

被験物質名：2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン(CAS No. 6362-80-7)

試験系：Crj:CD(SD)IGS 雌ラット(SPF)

試験委託者：厚生労働省 医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関1丁目2番2号

試験施設：株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所
岐阜県羽島市福寿町間島6丁目104番地

試験目的：当試験は、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンが人に摂取された場合の健康への影響を推定するために2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンを雌ラットに1回経口投与し、その毒性について検討した。

準拠したガイドライン：

OECD Guideline for Testing of Chemicals for Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method (Revised Guideline 423)

遵守した GLP：

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」(平成15年11月21日：薬食発第1121003号、平成15・11・17製局第3号、環保企発第031121004号)及びOECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE(OECD化学物質の安全性試験の実施に関する基準)

遵守した動物の福祉に関する法令など：

「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号、平成11年12月22日改正)、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号、平成14年5月28日一部改正)、「動物実験に関する指針」(昭和62年5月22日社団法人日本実験動物学会)及び株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所「動物実験倫理委員会規則」

試験開始日：2005年2月16日

試験終了日：2007年1月30日

要約

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンを雌ラットに1回経口投与し、その毒性について検討した。投与量は、第1回試験及び第2回試験を2000 mg/kg、第3回試験及び第4回試験を300 mg/kgとした。媒体にはトウモロコシ油を用いた。使用動物数は各3例とした。

1. 死亡状況及び一般状態

死亡例は、第1回試験の2000 mg/kg投与で投与後1日に1例と第2回試験の2000 mg/kg投与で投与後1日に2例に認められた。

一般状態において、第1回試験及び第2回試験の2000 mg/kg投与で振戦、間代性痙攣、下腹部の汚れあるいは下痢がみられた。第3回試験及び第4回試験の300 mg/kg投与では、異常はみられなかった。

2. 体重

第1回試験及び第2回試験の2000 mg/kg投与では、投与後1日に体重増加の抑制がみられた。第3回試験及び第4回試験の300 mg/kg投与では、体重推移に異常はみられなかった。

3. 剖検

第1回試験及び第2回試験の2000 mg/kg投与では、死亡例及び生存例とも剖検所見に異常はみられなかった。第3回試験及び第4回試験の300 mg/kg投与では、剖検所見に異常はみられなかった。

以上の結果から、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのLD₅₀値は、300 mg/kgと2000 mg/kgの間にあると推定される。

<第4回試験>

試験群	投与量(含量)	動物数(動物番号)
2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン	300 mg/kg(30 mg/mL)	3(F01451~F01453)

第3回試験の300 mg/kg 投与で死亡例が認められなかったため、300 mg/kg を第4回試験の投与量とした。

5. 観察及び検査項目

5.1. 観察期間

投与後14日間とした。

5.2. 一般状態

投与日は投与後6時間(投与直後~投与後30分、投与後2、4及び6時間)まで、投与翌日からの観察期間中は1日1回、一般状態及び死亡の有無を観察した。

5.3. 体重測定

投与日(投与直前)並びに投与後1、3、7、10及び14日に測定した(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)。

5.4. 剖検

死亡動物は、速やかに剖検した。

生存動物は、観察期間終了時にジエチルエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検した。

6. 統計解析

LD₅₀値は概略の範囲を推定した。

体重は、各群で平均値及び標準偏差を算出した。

結果

1. 死亡状況、LD₅₀値及び一般状態 (Table 1~2, Appendix 1-1~1-4)

死亡例は、第1回試験の2000 mg/kg 投与で投与後1日に1例と第2回試験の2000 mg/kg 投与で投与後1日に2例に認められた。第3回試験及び第4回試験の300 mg/kg 投与では、死亡例は認められなかった。以上の結果から、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのLD₅₀値は、300 mg/kg と2000 mg/kg の間にあると推定される。

