

2-アミノエタノールのラットを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号：0602

CAS No. 141-43-5

2006年12月12日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

標題

2-アミノエタノールのラットを用いた経口投与による 13 週間毒性試験(混水試験)

試験目的

2-アミノエタノールの経口投与によるがん原性試験の投与濃度決定試験として、2-アミノエタノールをラットに 13 週間経口（混水）投与して、その生体影響を検索した。

試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 408（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験 1998 年 9 月 21 日採択）を参考にして実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和 63 年 9 月 1 日付け、労働省告示第 76 号「試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（一部改正。平成 12 年 3 月 29 日付け、労働省告示第 13 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
山本 静護
神奈川県秦野市平沢 2445

2-アミノエタノールのラットを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号：0602

本文

本文目次

	頁
要約	1
試験材料	2
- 1 被験物質の性状等	2
- 1 - 1 名称等	2
- 1 - 2 構造式及び分子量	2
- 1 - 3 物理化学的性状等	2
- 2 被験物質の使用ロット等	2
- 3 被験物質の特性・同一性、安定性	3
- 3 - 1 特性・同一性	3
- 3 - 2 安定性	3
- 4 試験動物	3
試験方法	4
- 1 投与	4
- 1 - 1 投与経路	4
- 1 - 2 被験物質の投与方法	4
- 1 - 3 投与期間	4
- 1 - 4 投与濃度	4
- 1 - 5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
- 1 - 6 被験物質混合飲水の調製方法	5
- 1 - 7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度	5
- 1 - 8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性	5
- 1 - 9 被験物質の摂取量	5

- 2	動物管理	6
- 2 - 1	各群の使用動物数	6
- 2 - 2	群分け及び個体識別方法	6
- 2 - 3	飼育条件	6
(1)	飼育環境	6
(2)	飼料	7
(3)	飲水	7
- 3	観察・検査項目及び方法	7
- 3 - 1	動物の生死及び一般状態の観察	7
- 3 - 2	体重測定	7
- 3 - 3	摂餌量測定	7
- 3 - 4	摂水量測定	8
- 3 - 5	血液学的検査	8
- 3 - 6	血液生化学的検査	8
- 3 - 7	尿検査	8
- 3 - 8	病理学的検査	9
(1)	剖検	9
(2)	臓器重量	9
(3)	病理組織学的検査	9
- 4	数値処理と統計方法	9
- 4 - 1	数値の取り扱いと表示	9
- 4 - 2	統計処理	10
	試験成績	11
- 1	生死状況	11
- 2	一般状態	11
- 3	体重	11
- 4	摂餌量	12
- 5	摂水量	12
- 6	被験物質摂取量	13
- 7	血液学的検査	13
- 8	血液生化学的検査	13

- 9	尿検査	14
- 10	病理学的検査	14
- 10 - 1	剖検	14
- 10 - 2	臓器重量	14
- 10 - 3	病理組織学的検査	15
	考察及びまとめ	16
- 1	用量 - 反応関係	16
- 2	無毒性量 (NOAEL)	17
- 3	他の文献との比較	17
- 4	がん原性試験の濃度決定	18
	予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び 試験計画書に従わなかったこと	18
	文献	19

要約

2-アミノエタノールの経口投与によるがん原性試験の投与濃度を決定することを目的として、2-アミノエタノールを F344/DuCr1Cr1j ラットに 13 週間経口（混水）投与して、その生体影響を検索した。

本試験は、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群の構成で、雌雄各群とも 10 匹とし、合計 120 匹を用いた。被験物質の投与は、2-アミノエタノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも 625、1250、2500、5000 及び 10000 ppm（公比 2）とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

