1，1，1－トリス（ヒドロキシメチル）エタン
のラットにおける
単回経口投与毒性試験

厚生省生活衛生局　委託

財団法人食品薬品安全センター
秦　野　研　究　所

【目　　次】

要　約 …… 1
緒　言 …… 2
方　法 …… 3
　1．被験物質 …… 3
　2．投与検体の調製 …… 3
　3．使用動物および飼育方法 …… 3
　4．投与量および投与方法 …… 4
　5．観察 …… 4
　6．データ解析法 …… 5
結　果 …… 6
　1．一般状態 …… 6
　2．体重 …… 6
　3．剖検所見 …… 6
　4．結論 …… 6
Table 1

【要　　約】

1,1,1-トリス（ヒドロキシメチル）エタンの Sprague-Dawley 系（Crj:CD）雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を、OECD 化学物質試験法ガイドラインおよび化学物質 GLP に準拠して実施した。

雌雄とも、各1群（5匹）とし、被験物質 2000 mg/kg を投与した。投与日を観察第1日とし、観察は投与後14日間行い、観察第15日に全例を剖検した。

雌雄とも死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。また、投与後の体重の推移および剖検所見のいずれにも、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では、1,1,1-トリス（ヒドロキシメチル）エタンのラットにおける単回経口投与によるＬＤ$_{50}$は、雌雄とも 2000 mg/kgを上回ると推定された。

【緒　　言】

1,1,1-トリス（ヒドロキシメチル）エタンの安全性評価の資料とするために、ラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

なお、本試験は、「OECD 化学物質試験法ガイドライン」[401]急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改訂昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方　　法】

1．被験物質

被験物質として、　　より提供された1,1,1-トリス（ヒドロキシメチル）エタン〔以下 THA と略記、別名：トリメチロールエタン、ロット番号：　　CAS No.：77-85-0、分子量：120.15、分子式：$C_5H_{12}O_3$ 、融点（凝固点）：200℃、沸点：283℃/760 mmHg、純度：99.0 wt%、外観・性状：白色フレーク状〕を使用した。

受領した被験物質は、使用時まで被験物質受領保管室または検体調製室で室温にて保管した。

被験物質は、熱、水および光等に対し安定であることが確認されている（　　）。

2．投与検体の調製

投与当日に、日局注射用水（光製薬株式会社、製造番号：9510AH）を用いて被験物質を 20 %(w/v) の濃度となるように攪拌、溶解した。

日局注射用水を用いて調製した被験物質 20 %(w/v) 溶解液は冷蔵庫内で 4 日間は安定であることが、別途実施した予備試験（A-96-030）で確認された。また、投与検体中の被験物質の含量は、調製指示濃度の 103%であった（Appendix 1、2）。

3．使用動物および飼育方法

4 週齢の Sprague-Dawley 系（Crj:CD, SPF）雌雄ラットを、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから購入し、飼育環境への馴化と検疫を兼ねて 6 日間予備飼育した。試験には、予備飼育中の一般状態に異常が認められなかった個体の中から雌雄各 5 匹を無作為に選び、5 週齢で使用した（注 1）。全飼育期間を通じて、動物を、金属製金網床ケージ（220W×270D×190Hmm、日本ケージ㈱）に 1 匹ずつ収容し、温度23.8～

（注 1）動物入荷日：1996年10月23日
入荷時匹数：雌 7 匹、雄 7 匹
入荷時体重：雄 68.2～75.8g(平均 72.3g)、雌 65.0～68.4g(平均 67.1g)
投　与　日：1996年10月29日
投与時体重：雄　99.8～108.9g(平均 103.0g)、雌　85.3～ 93.2g(平均 90.3g)

24.5℃、湿度54～69%、換気回数約15回／時、照明12時間（7時～19時）に制御された飼育室で、固型飼料（CE-2、日本クレア㈱）と水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。なお、上記湿度は本試験計画書に記載された飼育基準湿度（50～65%）の上限を超えているが、かかる基準範囲外湿度の継続時間は2時間未満であったことが確認されており、本試験における飼育室環境に異常はなかったとみなされる。動物の個体識別は、各動物の尾に油性フェルトペンで雌雄それぞれに一連番号を記入して行い、各飼育ケージには個体識別の補助として試験計画番号、試験系識別番号、投与量、性および動物番号を記入したカードを付けた。

4．投与量および投与方法

本試験における投与量は、先に秦野研究所において行った予備試験（A-96-030）の結果をもとに決定した。予備試験では、被験物質 20、200 および 2000 mg/kg 投与群の3群を設け、各群3匹の雄ラットを用いて体重1kg当たり10mℓの投与液量で強制的に経口投与し、その影響を8日間観察した。その結果、死亡例および一般状態の変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験の投与量を OECD 化学物質試験法ガイドライン[401]による限度量である 2000 mg/kg とした。投与液量は、体重1kg当たり10mℓとし、動物をあらかじめ約18時間絶食させた後、投与直前に測定した体重を基に投与液量を算出し、ラット用胃管を用いて強制的に経口投与した。投与は午前10時～11時の間に行い、給餌は投与後約3時間に行った。

5．観察

投与日を観察第1日とし、投与後14日間にわたり、死亡例の有無を確認し、各動物の一般状態を観察した。観察は、投与日（観察第1日）においては投与直後から1時間まで連続して行い、以後1時間間隔で投与後6時間まで、観察第2日から15日までは、毎日1回行った。体重は全例について、投与直前、観察第2、4、8、11および15日に測定した。

観察第15日には全例をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して剖検（注

（注2）剖検時の肉眼的観察器官・組織
脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、生殖器、顎下腺、甲状腺、副腎、大動脈、気管、食道、消化管（胃、小腸、大腸）、膀胱、眼球（ハーダー腺を含む）、皮膚、乳腺、頸部および腸間膜リンパ節、大腿骨骨髄、舌

2）し、雄の1例（No. 1）について心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓および胃をホルマリンに固定し保存したが、肉眼的所見で変化がみられなかったので、病理組織学的検査は行わなかった。

6．データ解析法

体重の測定値について、平均値および標準偏差を求めた。

【結　　果】

1．一般状態

雌雄とも死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。

2．体重（Table 1）

雌雄とも体重は、観察終了日まで順調に増加した。

3．剖検所見

観察第15日に屠殺剖検を行った結果、いずれの器官および組織にも変化は認められなかった。

4．結論

THA のラットにおける経口投与によるLD_{50}は、雌雄とも 2000 mg/kg を上回ると推定された。

Table 1 Body weight changes in rats after single oral administration by gavage of THA at 2000 mg/kg

Sex	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
Male	1	101.4	121.5	139.3	177.0	199.8	233.8
	2	99.8	120.8	142.2	182.8	209.7	245.6
	3	101.1	121.2	144.0	191.2	220.9	263.0
	4	108.9	130.9	152.0	197.2	223.5	262.3
	5	103.6	125.7	145.1	188.6	221.1	261.9
	Mean	103.0	124.0	144.5	187.4	215.0	253.3
	S.D.	3.6	4.3	4.7	7.8	10.0	13.1
Female	1	93.2	111.1	126.7	154.2	164.5	183.8
	2	90.5	112.1	126.0	148.7	156.2	169.2
	3	89.5	109.2	122.5	143.0	166.8	179.5
	4	93.1	117.2	135.7	165.6	186.4	209.2
	5	85.3	103.5	117.7	142.4	152.4	169.5
	Mean	90.3	110.6	125.7	150.8	165.3	182.2
	S.D.	3.2	5.0	6.6	9.6	13.2	16.3

Day 1 : The day of administration
S.D. : Standard deviation from the mean