一般状態において、第1回試験の2000 mg/kg 投与で投与後4時間に振戦が1例、投与後6時間に振戦及び間代性痙攣が1例、投与後1日に下腹部の汚れが2例と間代性痙攣が1例にみられた。第2回試験の2000 mg/kg 投与で投与後2時間に下痢が1例、投与後4時間に下痢が2例、

投与後 6 時間に下腹部の汚れが 2 例，振戦及び間代性痙攣が 1 例，投与後 1 日に下腹部の汚れが 1 例にみられた。第 3 回試験及び第 4 回試験の 300 mg/kg 投与では，異常はみられなかった。

2. 体重 (Table 3, Appendix 2-1~2-4)

第 1 回試験及び第 2 回試験の 2000 mg/kg 投与では，投与後 1 日に体重増加の抑制がみられたが，投与後 3 日以降の体重は順調に推移した。第 3 回試験及び第 4 回試験の 300 mg/kg 投与では，体重は順調に推移した。

3. 剖検 (Table 4, Appendix 3-1~3-6)

第 1 回試験及び第 2 回試験の 2000 mg/kg 投与による死亡例では，剖検所見に異常はみられなかった。

第 1 回試験及び第 2 回試験の 2000 mg/kg 投与による生存例並びに第 3 回試験及び第 4 回試験の 300 mg/kg 投与による生存例では，剖検所見に異常はみられなかった。

考察

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのLD₅₀値は，300 mg/kg と 2000 mg/kg の間と考えられる。

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの 2000 mg/kg 投与により，振戦及び間代性痙攣が認められたことから，2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンによる呼吸麻痺あるいは中枢神経の異常により死に至ったと考えられる。

文献

- 1) 旭化成ファインケム株式会社; MSDS
- 2) 渡邊ゆかりほか：2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン調製液の安定性確認試験(試験番号：401924P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)

Table 1 Mortality and LD₅₀ value of female rats in single dose oral toxicity test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene

Group	mg/kg	Number of females	Number of deaths														LD ₅₀ (mg/kg)							
			Hours after administration						Days after administration															
			0~0.5	1	2	3	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12	13	14	
Test group 1 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	2000	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	>300
Test group 2 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	2000	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	<2000
Test group 3 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	300	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>300
Test group 4 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	300	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<2000

Table 2 General signs of female rats in single dose oral toxicity test of 1,1' - (1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Hours after administration					Days after administration																
			0~0.5	2	4	6	8	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
Test group 1 1,1' - (1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	2000	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
		and general signs	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		Normal	3	3	2	1	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Tremor	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Clonic convulsions	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perineal region	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Test group 2 1,1' - (1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	2000	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		and general signs	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		Normal	3	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Diarrhea	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Clonic convulsions	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Test group 3 1,1' - (1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	300	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		and general signs	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		and general signs	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Table 3 Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene

Group	Test group 1	Test group 2	Test group 3	Test group 4
	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene
mg/kg	2000	2000	300	300
Number of females	3	3	3	3
Days after administration				
0	181 ± 1	179 ± 4	185 ± 2	181 ± 4
1	187 (2)	186 (2)	205 ± 8 (1)	201 ± 3
3	212 (2)	199 (2)	218 ± 5 (1)	207 ± 3
7	221 (2)	207 (2)	227 ± 5 (1)	217 ± 10
10	232 (2)	212 (2)	236 ± 10 (1)	221 ± 14
14	237 (2)	217 (2)	246 ± 13 (1)	234 ± 19

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 4 Necropsy findings of female rats in single dose oral toxicity test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene

Group	Test group 1 1,1'-(1,1-dimethyl-3- methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	Test group 2 1,1'-(1,1-dimethyl-3- methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	Test group 3 1,1'-(1,1-dimethyl-3- methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	Test group 4 1,1'-(1,1-dimethyl-3- methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene
mg/kg	2000	2000	300	300
Number of surviving females	2	1	3	3
Findings				
Normal	2	1	3	3
Number of dead females	1	2	0	0
Findings				
Normal	1	2	-	-