13 週間試験の結果、投与群に動物の死亡は認められなかった。被験物質の投与により、体重低下が雌雄 10000 ppm 群で、摂水量の低下が雄 1250 ppm 以上の群で、雌 2500 ppm 以上の群で、摂餌量の低下が雄 5000 ppm 以上の群と雌 10000 ppm 群で認められた。腎臓への影響として、血液生化学的検査で尿素窒素の増加が雌雄 10000 ppm 群で認められた。また、尿検査で蛋白の陽性度の増加が雄 2500 ppm 以上の群と雌 5000 ppm 以上の群に認められた。腎臓重量の増加が、雄 5000 ppm 以上の群で、雌の 2500 ppm 以上の群で認められた。さらに、病理組織学的検査で雌雄 5000 ppm 以上の群に腎臓の乳頭変性の発生率が有意に増加した。血液系への影響として、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少が雄 5000 ppm 以上の群で、赤血球数と血小板数の減少が雄 10000 ppm 群で認められ、赤血球数の減少が雌 5000 ppm 以上の群で、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少、並びに網赤血球比の増加が雌 10000 ppm 群で認められた。

以上の結果から、2-アミノエタノールのラットに対する 13 週間混水投与による無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも腎臓への影響をエンドポイントとして 1250 ppm（雄：63～131 mg/kg body weight per day 平均 86 mg/kg body weight per day、雌：102～233 mg/kg body weight per day 平均 158 mg/kg body weight per day）であると考えられた。また、2-アミノエタノールのがん原性試験の投与濃度は、7200 ppm を最高濃度とし、以下 2400 及び 800 ppm（公比 3）と決定した。

試験材料

- 1 被験物質の性状等

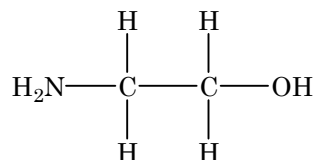
- 1 - 1 名称等

名 称： 2-アミノエタノール (2-Aminoethanol)

CAS No. : 141-43-5

- 1 - 2 構造式及び分子量 (文献 1)

構 造 式 :



分 子 量 : 61.08

- 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 室温で無色透明な粘ちょう液体

比 重 : 1.0117 (25 /4)

融 点 : 10.3

溶 解 性 : 水、メタノール、アセトンに易溶

保 管 条 件 : 室温暗所

- 2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : SDP0398

製 造 元 : 和光純薬工業(株)

グ レ ー ド : 試薬特級

純 度 : 99.6% (和光純薬工業(株) 検査成績書データ)

- 3 被験物質の特性・同一性、安定性

- 3 - 1 特性・同一性

被験物質の同一性は、マススペクトルを質量分析計 (Hewlett Packard 5989B) を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計 (Shimadzu FTIR-8200PC) を用いて測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは、文献値 (文献 2) と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値 (文献 3) と同じ波数にピークが認められ、被験物質は 2-アミノエタノールであることを確認した。

それらの結果は APPENDIX A 1 に示した。

- 3 - 2 安定性

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後にクロマトグラムをガスクロマトグラフ (Hewlett Packard 5890A) を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であることを確認した。

それらの結果は APPENDIX A 2 に示した。

- 4 試験動物

動物は、2-アミノエタノールのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー(株) (厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢 795) の F344/DuCrjCrj (旧 F344/DuCrj) ラット (SPF) の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を 4 週齢で導入し、検疫、馴化を各 1 週間実施した後、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹 (投与開始時体重範囲、雄：115～136g、雌：93～104g) を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCrjCrj ラット (SPF) を選択した理由は、遺伝的に安定していること、腫瘍の自然発生率が低いこと、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることによる。

試験方法

- 1 投与

- 1 - 1 投与経路

投与経路は経口投与とした。

- 1 - 2 被験物質の投与方法

投与は、被験物質を設定濃度に調製した被験物質混合飲水を、褐色ガラス製給水瓶に充填し、動物に自由摂取させた。なお、給水瓶の交換は週に 2 回実施した。

- 1 - 3 投与期間

投与期間は 13 週間とし、定期解剖直前まで連続投与した。

- 1 - 4 投与濃度

投与濃度は、625、1250、2500、5000 及び 10000 ppm の 5 段階（公比 2）に設定した。なお、対照群として脱イオン水（市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、紫外線照射、脱イオンしてさらにフィルターろ過したもの）のみの群を設けた。

