

最終報告書

テトラヒドロフルフリルアルコールのラットを用いる単回経口投与毒性試験

(試験番号：01-286)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

| | | |
|---------|-------|---|
| 要約 | ----- | 1 |
| 目的 | ----- | 2 |
| 材料および方法 | ----- | 2 |
| 結果 | ----- | 4 |
| 考察 | ----- | 4 |
| 文献 | ----- | 5 |

添付資料

群別平均表

| | | | |
|---------|------|-------|---|
| Table 1 | 死亡率 | ----- | 6 |
| Table 2 | 一般状態 | ----- | 7 |
| Table 3 | 体重 | ----- | 8 |
| Table 4 | 剖検 | ----- | 9 |

要 約

テトラヒドロフルフリルアルコールの急性毒性を調べるために、1群3匹の雌のSD系[Crj:CD(SD)IGS]ラットに、ステップ1として2000mg/kg用量を単回経口投与し、次にステップ2として再び2000mg/kg用量を単回経口投与した。

投与後14日間の観察期間を通じて、死亡は認められなかった。一般状態については、投与後、軽度な筋弛緩を伴った重度な自発運動の低下が認められた。体重は、順調な増加が認められた。観察期間終了時の剖検において、内部器官に異常は認められなかった。

以上の結果より、テトラヒドロフルフリルアルコールのラット経口投与におけるLD₅₀値はカテゴリ-5に分類された。

目 的

テトラヒドロフルフリルアルコールについて、ラットの経口投与における急性毒性を明らかにする。

材料および方法

1. 被験物質

テトラヒドロフルフリルアルコール (CAS No. 97-99-4) は、水に可溶性無色透明の液体である。試験には、から入手したロット番号 (純度 99.5%) を、冷暗 (4℃) 所で保管し、使用した。本被験物質の詳細は、Appendix 1 に示す。試験に使用した被験物質は、投与終了後に分析し、試験期間中安定であったことを確認した (Appendix 2)。分析は、に委託して実施した。

2. 供試動物および飼育条件

SD 系 [Crj:CD(SD)IGS] の SPF ラットを日本チャールス・リバー株式会社 (神奈川県厚木市下古沢 795) より搬入 (9 週齢の雌 15 匹) し、5 日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、一般状態の良好な雌 12 匹を、10 週齢で試験に供した。投与時の平均体重 (体重の範囲) は、ステップ 1 で 214(205~225)g、ステップ 2 では 215(207~219)g であった。

動物は、馴化期間および投与後の観察期間とも、室温 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10 回以上/時 (オールフレッシュエアー方式)、照明 12 時間/日 (午前 7 時点灯、午後 7 時消灯) に設定されたバリアーシステム動物室 (第 8 室) で、ステンレス製金網ケージ (260W×380D×180Hmm) に、3 匹ずつ収容して飼育した。飼料 (固型飼料ラボMRストック、日本農産工業株式会社、Lot.No.020765) と飲料水 (孔径 $1 \mu\text{m}$ のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水) は、自由に摂取させた。給水には自動給水装置を用いた。

なお、動物の飼育期間中、動物室の温度は $21.8 \sim 22.4^{\circ}\text{C}$ 、湿度は 52~60% の範囲で推移 (Appendix 3) し、また飼料および飲料水の汚染物質の分析値 (Appendices 4&5) は、当研究所が定めた基準値以下であることが確認された。従って、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化は

なかったものと判断された。

3. 動物数および投与用量

動物は、1群3匹計4群とし、各群への割りつけは、投与前日の体重に基づく層化無作為抽出法により行い、各群の体重分布が均一になるようにした。

投与用量については、OECDの試験法ガイドライン423に従い固定量としたが、文献調査の結果、本物質のラット経口投与におけるLD₅₀値が1.6~3.2g/kgとの報告¹⁾に基づき、ステップ1での用量を2000mg/kgとした。

4. ステップの進め方および投与方法

ステップの進め方として、ステップ1で2000mg/kg用量を1群3匹に投与し、死亡が認められなかったため、その2日後にステップ2として再び2000mg/kg用量を投与した（Appendix 9参照）。投与前の群分けにより4群に割り付けたが、投与した群は2群のみで、残りの2群は未投与のまま、飼育した。投与方法は、テフロン製胃ゾンデを用い、動物の胃内に単回投与した。なお、動物は各ステップ毎に、投与前日の午後5時から投与後3時間まで除餌し、飲料水のみを自由に摂取させた。投与は、午前中（ステップ1で9:18~9:19、ステップ2では9:25~9:27）に実施した。

