

ペンタエリスリトール

(CAS No. 115775)

試験番号 : SR - 9321

試験名 : ペンタエリスリトールのラットにおける急性経口毒性試験

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表題・試験番号	3
要 約	4
緒 言	5
材料及び方法	5
成 績	9
考 察	10
参考文献	10
Figures	添付
1. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity test of BHP	
2. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity test of BHP	
Tables	添付
1. Experimental design for the acute oral toxicity study of BHP in rats	
2. Mortality and LD50 values of rats in the acute oral toxicity study of BHP	
3. General appearance of rats in the acute oral toxicity study of BHP	
4. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity test of BHP	
5. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of BHP	
6. Gross findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP	
7. Histopathological findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP	

SR-9321

表 題 ペンタエリスリトールのラットにおける急性経口毒性試験

試験番号 SR-9321

要 約

ペンタエリスリトール (CAS No.115-77-5) の 500、1000及び 2000mg/kgを5週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与し、その毒性を試験し、以下の知見が得られた。

1. 死亡例は雌雄のいずれの群においても認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。
2. 下痢便や軟便が 1000mg/kg 以上の群の雌雄で投与日あるいは投与後1日に認められた。
3. 体重推移、剖検及び病理組織学的検査では、雌雄ともにペンタエリスリトール投与による影響は認められなかった。

結 言

ペンタエリスリトール (CAS No.115-77-5) は、一般に合成樹脂、塗料あるいは粘薬に用いられる物質である¹⁾。今回、著者らは、OECD既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、ペンタエリスリトールをラットに経口単回投与し、死亡状況、一般状態などを観察し、その毒性を試験したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「OECD優良試験所指針C (81) 30最終別添2」に従い、試験方法はOECDテストガイドラインに準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、より提供されたペンタエリスリトール

[CAS No.115-77-5、2,2-bis(hydroxymethyl)-1,3-propanediol、以下 BHPと略す。

Lot番号： 純度：92.7%] である。被験物質は、水溶性(水溶解度：7.23g/100g)の白色顆粒であり、直射日光を避けて室温で保存した(平成5年9月1日付書類、Appendix 1)。なお、被験物質は7ヵ月間(本ロットは平成6年3月まで)安定であることが確認されている(平成5年9月6日付書類、Appendix 2)。

2. 試験動物

生後4週齢のCrj:CD (SD) 系のSPFラット(雄：26匹、体重範囲79~86g、雌：26匹、体重範囲71~81g)を、1993年9月1日に日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、9日間の馴化飼育を行った。馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を期間中3回実施し、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

3. 飼育環境条件

動物の飼育は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10~15回/時間及び照明時間 12時間(午前8時から午後8時まで点灯)に設定されたバリアシステムの飼育室(301及び302号室)において、ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H,mm)を用いて行った。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は3匹以内とした。ケージの交換は群分け時に1回行った。

飼育室内の清掃及び床の清拭消毒は1日1回行った。なお、消毒には塩素系消毒薬

(ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社)及びヨウ素系消毒薬(ダイヤザン、旭硝子株式会社)を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水(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。給餌器の交換は群分け時に1回、自動給水装置の水抜きは週1回の頻度で実施した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センターで実施(分析試験成績書:第46070480-001及び46080360-001号、Appendix 3,4)し、各混入物質について当社SOPの許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査はカンエイ実業株式会社及び福田水文センターで実施(水質検査結果書:第330261、330262及び05520号、Appendix 5~7)し、当社SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

4. 試験群の設定、群分け及び個体識別

本試験の投与量設定のために実施した限界試験(Appendix 8)では、BHPの500、1000及び2000mg/kg群、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液(以下、0.5%CMC-Na溶液と略す。)を投与する対照群の計4群を設定し、1群当たり雌雄各5匹のラットに投与した。投与後5日間の観察において1000及び2000mg/kg群で投与日あるいは投与後1日に下痢便あるいは軟便が認められたのみで、死亡例は認められなかったため、限界試験の観察期間を投与後14日まで延長し、本試験の成績とした(Table 1)。

動物数は、1群当たり雌雄各5匹とした。群分けは、馴化期間の最終日(投与前日)に各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法により行った。

動物の識別は、群分け時に油性フェルトペンを用いて尾部に行った。ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