- 1 - 5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

被験物質は、常温で液体であり、かつ、水に可溶で水溶液中で安定であるため、混水による経口投与とした。

投与期間は、がん原性試験の投与濃度を決定するため 13 週間とした。

13 週間試験の投与濃度は、2 週間試験（試験番号 0594）の結果（文献 4）を参考に決定した。2 週間試験では、6 週齢の F344/DuCrIjCrIj ラット（雌雄とも各群 5 匹）を用い、1250、2500、5000、10000 及び 20000 ppm の濃度で 2 週間の飲水投与試験を実施した。その結果、最高濃度の 20000 ppm 群では雄 1 匹、雌 3 匹の死亡が認められたことから、13 週間の投与濃度としては高すぎると考えた。10000 ppm 群では、摂水量の低下（対照群に比べ雄 65%、雌 68%）、摂餌量の低下（対照群に比べ雄 81%、雌 82%）、体重増加の抑制（雄 85%、雌 91%）がみられ、立毛や被毛の汚染等の症状が観察された。5000 ppm 群では、摂水量の低下（対照群に比べ雄 79%、雌 84%）、摂餌量の低下（対照群に比べ雄 93%、雌 94%）

があったが、体重増加の抑制は少なく（雄 96%、雌 100%）、一般状態に変化を認めなかった。

以上の結果から、13 週間試験の最高投与濃度は、体重増加の抑制はあるが、13 週間の投与で死亡を含む重篤な障害が生じないと予想される 10000 ppm に設定した。従って、雌雄とも 10000、5000、2500、1250 及び 625 ppm（公比 2）の 5 段階の濃度とした。

- 1 - 6 被験物質混合飲水の調製方法

被験物質に脱イオン水を加え、マグネチックスターラー（池田理化(株)製 1S 3GL 型）を用いて各設定濃度になるように被験物質を溶解した。なお、試験における濃度の表示は ppm（重量対重量比）とした。また、調製頻度は給水瓶の交換に合わせ、週に 2 回とした。

- 1 - 7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度

被験物質混合飲水中の被験物質の濃度は、初回調製時に各投与濃度毎に調製容器内の被験物質混合飲水を 3 点サンプリングし、クロマトグラムをガスクロマトグラフ（Hewlett Packard 5890A）を用いて測定し、確認した。

その結果、各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 97.3～101%の範囲にあった。従って、被験物質混合飲水中の被験物質は、設定濃度に対してほぼ正確に調製されたことを確認した。

その結果を APPENDIX A 3 に示した。

- 1 - 8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性

被験物質混合飲水中の被験物質の安定性は、本試験の投与開始前に、最低投与濃度の 625 ppm と最高投与濃度の 10000 ppm の被験物質混合飲水を調製し、ラット用給水瓶に充填して動物飼育室内で室温保管（4 日間）したものについて確認した。被験物質混合飲水調製時の被験物質濃度と保管期間後の被験物質濃度をガスクロマトグラフ（Hewlett Packard 5890A）を用いて測定し、それぞれの測定結果を比較することにより確認した。

その結果、調製時の濃度を 100%とした場合に、4 日目で 625 ppm : 101%、10000 ppm : 100%であり、給水期間中における被験物質混合飲水中の被験物質は安定であった。

その結果を APPENDIX A 4 に示した。

- 1 - 9 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量（mg/kg body weight per day）を算出した。

- 2 動物管理

- 2 - 1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 10 匹の動物を用いた。

群 名 称	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
対 照 群	10 匹 (1001 ~ 1010)	10 匹 (2001 ~ 2010)
625 ppm 群	10 匹 (1101 ~ 1110)	10 匹 (2101 ~ 2110)
1250 ppm 群	10 匹 (1201 ~ 1210)	10 匹 (2201 ~ 2210)
2500 ppm 群	10 匹 (1301 ~ 1310)	10 匹 (2301 ~ 2310)
5000 ppm 群	10 匹 (1401 ~ 1410)	10 匹 (2401 ~ 2410)
10000 ppm 群	10 匹 (1501 ~ 1510)	10 匹 (2501 ~ 2510)

