

2-アミノエタノールのマウスを用いた  
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：0603

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マウス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マウスに 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マウスを用いた  
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：0603

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	8
(1)	剖検	8
(2)	臓器重量	8
(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	12
- 4	摂餌量	12
- 5	摂水量	13
- 6	被験物質摂取量	13
- 7	血液学的検査	14
- 8	血液生化学的検査	14

- 9	尿検査	14
- 10	病理学的検査	15
- 10 - 1	剖検	15
- 10 - 2	臓器重量	15
- 10 - 3	病理組織学的検査	16
	考察及びまとめ	19
- 1	用量 - 反応関係	19
- 2	無毒性量 (NOAEL)	20
- 3	他の文献との比較	20
- 4	がん原性試験の濃度決定	20
	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	21
	文献	22

## 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 B6D2F1/CrIj (旧 Crj:BDF1) マウスに 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 1250、2500、5000、10000 及び 20000 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、被験物質の投与により、雌雄 10000 ppm 以上の投与群で死亡、体重低下、摂餌量低下がみられ、また、摂水量の低下が雄 10000 ppm 以上の投与群と雌 5000 ppm 以上の投与群でみられた。腎臓への影響として、尿素窒素の増加が雄 20000 ppm 群と雌 10000 ppm 以上の群に、尿蛋白の陽性例の増加が雄 10000 ppm 群に、潜血の陽性例の増加が雌 10000 ppm 群に、腎臓重量 (実重量と体重比) の増加が雌雄 10000 ppm 以上の群に認められた。病理組織学的検査でも水腎症と炎症性ポリープが雌雄 20000 ppm 群と 10000 ppm 群の生存、死亡例の多くの動物に認められた。血液系への影響は、雌の 10000 ppm 以上の群に、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び MCH の減少がみられ、程度は僅かであるものの貧血を示した。

以上の結果から、2-アミノエタノールのマウスに対する 13 週間の経口投与による無毒性量 (NOAEL) は、雄では腎臓への影響、雌では腎臓と血液系への影響をエンドポイントとして、5000 ppm (雄 570~874 mg/kg body weight per day 平均 686 mg/kg body weight per day、雌 835~1017 mg/kg body weight per day 平均 923 mg/kg body weight per day) であると考えられた。また、がん原性試験の投与濃度は、5000 ppm を最高濃度とし、以下 2000 及び 800 ppm (公比 2.5) と決定した。

## 試験材料

## - 1 被験物質の性状等

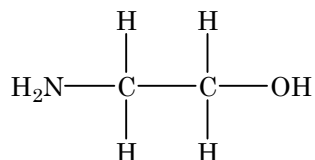
## - 1 - 1 名称等

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 B6D2F1/Crlj (旧 Crj:BDF1) マウス (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：21.5～24.1g、雌：17.7～19.8g) を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に B6D2F1/Crlj マウス (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、1250、2500、5000、10000 及び 20000 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 0595）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 B6D2F1/Crlj マウス（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、20000 ppm 群では摂水量の顕著な低下（対照群に比較して雄 58%、雌 57%）、摂餌量の低下（対照群に比較して雄 94%、雌 85%）、雄の腎臓重量（体重比）の増加がみられたが、体重増加の抑制は少なく（雄 96%、雌 94%）、一般状態に変化を認めなかった。10000 ppm 以下の群では、摂水量の低下がみられるものの、対照群と同様の体重推移を示した。

以上の結果から、2 週間試験の最高濃度である 20000 ppm でも体重増加の抑制が 10%未

満であることから、13 週間試験の最高投与濃度を 20000 ppm に設定した。従って、雌雄とも 20000、10000、5000、2500 及び 1250 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 96.4 ~ 100% 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 1250 ppm と最高投与濃度の 20000 ppm の被験物質混合飲水を調製し、マウス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 1250 ppm : 99.2%、20000 ppm : 97.1% 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)
1250 ppm 群	10 匹 (1101 ~ 1110)	10 匹 (2101 ~ 2110)
2500 ppm 群	10 匹 (1201 ~ 1210)	10 匹 (2201 ~ 2210)
5000 ppm 群	10 匹 (1301 ~ 1310)	10 匹 (2301 ~ 2310)
10000 ppm 群	10 匹 (1401 ~ 1410)	10 匹 (2401 ~ 2410)
20000 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 209 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 :  $23 \pm 2$  <  $22.8 \pm 0.1$  >

湿 度 :  $55 \pm 15\%$  <  $55 \pm 1\%$  >

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 (112(W) × 212(D) × 120(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に採血した血液を用いて、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、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、 $\gamma$ -GTP、CK、尿素窒素、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（ウロラプスティックス、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、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、骨髓（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、胆嚢、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、小数点以下第 1 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、<sup>2</sup>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<sup>2</sup>検定を行った。