5. 被験物質の調製、投与経路及び投与方法

被験物質の調製は用時に次の通り行った。被験物質を精秤し、5、10及び20w/v%となるように0.5%CMC-Na溶液(日本薬局方CMC-Na:Lot No.1X04、丸石製薬株式会社、日本薬局方精製水:Lot No. 37D、ヤクハン製薬株式会社)で懸濁した。なお、1及び20%のBHP調製液が規定の濃度であり、かつ均一であることが三菱ガス化学株式会社により確認されている(平成5年10月1日付書類、Appendix 9)。

投与経路は、被験物質が人体に経口的に曝露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、動物を約17~18時間絶食させた後、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に1回行った。投与容量は、体重1kg当たり10mlとして投与日に測定した体重に基づいて

算出した。

投与時の週齢は雌雄ともに5週齢で、その平均体重（体重範囲）は雄で132.5g（125～138g）、雌で114.0g（108～123g）であった。投与時刻は午前10時から午前11時の間であった。

6. 観察、測定及び検査項目

(1) 一般状態観察

全例について、投与日は投与後6時間までは頻繁に、投与後1日以降は1日1回以上の頻度で投与後14日まで観察した。発現した症状については、その種類を記録した。

(2) 体重測定

全例について、投与日を0日と起算し、0、1、3、5、7、10及び14日に電子天秤（ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。

(3) 剖検

全生存例について、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。

(4) 病理組織学的検査

全例について、剖検時に肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸及び卵巣を10%中性緩衝ホルマリン液で、精巣及び精巣上体をブアン液で固定し、保存した。

摘出器官のうち、対照群及びBHP投与各群の雌雄各2例の肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色あるいは特殊染色（PAS染色）標本作製し、病理組織学的検査を行った。また、精巣及び精巣上体についてはパラフィン包埋標本作製した。

7. 統計処理

死亡率を算出した。

体重値について次の流れで検定を行った。すなわち、最初にBartlettの検定法により分散を検定し、その結果、等分散（ $p > 0.05$ ）を示した項目については一元配置分散分析法により解析し、有意な場合（ $p < 0.10$ ）、Dunnettの検定法により対照群とBHP投与群との比較を行った。一方、不等分散（ $p < 0.05$ ）を示した項目についてはKruskal-Wallis法により解析し、有意な場合（ $p < 0.10$ ）、Mann-WhitneyのU-検定法により

対照群と BHP 投与群との比較を行った。なお、対照群との検定については、危険率 5 % 以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 死亡状況及びLD₅₀値

死亡状況及びLD₅₀値を Table 2 に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても死亡は認められなかった。

2. 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示した。

投与日に、受皿上で下痢便が 1000mg/kg群の雌全ケージ、2000mg/kg群の雌雄全ケージに認められた。なお、下痢便は 1000mg/kg群で投与後約 3.5時間に1回、2000mg/kg群で投与後約 2~6.5時間に1~4回認められた。

投与後1日に、受皿上で下痢便が 1000mg/kg群の雌雄各1ケージ、2000mg/kg群の雄1ケージ及び雌全ケージに、受皿上で軟便が 1000mg/kg群の雄1ケージ及び雌全ケージ、2000mg/kg群の雌雄全ケージに認められた。

投与後2日以降に症状は認められなかった。

3. 体重推移

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-2-4 に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても対照群とほぼ同じ体重推移を示した。

4. 剖検

剖検の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-2-4 に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても異常は認められなかった。

5. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 7、INDIVIDUAL DATA 4-1~4-2 に示した。

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮における硝子滴沈着（軽度）が対照群を含む各群の雄全例に認められた。

その他の検査した器官・組織、雌で異常は認められなかった。

考 察

BHPの 500、1000及び 2000mg/kgを5週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与し、その毒性を試験した。

死亡例は雌雄のいずれの群においても認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。

下痢便や軟便が 1000mg/kg以上の群の雌雄で投与日あるいは投与後1日に認められた。しかし、これらの症状は投与後2日以降は認められず、体重など全身に悪影響を及ぼすものではなかった。

体重推移、剖検及び病理組織学的検査では、雌雄ともにBHP 投与による影響は認められなかった。

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因は認められなかった。

参考文献

1) Martha Windholz et al: Pentaerythritol.