- 2 - 2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法 (適正層別方式) により実施した (文献 5)。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室 (雌雄とも 208 室) に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

- 2 - 3 飼育条件

(1) 飼育環境

動物は、飼育期間を通して以下の環境で飼育した。飼育室の温度、湿度は実測値 (平均値 ± 標準偏差) を < > 内に記した。飼育室内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温 度 : 23 ± 2 < 23.2 ± 0.2 >

湿 度 : $55 \pm 15\%$ < $54 \pm 2\%$ >

明暗サイクル : 12 時間点灯 (8:00 ~ 20:00) / 12 時間消灯 (20:00 ~ 8:00)

換気回数 : 15 ~ 17 回 / 時

ケージへの動物の収容方法 : 単飼

ケージの材質・形状・寸法等 :

ステンレス製 2 連網ケージ (170(W) × 294(D) × 176(H) mm / 匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、オリエンタル酵母工業(株) (千葉工場：千葉県千葉市美浜区新港 8-2) の CRF-1 (30K Gy-線照射滅菌飼料) 固型飼料を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)から自社分析データを使用ロットごとに入手し、保管した。飼料中の夾雑物については(財)日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52-1) の分析データを使用ロットごとに入手し、試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

(3) 飲水

飲水は、検疫期間については市水(神奈川県秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。馴化期間については、脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間については、各投与群には所定の濃度に脱イオン水を用いて調製した被験物質混合飲水を、対照群には脱イオン水のみを給水瓶により自由摂取させた。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(財)食品薬品安全センター-秦野研究所(神奈川県秦野市落合 729-5)に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

- 3 観察・検査項目及び方法

- 3 - 1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死及び瀕死の確認を毎日 1 回、また、一般状態の詳細な観察は週 1 回行った。

- 3 - 2 体重測定

体重測定は毎週 1 回行った。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重(搬出時体重)を測定した。

- 3 - 3 摂餌量測定

摂餌量は、毎週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、その値から 1 匹 1 日当たりの摂餌量を算出した。

- 3 - 4 摂水量測定

摂水量は、毎週 1 回、給水量及び残水量を測定し、その値から 1 匹 1 日当たりの摂水量を算出した。

- 3 - 5 血液学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管及びクエン酸ナトリウム入り採血管（下記 印検査項目）に採血した。EDTA-2 カリウム入り採血管の血液は全血を用いて、クエン酸ナトリウム入り採血管の血液は遠心分離し得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX N に示した。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球分類

- 3 - 6 血液生化学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX N に示した。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

- 3 - 7 尿検査

投与 13 週の検査時まで生存した動物から新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティスティックス、バイエル社製）を用いて、下記の項目について検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

- 3 - 8 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について、下記に示した臓器の湿重量(臓器実重量)を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率(臓器重量体重比)を算出した。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腋窩、腹壁等)、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸(十二指腸を含む)、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨(大腿骨)、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

- 4 数値処理と統計方法

- 4 - 1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

摂水量は g を単位とし、給水量及び残水量を小数点以下第 1 位まで測定し、給水量値から残水量値を減じて摂水量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂水量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂水量に被験物質の設定濃度を乗じ、体重で除した値を、mg/kg body weight per day を単位として小数点以下第 1 位を四捨五入し、整数値の 1 の位までを表示した。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、

小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX N に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

- 4 - 2 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett 型の多重比較を行った。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、²検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との²検定を行った。

各検定は 5%の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5%及び 1%の有意水準の表示を行った。

試験成績

- 1 生死状況

生死状況を TABLE 1, 2 に示した。

- 雌雄 -

すべての投与群で動物の死亡はみられなかった。

- 2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX B 1, 2 に示した。

- 雄 -

10000 ppm 群では、投与初期に立毛が認められたが、6 週目以降は消失した。5000 ppm 以下の投与群では、被験物質の投与によると思われる変化は認められなかった。