各群雌雄ごとに検査数が 2 以下の項目については検定より除外した。

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 及び APPENDIX B 1, 2 に示した。

#### - 雄 -

20000 ppm 群に 9 匹 (4 週目 1 匹、5 週目 4 匹、6 週目 3 匹、7 週目 1 匹)、10000 ppm 群に 5 匹 (7、8、10、11 及び 12 週目に各 1 匹)、5000 ppm 群に 1 匹 (1 週目) の死亡がみられた。

#### - 雌 -

20000 ppm 群に 9 匹 (6 週目 1 匹、7 週目 7 匹、8 週目 1 匹)、10000 ppm 群に 2 匹 (11 週目と 13 週目に各 1 匹) の死亡がみられた。

### - 2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX B 1, 2 に示した。

#### - 雄 -

20000 ppm 群の死亡動物では、立毛、被毛の汚染、円背位、糞小粒及び糞少量がみられ、7 週目までに 9 匹が死亡した。生存動物 (1 匹) では、11 週目以降内部腫瘍が認められ、立毛と糞少量もみられた。10000 ppm 群の死亡動物では、立毛、円背位、多量の餌こぼし、内部腫瘍及び糞少量がみられ、12 週目までに 5 匹が死亡した。20000 ppm 群と 10000 ppm 群で認められた内部腫瘍は、剖検及び病理組織学的検査により、水腎症によるものと診断した。生存動物 (5 匹) でも立毛と糞少量がみられた。5000 ppm 群では、投与 1 週目に 1 匹の死亡が認められた。2500 ppm 以下の群では、被験物質投与による変化は認められなかった。

#### - 雌 -

20000 ppm 群の死亡動物では、立毛、糞少量及び円背位がみられ、8 週目までに 9 匹が死亡した。生存動物 (1 匹) でも立毛、糞小粒及び糞少量がみられた。10000 ppm 群の死亡動物では、立毛、糞小粒、糞少量、内部腫瘍及び多量の餌こぼしがみられ、13 週目までに 2 匹が死亡した。生存動物 (8 匹) でも立毛、糞小粒、糞少量及び内部腫瘍がみられた。10000 ppm 群で認められた内部腫瘍は、剖検及び病理組織学的検査により、水腎症によるものと診断した。2500 ppm 以下の群では、被験物質投与によ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。

20000 ppm 群では、雄で 6 週目、雌で 7 週目以降に生存動物数が 2 匹以下となったため、統計検定は実施しなかった。

#### - 雄 -

20000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。10000 ppm 群では、4 週目以降低値が認められた。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、1250 ppm 群：100%、2500 ppm 群：105%、5000 ppm 群：101%、10000 ppm 群：88%、20000 ppm 群：68%であった。

#### - 雌 -

20000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。10000 ppm 群では、4 週目以降低値が認められた。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、1250 ppm 群：101%、2500 ppm 群：100%、5000 ppm 群：99%、10000 ppm 群：86%、20000 ppm 群：86%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。

20000 ppm 群では、雄で 6 週目、雌で 7 週目以降に生存動物数が 2 匹以下となったため、統計検定は実施しなかった。

#### - 雄 -

20000 ppm 群と 10000 ppm 群では、投与期間の多くの週で摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 以下の投与群では、対照群との間に大きな差はみられなかった。

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：4.2 g（100%）、1250 ppm 群：4.0 g（95%）、2500 ppm 群：4.2 g（100%）、5000 ppm 群：4.0 g（95%）、10000 ppm 群：3.7 g（88%）、20000 ppm 群：3.5 g（83%）であった。

#### - 雌 -

20000 ppm 群と 10000 ppm 群では、投与期間の多くの週で摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 以下の投与群では、対照群との間に大きな差はみられなかった。

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：3.8 g

(100%)、1250 ppm 群 : 3.8 g (100%)、2500 ppm 群 : 3.8 g (100%)、5000 ppm 群 : 3.7 g (97%)、10000 ppm 群 : 3.2 g (84%)、20000 ppm 群 : 2.7 g (71%) 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。

20000 ppm 群では、雄で 6 週目、雌で 7 週目以降に生存動物数が 2 匹以下となったため、統計検定は実施しなかった。

- 雄 -

20000 ppm 群と 10000 ppm 群では、全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。5000 ppm 以下の群では、低値の週が散見されたが、対照群との間に大きな差はみられなかった。

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 : 4.3 g (100%)、1250 ppm 群 : 3.9 g (91%)、2500 ppm 群 : 4.3 g (100%)、5000 ppm 群 : 3.8 g (88%)、10000 ppm 群 : 3.1 g (72%)、20000 ppm 群 : 1.9 g (44%) であった。

- 雌 -

20000 ppm 群と 10000 ppm 群では、全投与期間を通して摂水量の低値が認められた。5000 ppm 群では、投与期間の多くの週で低値がみられた。2500 ppm 以下の群でも、低値の週が散見されたが、対照群との間に大きな差はみられなかった。

