

4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験

Single Dose Oral Toxicity Test of 4-(1-Methyl-1-phenylethyl)phenol in Rats

要約

4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールは界面活性剤原料、各種樹脂改質剤、殺菌殺かび剤、可塑剤、安定剤等の用途で使用されている。オリブ油に溶解した4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの0, 1500および2000 mg/kgを、1群あたり雌雄各5匹のCrj:CD(SD)IGS系ラットに単回経口投与してその急性毒性を検討し、以下の成績を得た。

死亡は雌雄とも1500および2000 mg/kg投与群いずれにも認められなかった。一般状態では、投与後1あるいは2日まで雌雄の1500および2000 mg/kg投与群で、下痢および肛門周囲の被毛の汚れがみられ、雌では外尿道口周囲の被毛の汚れもみられた。体重では、1500 mg/kg以上の投与群の雄で投与後1~5日、雌で投与後1日に低値がみられたが、その後は順調な体重増加が認められた。剖検では、全例異常は認められなかった。LD₅₀値は、雌雄とも2000 mg/kg以上と推定された。

方法

1. 被験物質および投与液の調製

4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール(純度: 99.88%, Lot No. 101002, サンテクノケミカル(株), 東京)は、白色結晶あるいはフレーク状の固体である。入手後の被験物質は遮光気密容器に入れ、5~10℃の冷暗所で保存し、残余被験物質を製造業者が分析し、投与期間中の被験物質の安定性を確認した。媒体はオリブ油(ヤクハン製薬(株))を用い、これに被験物質を所定の濃度となるように溶解させた。調製液は、室温で3時間安定であることから、調製後直ちに遮光気密容器に入れて室温で保存して使用した。また、これらの調製液について濃度を確認し、設定値の±5%以内であることを確認した。

2. 試験動物および飼育条件

日本チャールス・リバー(株)より受け入れた4週齢のSprague-Dawley系ラット(Crj:CD(SD)IGS)の雌雄を8日間の検疫・馴化を行った後、雌雄各15匹を選択して5週齢で試験に供した。投与日の体重は雄が127~139 g、雌が96~108 gであった。動物は、温度21~23℃、湿度46~64%、換気回数10~15回/時間および照明時間12時間(8時から20時まで点灯)に制御されたバリアシステムの飼育室で、ブラケット式金属製金網床ケージに群分け

前は1ケージあたり3あるいは5匹を収容し、群分け後は個別飼育した。飼料は、γ線照射固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業(株))を金属製給餌器を用いて、飲料水は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。

3. 投与量および投与方法

投与量設定試験では雌雄のラットに4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの250, 500, 1000, 1500および2000 mg/kgの5用量を1群3匹に投与した。雌雄とも2000 mg/kg投与群で各1/3例が投与後2日に死亡し、消化管の赤色化等の異常も認められた。このことから、本試験の投与量は雌雄とも予備試験の最大耐量である1500 mg/kgと、限界用量である2000 mg/kgを設定し、これにオリブ油を投与する対照群を含めた雌雄各3群を設定した。1群の動物数は雌雄とも5匹とし、投与前日の体重に基づいて層化無作為抽出法により群分けを行った。

動物は、投与前に16~17時間絶食させ、投与日の体重に基づいて10 mL/kgの容量でラット用胃ゾンデを用いて強制的に胃内に単回投与した。なお、給餌の再開は投与後4時間に行った。

4. 検査項目

1) 一般状態観察

投与後6時間までは頻繁に、その後は投与後14日の剖検日まで1日1回観察した。

2) 体重測定

投与日の投与前、投与後1, 3, 5, 7, 10および14日に測定した。得られた体重から、体重増加量[(投与後14日体重)-(投与日体重)]および体重増加率[(体重増加量)/(投与日体重)×100]を算出した。

3) 剖検

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。

5. 統計解析

体重、体重増加量および体重増加率について、Bartlettの検定法によって等分散性を解析し、等分散の場合は、一元配置分散分析法で解析し、有意差がみられた場合は、Dunnettの検定法により解析した。不等分散

の場合は、Kruskal-Wallis法で解析し、有意差がみられた場合は、Mann-WhitneyのU-検定法を用いて解析した。これら対照群と被験物質投与群との間の検定においては、いずれも有意水準を5%とした。

結果

1. 死亡状況およびLD₅₀値

投与後の14日間に、1500および2000 mg/kg投与群の雌雄いずれにも死亡例は認められず、LD₅₀値は雌雄とも2000 mg/kg以上と推定された。

2. 一般状態

雌雄の1500 mg/kg以上の投与群で、下痢、肛門および外尿道口周囲の汚れが投与後30分あるいは1時間から発現し、投与後2日まで継続する例もあったが、投与後3日以降投与後14日まで変化は認められなかった。

3. 体重

雄では投与後1日に1500 mg/kg以上の投与群で低値がみられ、投与後5日まで継続したが、雌では投与後1日に低値または低値傾向がみられたのみで、投与3日から投与後14日まで対照群と差はなく、順調な体重増加を示した。

4. 剖検

雌雄とも各投与群に異常は認められなかった。

考察

1500および2000 mg/kg投与群の雌雄ともに下痢、肛門および外尿道口周囲の汚れがみられたが、死亡例は認められなかった。

体重では、1500および2000 mg/kg投与群の雄で投与後1~5日に、雌で投与後1日に有意な低値がみられたが、投与後7日以降は雌雄とも順調な体重増加を示した。この体重の低値は下痢の消失とともに回復したことから、下痢の影響と推察された。

剖検でも、各投与群の全例で異常は認められなかった。

以上のことから、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールのラットにおける単回経口投与では、1500 mg/kg以上の投与で下痢および体重増加抑制がみられたが、投与後14日間に重篤な毒性症状は認められず、死亡例もなかった。したがって、本試験条件下でのLD₅₀値は雌雄とも2000 mg/kg以上と推定された。

連絡先

試験責任者：須永昌男

試験担当者：咲間正志、山本美代子、木口雅夫、古川正敏

(株)化合物安全性研究所

〒004-0839 札幌市清田区真栄363番24

Tel 011-885-5031 Fax 011-885-5313

Correspondence

Authors: Masao Sunaga (Study director)

Masashi Sakuma, Miyoko Yamamoto,

Masao Kiguchi, Masatoshi Furukawa

Safety Research Institute for Chemical

Compounds Co., Ltd.

363-24 Shin-ei, Kiyota-ku, Sapporo, Hokkaido,

004-0839, Japan

Tel +81-11-885-5031 Fax +81-11-885-5313