- 雌 -

10000 ppm 群では、尿による外陰部周囲の汚染が全投与期間を通して、立毛が投与 1 週目から 10 週目にかけて認められた。また、投与 1 週目に円背位、被毛の汚染及び糞小粒がみられた。5000 ppm 以下の投与群では、被験物質の投与によると思われる変化は認められなかった。

- 3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、FIGURE 1, 2 及び APPENDIX C 1, 2 に示した。

- 雄 -

10000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。5000 ppm 以下の投与群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、625 ppm 群：98%、1250 ppm 群：99%、2500 ppm 群：98%、5000 ppm 群：97%、10000 ppm 群：84%であった。

- 雌 -

10000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の有意な低値あるいは低値傾向が認められた。5000 ppm 以下の投与群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、625 ppm 群：99%、1250 ppm 群：104%、2500 ppm 群：102%、5000 ppm 群：102%、10000 ppm 群：93%であった。

- 4 摂餌量

摂餌量を TABLE 3, 4、FIGURE 3, 4 及び APPENDIX D 1, 2 に示した。

- 雄 -

10000 ppm 群では全投与期間にわたり、5000 ppm 群でも投与期間の多くの週で摂餌量の低値がみられた。2500 ppm 以下の投与群では、対照群との間に大きな差は認められなかった。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：15.1 g（100%）、625 ppm 群：15.0 g（99%）、1250 ppm 群：14.8 g（98%）、2500 ppm 群：14.5 g（96%）、5000 ppm 群：14.0 g（93%）、10000 ppm 群：12.8 g（84%）であった。

- 雌 -

10000 ppm 群では、全投与期間にわたり摂餌量の低値がみられた。5000 ppm 群では、投与初期に低値がみられた。2500 ppm 以下の投与群では、対照群との間に大きな差は認められなかった。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：9.9 g（100%）、625 ppm 群：9.6 g（98%）、1250 ppm 群：10.0 g（101%）、2500 ppm 群：9.7 g（98%）、5000 ppm 群：9.3 g（94%）、10000 ppm 群：8.3 g（84%）であった。

- 5 摂水量

摂水量を TABLE 5, 6、FIGURE 5, 6 及び APPENDIX E 1, 2 に示した。

- 雄 -

2500 ppm 以上の群では、全投与期間にわたり摂水量の低値がみられた。1250 ppm 群でも投与期間の多くの週で低値がみられた。625 ppm 群では低値のみみられた週があったものの、ほぼ対照群と同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：18.5 g（100%）、625 ppm 群：17.9 g（97%）、1250 ppm 群：16.9 g（92%）、2500 ppm 群：16.4 g（89%）、5000 ppm 群：14.4 g（78%）、10000 ppm 群：11.8 g（64%）であった。

- 雌 -

5000 ppm 以上の群では、全投与期間にわたり摂水量の低値がみられた。2500 ppm 群でも投与期間の多くの週で低値がみられた。1250 ppm 以下の群では低値傾向の週があったものの、ほぼ対照群と同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：19.0 g（100%）、625 ppm 群：17.6 g（95%）、1250 ppm 群：18.7 g（99%）、2500 ppm 群：15.2 g（81%）、5000 ppm 群：10.8 g（58%）、10000 ppm 群：9.0 g（48%）であった。

- 6 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を APPENDIX F 1, 2 に示した。

- 雄 -

各投与群の 1 日当たりの被験物質摂取量(mg/kg body weight per day)は、625 ppm 群 : 35 ~ 70 (平均 : 46)、1250 ppm 群 : 63 ~ 131 (平均 : 86)、2500 ppm 群 : 126 ~ 272 (平均 : 169)、5000 ppm 群 : 234 ~ 455 (平均 : 299)、10000 ppm 群 : 416 ~ 927 (平均 : 553)の範囲にあった。各投与群の被験物質摂取量の比率は、摂水量の低値にともない、5000 ppm 以上の投与群で設定用量比 (公比 2) より低い値を示した。