In Martha Windholz (Ed.) The Merck Index. Tenth Edition.

An encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. p1021,

Merck & Co., Inc., Rahway, 1983.

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of BHP

Figure 2. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of BHP

Tables

Table 1. Experimental design for the acute oral toxicity study of BHP in rats

Table 2. Mortality and LD₅₀ values of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 3. General appearance of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 4. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 5. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 6. Gross findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 7. Histopathological findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP

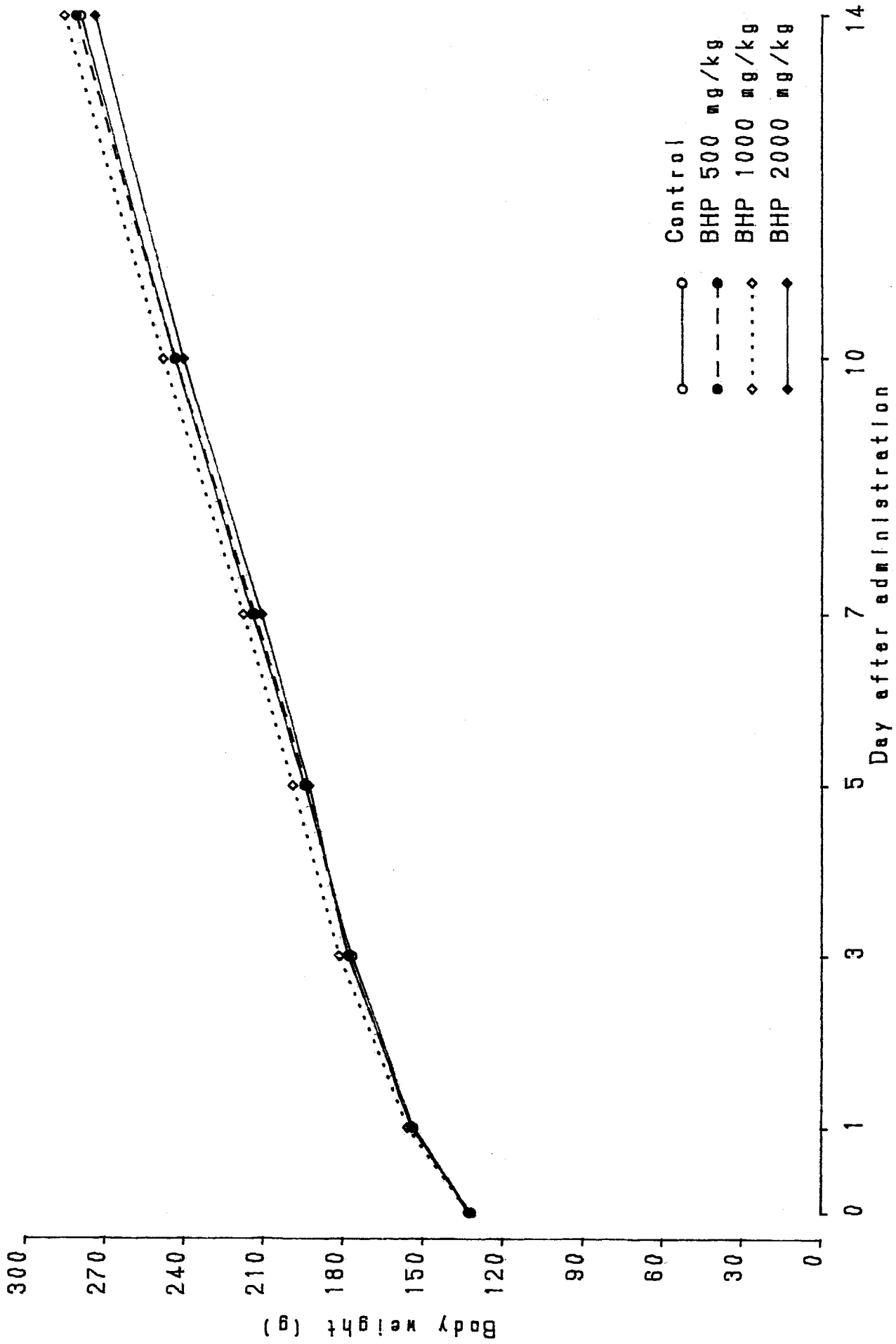


Figure 1. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of BHP

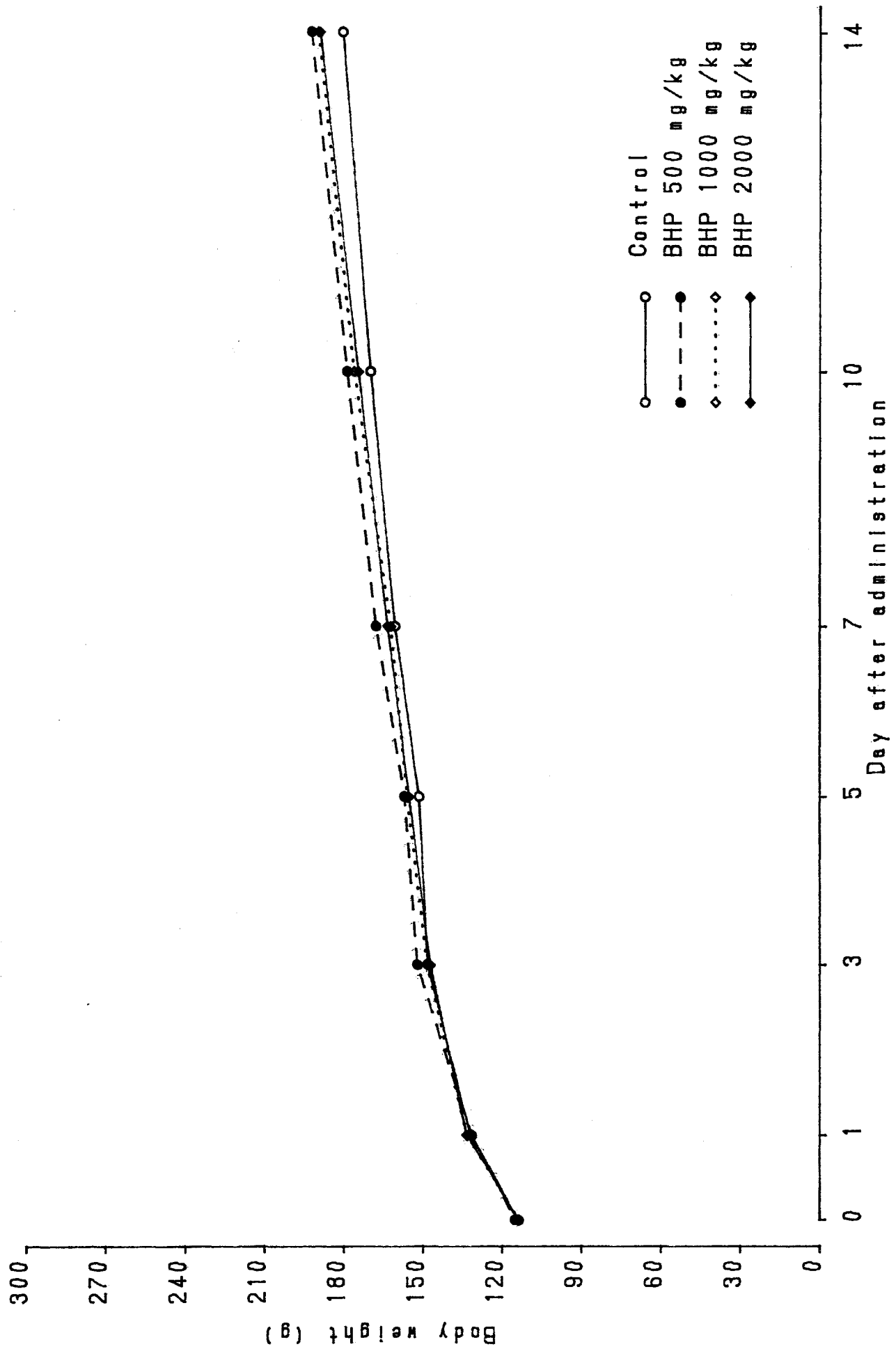


Figure 2. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of BHP

Table 1. Experimental design for the acute oral toxicity study of BHP in rats

Sex	Group	Concentration of BHP (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals ^a
Male	^b Control	0	10	5
	^c BHP 500 mg/kg	5	10	5
	BHP 1000 mg/kg	10	10	5
	BHP 2000 mg/kg	20	10	5
Female	Control	0	10	5
	BHP 500 mg/kg	5	10	5
	BHP 1000 mg/kg	10	10	5
	BHP 2000 mg/kg	20	10	5

a: Crj:CD(SD) rats were dosed orally at the age of 5 weeks.

