を、0(投与日の投与前)、投与1、3、5、7、10および14日後に、電子式上皿天秤(ザルトリウス 1401B MP7-2、カールツァイス株式会社)を用いて測定し、1g単位で記録した。

3) 剖検

投与後14日に、体外表を観察後、エーテル麻酔下で安楽死させ、全例について全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率の成績について平均値および標準偏差を算出した。

成 績

1. 死亡状況および死亡率

死亡状況および死亡率を Table 1 に示す。

300 mg/kg の 2 群(6 例)および 2000 mg/kg の 2 群(6 例)のいずれにも投与後 14 日間に死亡例は認められなかった。

2. 一般状態

一般状態の成績を Table 2、INDIVIDUAL DATA 1-1 および 1-2 に示す。

300 mg/kg の 2 群(6 例)および 2000 mg/kg の 2 群(6 例)のいずれにも投与後 14 日間に毒性徴候の発現は認められなかった。

3. 体重

体重推移を Figure 1、Table 3、INDIVIDUAL DATA 2-1 および 2-2 に示す。

300 mg/kg の 2 群(6 例)および 2000 mg/kg の 2 群(6 例)ともに順調な体重増加が認められた。

4. 剖検

剖検所見を Table 4、INDIVIDUAL DATA 3-1 および 3-2 に示す。

300 mg/kg の 2 群(6 例)および 2000 mg/kg の 2 群(6 例)ともに、全例で異常所見は認められなかった。

考 察

4-メチル-1-ペンテンの 300 mg/kg(2 群)および 2000 mg/kg(2 群)を、1 群につき各 3 例の Crj:CD(SD)IGS 雌ラットに順次単回経口投与してその毒性を検討した。

一般状態、体重推移および剖検所見のいずれにおいても、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

このことから、4-メチル-1-ペンテンは OECD 試験法ガイドライン(423)の ANNEX 2c (Appendix 5)より、GHS(Globally Harmonized Classification System)の Category 5(>2000—5000 mg/kg)であると結論された。

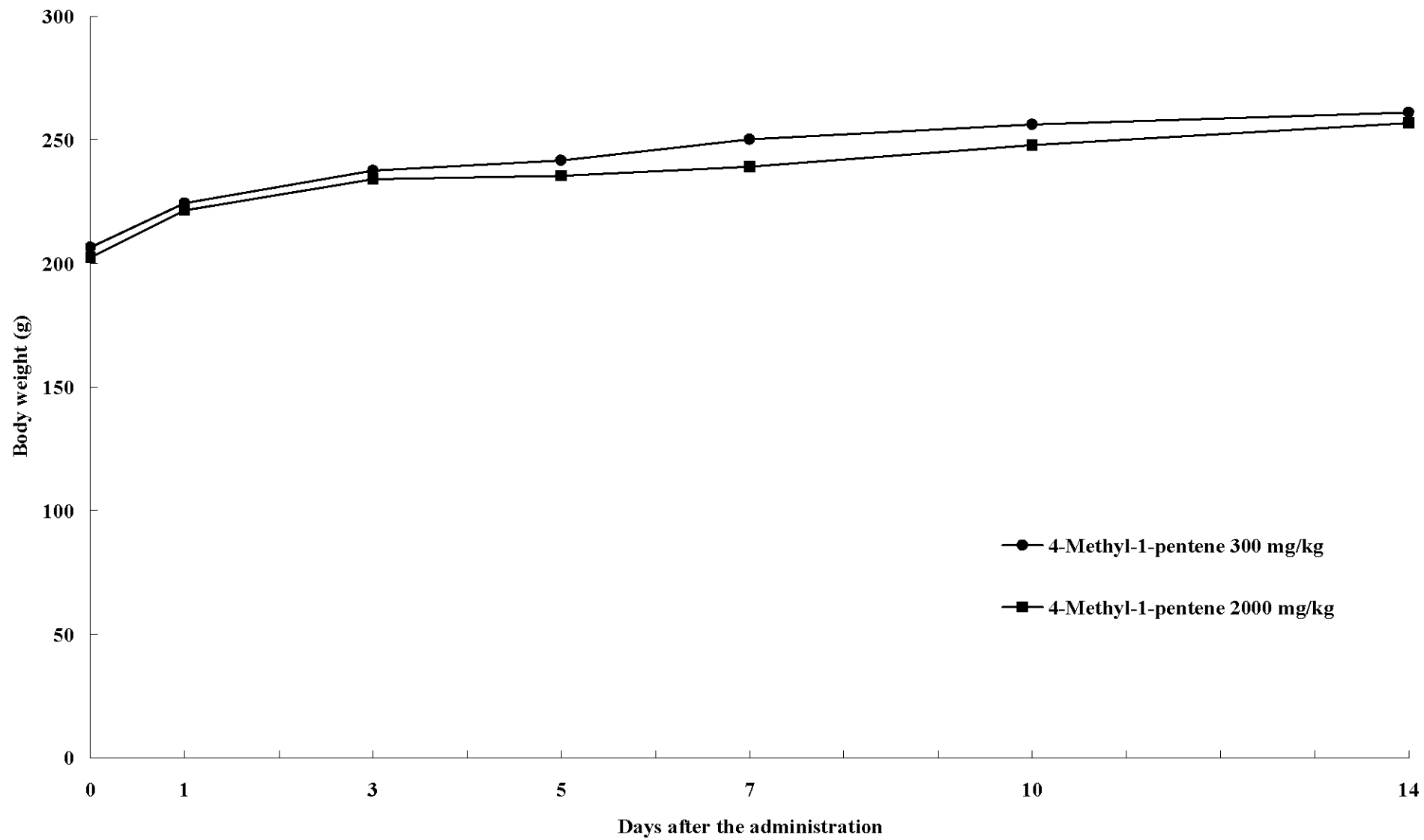


Figure 1 Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193)

Table 1 Mortality of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193)

Group	Number of dead animals						Mortality	GHS
	Hours after the administration					Days after the administration		
	0	0.5	1	2	4	1 - 14		
4-Methyl-1-pentene 300 mg/kg	0	0	0	0	0	0	0 / 6	Category 5
4-Methyl-1-pentene 2000 mg/kg	0	0	0	0	0	0	0 / 6	> 2000-5000 mg/kg

Mortality : Number of dead animals / number of animals dosed.

GHS : Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures.

Table 2 General appearance of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193)

Group	Findings	Hours after the administration					Days after the
		0	0.5	1	2	4	1-14
4-Methyl-1-pentene 300 mg/kg							
	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6
4-Methyl-1-pentene 2000 mg/kg							
	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6

Values are number of animals with findings.

Table 3 Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193)

Group	Number of animals	Body weight (g) on day after the administration							Body weight gain 1-14	
		0	1	3	5	7	10	14	(g)	(%)
4-Methyl-1-pentene 300 mg/kg	6	206.5	224.3	237.7	241.7	250.3	256.3	261.2	54.7	26.465
		3.7	10.1	7.1	12.5	8.2	7.4	8.4	6.6	3.099
4-Methyl-1-pentene 2000 mg/kg	6	202.5	221.5	234.2	235.5	239.2	247.8	256.8	54.3	26.853
		3.8	7.8	6.0	8.4	8.8	4.4	6.9	6.9	3.613

Table 4 Gross findings of female rats in acute oral toxicity test of 4-methyl-1-pentene (SR02193)

Findings	4-Methyl-1-pentene (mg/kg)	
	300	2000
Number of animals	6	6
No abnormal findings	6	6

Values are number of animals with findings.