- 雌 -

各投与群の 1 日当たりの被験物質摂取量(mg/kg body weight per day)は、625 ppm 群 : 62 ~ 98 (平均 : 76)、1250 ppm 群 : 102 ~ 233 (平均 : 158)、2500 ppm 群 : 199 ~ 339 (平均 : 258)、5000 ppm 群 : 298 ~ 535 (平均 : 374)、10000 ppm 群 : 544 ~ 1006 (平均 : 680)の範囲にあった。各投与群の被験物質摂取量の比率は、摂水量の低値にともない、2500 ppm 以上の投与群で設定用量比 (公比 2) より低い値を示した。

- 7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE 7, 8 と APPENDIX G 1, 2 に示した。

- 雄 -

ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少が 5000 ppm 以上の群で、赤血球数と血小板数の減少が 10000 ppm 群で認められた。

- 雌 -

赤血球数の減少が 5000 ppm 以上の群で、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少、並びに網赤血球比の増加が 10000 ppm 群で認められた。

- 8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 9, 10 と APPENDIX H 1, 2 に示した。

- 雄 -

総コレステロールとリン脂質の減少が全投与群でみられたが、用量相関はなかった。また、総蛋白とアルブミンの減少が 5000 ppm 以上の群で、尿素窒素の増加が 10000 ppm 群で認められた。

- 雌 -

総コレステロールの減少が 2500 ppm 以上の群でみられたが、用量相関はなかった。また、総蛋白とアルブミンの減少、並びに尿素窒素の増加が 10000 ppm 群で認められた。そ

の他、リン脂質の減少が 2500 ppm 群と 10000 ppm 群でみられた。また、グルコースの増加が 1250 ppm 群で、クロールの減少が 5000 ppm 群でみられたが投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 9 尿検査

尿検査の結果を TABLE 11, 12 と APPENDIX I 1, 2 に示した。

- 雄 -

蛋白の陽性度の増加が 2500 ppm 以上の群で認められた。

- 雌 -

蛋白の陽性度の増加が 5000 ppm 以上の群で認められた。

- 10 病理学的検査

- 10 - 1 剖検

剖検所見を APPENDIX J 1, 2 に示した。

- 雌雄 -

すべての投与群で被験物質投与による影響は認められなかった。

- 10 - 2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を TABLE 13, 14 と APPENDIX K 1, 2, APPENDIX L 1, 2 に示した。

- 雄 -

腎臓の体重比の高値が 5000 ppm 以上の群で認められた。

その他、副腎、心臓、肺、脾臓及び肝臓では 10000 ppm 群で実重量の低値が、精巣と脳では 10000 ppm 群で体重比の高値がみられたが、10000 ppm 群の解剖時体重は低く、これらの臓器重量の変化は、解剖時体重の低値が反映されたものと考えた。

- 雌 -

腎臓の実重量の高値が 2500 ppm 以上の群で、体重比の高値が 5000 ppm 以上の群で認められた。

その他、肺では実重量の低値が 10000 ppm 群でみられたが、同群の解剖時体重が低いことから、肺の重量変化は、解剖時体重の低値が反映されたものと考えた。また、肝臓で実重量の高値、脳で体重比の低値が 1250 ppm 群でみられたが投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 10 - 3 病理組織学的検査

非腫瘍性病変及びそれらの発生数を TABLE 15, 16 と APPENDIX M 1, 2 に示した。

- 雄 -

[10000 ppm 群]

腎臓には乳頭の変性（軽度）が 8 匹に認められた。

[5000 ppm 群]

腎臓には乳頭の変性（軽度）が 9 匹に認められた。

[2500、1250、625 ppm 群]

被験物質投与による影響は認められなかった。

- 雌 -

[10000 ppm 群]

腎臓には乳頭の変性（軽度）が全動物に認められた。

[5000 ppm 群]

腎臓には乳頭の変性（軽度）が 5 匹に認められた。

[2500、1250、625 ppm 群]

被験物質投与による影響は認められなかった。

考察及びまとめ

2-アミノエタノールのがん原性を検索する目的で、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた経口投与（混水）による2年間（104週間）の試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するための予備試験として本試験（13週間試験）を実施した。