b: Control was 0.5% carboxymethylcellulose sodium dissolved in purified water.

c: BHP [2,2- bis(hydroxymethyl)- 1,3- propandiol] was suspended in control solution.

Table 2. Mortality and LD₅₀ values of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Sex	Group	Distribution of dead animals			Mortality ^b	LD ₅₀ value (mg/kg)
		0	1	a 2-14		
Male	Control	0	0	0	0/5	>2000
	BHP 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	BHP 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	BHP 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	
Female	Control	0	0	0	0/5	>2000
	BHP 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	BHP 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	BHP 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	

a: Day after administration.

b: No. of dead animals / no. of animals dosed.

Table 3. General appearance of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Item	Male				Female			
	Control	BHP (mg/kg)			Control	BHP (mg/kg)		
		500	1000	2000		500	1000	2000
No. of animals examined [no. of cages observed]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]	5[2]
Findings on administration day								
Diarrhea on dirt tray	^a [0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]	[2]	[2]
Findings on day 1 after administration								
Diarrhea on dirt tray	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[2]
Soft feces on dirt tray	[0]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[2]	[2]
Findings on days 2-14 after administration ^b								

a: Values in brackets are no. of cages with findings.

b: There were no abnormal findings during the period.

Table 4. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of BHP

Group	No. of animals	Day after administration						
		0	1	3	5	7	10	14
Control	5	^a 131.8	153.6	176.8	194.6	214.2	243.6	279.0
		3.9	6.4	6.4	9.3	9.8	12.0	15.6
BHP 500 mg/kg	5	132.8	154.2	178.0	194.0	213.4	243.4	280.8
		5.3	6.8	6.5	7.2	10.5	11.4	14.5
BHP 1000 mg/kg	5	132.8	155.8	181.4	199.0	217.6	248.0	285.2
		4.0	5.2	6.6	8.5	12.1	13.9	16.6
BHP 2000 mg/kg	5	132.4	154.2	178.2	193.0	210.8	240.4	273.6
		3.4	2.9	5.3	5.6	7.3	10.6	15.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 5. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of BHP

Group	No. of animals	Day after administration						
		0	1	3	5	7	10	14
Control	5	113.6 ^a	132.0	148.2	151.6	160.8	170.0	180.4
		3.8	3.7	8.6	7.8	11.6	13.8	15.6
BHP 500 mg/kg	5	115.0	131.6	152.2	157.2	168.0	178.8	192.2
		5.4	5.5	8.6	12.0	13.3	17.2	20.5
BHP 1000 mg/kg	5	113.6	133.4	148.4	156.2	162.4	176.2	189.6
		3.7	5.0	5.3	5.4	3.8	6.8	6.8
BHP 2000 mg/kg	5	113.6	133.4	147.2	155.4	163.6	174.6	189.0
		4.0	6.2	5.3	6.5	7.7	9.4	10.9

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 6. Gross findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Item	Male			Female		
	Control	500	1000	Control	500	1000
No. of animals examined	5	5	5	5	5	5

^a

Organ : Findings

a: There were no abnormal findings in all the organs and tissues.

Table 7. Histopathological findings of rats in the acute oral toxicity study of BHP

Item	Male				Female				
	Control	BHP (mg/kg)			Control	BHP (mg/kg)			
		500	1000	2000		500	1000	2000	
No. of animals examined	2	2	2	2	2	2	2	2	
Organ : Findings ^a	(Grade) ^b								
Kidney : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	(+)	^c 2	2	2	2	0	0	0	0

a: There were no abnormal findings in the liver, spleen, heart, lung, cerebrum, cerebellum, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon or rectum.

b: + = slight change.

c: Values are no. of animals with findings.