5. 投与液調製

本被験物質は水に可溶なことから、投与液は局方精製水（共栄製薬株式会社、Lot.No. 181376）を溶媒とし、所定の濃度（2000mg/kg群:20w/v%）になるような溶液に調製した。調製は投与直前に実施した。投与液量は、体重1kg当たり10mLとした。

6. 観察事項

観察期間は投与後14日間とし、一般状態の観察および生死の確認は、観察1日（投与日）においては投与後1時間まで、1~3時間の間および3~6時間の間になくとも1回ずつ行った。観察2日は午前、午後の各1回、観察3日以降は午前中に1回行った。体重は、観察1（投与直前）、4、8および15日に測定した。剖検

は、観察 15 日の観察終了後にエーテル麻酔により安楽死させ、内部器官を肉眼的に観察した。未投与動物は一般状態の観察のみ毎日実施した。

結 果

1. 死亡率(Table 1)

いずれも 2000mg/kg 用量を投与したステップ 1 およびステップ 2 とも、死亡は認められなかった。このことから、Appendix 9 に示す OECD ガイドラインの基準より、LD₅₀ 値はカテゴリー 5 に分類された。

2. 一般状態(Table 2, Appendix 6)

ステップ 1 およびステップ 2 とも全例に、投与 1 時間以内から自発運動の低下が認められ、投与 1 時間以降には重度となった。さらに投与後 1 時間以降から、軽度な筋弛緩が認められた。これらの症状は観察 2 日には消失し、その後は、一般状態の変化は認められなかった。

3. 体重推移(Table 3, Appendix 7)

観察期間中、ステップ 1 およびステップ 2 とも、体重は順調な増加を示した。

4. 剖検(Table 4, Appendix 8)

観察期間終了時の剖検において、ステップ 1 およびステップ 2 とも、内部器官の肉眼的変化は認められなかった。

考 察

テトラヒドロフルフリルアルコールを雌ラットに、ステップ 1 として 2000mg/kg 用量を単回経口投与したが、死亡は認められなかった。そこで、ステップ 2 として再度、2000mg/kg 用量を投与したが、死亡は認められなかった。

一般状態の変化については、ステップ 1 およびステップ 2 とも、軽度な筋弛緩を伴った重度な自発運動の低下が認められたが、翌日には回復した。体重は順調な増加を示し、観察期間終了時の剖検において、内部器官に変化は認められなかった。

以上の結果により、テトラヒドロフルフリルアルコールのラット経口投与におけ

る LD₅₀ 値はカテゴリー5 に分類された。

文献

- 1) Richardson, M. L. and Gangolli, S. “The dictionary of substances and their effects, Volume 7(S-Z)” pp353-354, The royal society of chemistry, Cambridge, 1994

Table 1 Mortality of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Number of animals treated | Number of animals that died 1~15 (days) | Mortality | Category (GHS) |
|------|-----------------|------------------------------|--|--------------------------------|-------------------|
| 1 | 2000 | 3 | 0 | 0 ^a /3 ^b | 5 |
| 2 | 2000 | 3 | 0 | 0/3 | |

a : Number of animals that died; b : Number of animals treated
 GHS : Globally Harmonized Classification System

Table 2 Clinical signs of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Findings | Grade | 1 | | | 2 | 3 | 4~15(days) |
|------|-----------------|------------------------------|-------|---|---|--------|---|---|------------|
| | | | | 1 | 3 | 6(hrs) | | | |
| 1 | 2000 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Decreased locomotor activity | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | Hypotonia | 1 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 2000 | Number of animals examined | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Decreased locomotor activity | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | Hypotonia | 1 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Table 3 Body weights of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Number of animals | Body weight (g) | | | |
|------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 1 | 4 | 8 | 15 (days) |
| 1 | 2000 | 3 | 214 ± 10 (3) | 241 ± 12 (3) | 259 ± 17 (3) | 273 ± 16 (3) |
| 2 | 2000 | 3 | 215 ± 7 (3) | 237 ± 4 (3) | 260 ± 9 (3) | 267 ± 8 (3) |

Values represent mean body weight ± S.D. (number of animals examined)

Table 4

Incidence of necropsy findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the single dose oral toxicity test

| Step | Dose (mg/kg) | Findings | |
|------|-----------------|------------------------------------|---|
| 1 | 2000 | Number of animals examined | 3 |
| | | Number of animals with abnormality | 0 |
| 2 | 2000 | Number of animals examined | 3 |
| | | Number of animals with abnormality | 0 |