本試験は、被験物質投与群5群と対照群1群の計6群の構成で、雌雄各群とも10匹とし、合計120匹を用いた。被験物質の投与は、2-アミノエタノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも625、1250、2500、5000及び10000 ppm（公比2）とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

- 1 用量 - 反応関係

2-アミノエタノール投与の結果、雌雄とも全投与群に死亡は認められなかった。

一般状態の観察では、雄10000 ppm群の投与初期に立毛が認められたが、6週目以降は消失し、雌10000 ppm群に尿による外陰部周囲の汚染が全投与期間を通して、立毛が投与1週目から10週目にかけて認められ、また、投与1週目に円背位、被毛の汚染及び糞小粒がみられた。雌雄5000 ppm以下の投与群では、被験物質の投与によると思われる一般状態の変化は認められなかった。体重では、雌雄10000 ppm群で全投与期間を通して低値が認められた。10000 ppm群の投与終了時体重は、対照群に対して、雄：84%、雌：93%であった。雌雄5000 ppm以下の投与群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。摂餌量は、雌雄10000 ppm群で全投与期間にわたり低値がみられた。5000 ppm群でも雄は投与期間の多くの週で、雌は投与初期に低値がみられた。雌雄2500 ppm以下の投与群では、対照群との間に大きな差は認められなかった。摂水量は、雄2500 ppm以上の群で、雌5000 ppm以上の群で全投与期間にわたり低値がみられた。また、雄1250 ppm群、雌2500 ppm群でも投与期間の多くの週で低値がみられた。これらの摂水量の低値は、動物の被験物質忌避によるものと考えられた。

腎臓への影響として、血液生化学的検査で尿素窒素の増加が雌雄10000 ppm群で認められた。また、尿検査で蛋白の陽性度の増加が雄2500 ppm以上の群と雌5000 ppm以上の群に認められた。腎臓重量についても、雄は5000 ppm以上の群で体重比の増加、雌は2500 ppm群で実重量、5000 ppm以上の群で実重量と体重比の増加が示された。さらに、病理組織学的検査で雌雄5000 ppm以上の群で多くの動物の腎臓に乳頭の変性（軽度）が認められた。

血液系への影響は、雌雄5000 ppm以上の群に認められた。すなわち、雄ではヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少が5000 ppm以上の群で、赤血球数と血小板数の減少

が 10000 ppm 群で認められ、雌では赤血球数の減少が 5000 ppm 以上の群で、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少、並びに網赤血球比の増加が 10000 ppm 群で認められた。以上の変化は、貧血を示唆したが、その変化の程度はいずれも僅かであり、造血器系臓器には病理組織学的変化は認められなかった。

その他、血液生化学的検査で脂質や蛋白の減少等の変化が雌雄に認められたが、病理組織学検査では肝臓に異常は認められず、また、摂餌量減少の認められない投与濃度でも認められていることから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

被験物質の 13 週間飲水投与によるラットの毒性影響は、下記のように概括される。被験物質の投与により、体重低下が雌雄とも 10000 ppm 群で、摂水量の低下が雄では 1250 ppm 以上の群、雌では 2500 ppm 以上の群で、摂餌量の低下が雄の 5000 ppm 以上の群と雌の 10000 ppm 群で認められた。被験物質による毒性の主要標的臓器は雌雄とも腎臓と血液系（貧血）であった。これらの影響は、腎臓では雌雄とも 2500 ppm 以上、血液系（貧血）では雌雄とも 5000 ppm 以上でみられた。

- 2 無毒性量 (NOAEL)

2-アミノエタノールの 13 週間混水投与により腎臓への影響が示唆された。また、血液学的検査で貧血が示された。その中で、最も低い用量まで認められた変化は、雄では 2500 ppm 群まで認められた腎臓への影響を示唆する尿蛋白の陽性度の増加であり、雌では腎臓重量の増加であった。1250 ppm 以下の投与濃度では被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は、腎臓への影響を示す雄の尿蛋白の陽性度の増加、雌の腎臓重量の増加をエンドポイントとして 1250 ppm (雄: 63 ~ 131 mg/kg body weight per day 平均 86 mg/kg body weight per day、雌: 102 ~ 233 mg/kg body weight per day 平均 158 mg/kg body weight per day) であると考えられた。

- 3 他の文献との比較

化学物質安全性 (ハザード) 評価シート (文献 6) では、2-アミノエタノールの反復投与経口毒性として Smyth ら (文献 7) の報告を引用して、ラットに 2-アミノエタノールを 90 日間混餌投与 (160、320、640、1280、2670 mg/kg/day に相当) した結果、640 mg/kg/day 以上の群で肝臓及び腎臓重量の増加、1280 mg/kg/day 以上の群で生存率低下、肝臓、腎臓、脾臓及び精巢組織の変性がみられたと報告した。本試験でも腎臓に影響が認められた。本試験の投与期間は、Smyth らの試験と同じであるが、腎臓に影響があった最低投与濃度は 2500 ppm (平均被験物質摂取量は、雄: 169 mg/kg/day、雌: 258 mg/kg/day) であり、Smyth らが報告した腎臓への影響がみられる被験物質摂取量 (640 mg/kg/day) に比較し

て低い用量から影響が認められた。この腎臓への影響の現れる被験物質摂取量の差異は、本試験では被験物質の飲水投与であり、Smyth らは混餌投与であることの違いによるものであると推察される。

- 4 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果、10000 ppm 群では体重増加の抑制（対照群の最終体重値に対して、雄：84%、雌：93%）、摂餌量（対照群に対して 雄：84%、雌：84%）及び摂水量（対照群に対して 雄：64%、雌：48%）の減少、並びに腎臓への影響（雄：重量増加、腎乳頭の変性）があった。10000 ppm の濃度で2年間投与した場合、雄では体重増加の抑制は対照群の10%を超えると推察され、雌では体重増加の抑制は10%以内であるが、腎臓に組織学的変化があり、大幅な摂水量減少があることから動物の生存率の低下を引き起こす可能性がある。従って、10000 ppm は雌雄ともがん原性試験の最高投与濃度としては高すぎると考えられた。一方、5000 ppm では腎臓への影響はあるものの、摂餌量や摂水量の減少は少なく、体重増加の抑制は認められないことから、がん原性試験の最高投与濃度としては低すぎると考えられた。従って、がん原性試験の最高投与濃度は10000 ppm と5000 ppm の間の濃度に設定すべきであると考えた。最低投与濃度は、日本産業衛生学会による2-アミノエタノールの許容濃度を考慮して決定した。すなわち、許容濃度は3 ppm（気中濃度）7.5 mg/kg であり、人の経口曝露量に換算すると0.75 mg/kg/day になる。人とラットとの種差及び個体差の不確実性係数を100とした場合の経口曝露量は、75 mg/kg/day になり、この経口曝露量に相当するラットの投与濃度は800 ppm になる。

従って、がん原性試験の投与濃度は、7200 ppm を最高濃度とし、以下2400及び800 ppm（公比3）と決定した。

予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

試験計画書に記載はないが、動物の飽食が血液生化学的検査に影響を与えるため、定期解剖前日の夕方からは動物に飼料を摂取させなかった。

文献

1. (社)有機合成化学協会 編 . 1997 . 有機化合物辞典 . 東京 : 講談社サイエンティフィック , 138 .
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
3. 和光純薬工業(株) . 2005 . 2-アミノエタノール, 赤外吸収スペクトル .
4. 日本バイオアッセイ研究センター . 2006 . 2-アミノエタノールのラットを用いた経口投与による 2 週間毒性試験 (混水試験) 報告書 . 神奈川 . 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
5. 阿部正信 . 1986 . 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立 . 薬理と治療 14 : 7285-7302 .
6. 化学物質評価研究機構 . 2001. 2-アミノエタノール . 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート . available : http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/S2001_41.pdf [Accessed 12 December 2006]
7. Smyth H. F. Jr, Carpentaer C. P., Weil C. S. 1951. Range-finding toxicity data: List . Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 4. 119-122.