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 : 4.5 g (100%)、1250 ppm 群 : 4.2 g (93%)、2500 ppm 群 : 4.1 g (91%)、5000 ppm 群 : 4.0 g (89%)、10000 ppm 群 : 3.0 g (67%)、20000 ppm 群 : 1.8 g (40%) 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、1250 ppm 群 : 141 ~ 239 (平均 : 175)、2500 ppm 群 : 303 ~ 467 (平均 : 368)、5000 ppm 群 : 570 ~ 874 (平均 : 686)、10000 ppm 群 : 961 ~ 1452 (平均 : 1232)、20000 ppm 群 : 1152 ~ 2238 (平均 : 1738) 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、10000 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、1250 ppm 群 : 223 ~ 275 (平均 : 241)、2500 ppm 群 : 428 ~ 527 (平均 : 468)、5000 ppm 群 : 835 ~ 1017 (平均 : 923)、10000 ppm 群 : 1261 ~ 1989 (平均 : 1542)、20000 ppm 群 : 1702

~2950 (平均:2152) 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、10000 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 と APPENDIX G 1, 2 に示した。

20000 ppm 群では、雌雄とも検査数が 1 例であったため、統計検定は実施しなかった。従って、20000 ppm 群の値の増減は、対照群の平均値と標準偏差及び用量 - 反応関係により判断した。

- 雄 -

被験物質投与による毒性影響は認められなかった。

- 雌 -

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び MCH の減少が 10000 ppm 以上の群に認められた。

#### - 8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 8, 9 と APPENDIX H 1, 2 に示した。

20000 ppm 群では、雌雄とも検査数が 1 例であったため、統計検定は実施しなかった。従って、20000 ppm 群の値の増減は、対照群の平均値と標準偏差及び用量 - 反応関係により判断した。

- 雄 -

尿素窒素の増加、AST、ALT、LDH 及び CK の上昇、並びにグルコースとトリグリセライドの減少が 20000 ppm 群に認められた。

- 雌 -

グルコースの減少が 2500 ppm 以上の群に、尿素窒素と無機リンの増加、LDH の上昇が 10000 ppm 以上の群に認められた。また、ナトリウムの増加、AST と CK の上昇が 10000 ppm 群に認められた。なお、総コレステロールが 2500 ppm 群と 5000 ppm 群で減少し、リン脂質が 5000 ppm 群で減少したが、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 10, 11 と APPENDIX I 1, 2 に示した。

20000 ppm 群では、雌雄とも検査数が 1 例であったため、統計検定は実施しなかった。従って、20000 ppm 群の値の増減は、対照群の平均値と標準偏差及び用量 - 反応関係により判断した。

- 雄 -

蛋白の陽性度の増加が 10000 ppm 群に認められた。なお、pH の上昇が 1250 ppm 群にみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

- 雌 -

潜血の陽性例の増加が 10000 ppm 群に認められた。

#### - 10 病理学的検査

##### - 10 - 1 剖検

剖検所見を APPENDIX J 1 ~ 4 に示した。

- 雄 -

< 死亡動物 >

20000 ppm 群 (死亡 9 匹) には、胸腺の萎縮が全匹にみられた。10000 ppm 群 (死亡 5 匹) には、胸腺の萎縮 (5 匹) と水腎症 (3 匹) がみられた。5000 ppm 群 (死亡 1 匹) には、胸腺の萎縮がみられた。

< 定期解剖動物 >

20000 ppm 群 (生存 1 匹) には、胸腺の萎縮と水腎症がみられた。10000 ppm 群 (生存 5 匹) には、胸腺の萎縮 (1 匹) と水腎症 (3 匹) がみられた。5000 ppm 以下の群には、投与に関連した変化は認められなかった。

- 雌 -

< 死亡動物 >

20000 ppm 群 (死亡 9 匹) には、胸腺の萎縮が全匹にみられた。10000 ppm 群 (死亡 2 匹) には、胸腺の萎縮 (1 匹) と水腎症 (2 匹) がみられた。

< 定期解剖動物 >

20000 ppm 群 (生存 1 匹) には、水腎症がみられた。10000 ppm 群 (生存 8 匹) には、胸腺の萎縮 (3 匹) と水腎症 (8 匹) がみられた。5000 ppm 以下の群には、投与に関連した変化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 12, 13 と APPENDIX K 1, 2, APPENDIX L 1, 2 に示した。

20000 ppm 群では、雌雄とも測定数が 1 例であったため、統計検定は実施しなかった。従って、20000 ppm 群の値の増減は、対照群の平均値と標準偏差及び用量 - 反応関係により判断した。

- 雄 -

腎臓の実重量と体重比の高値が 10000 ppm 以上の群で認められた。また、20000 ppm 群の胸腺の実重量と体重比は対照群に比べて顕著に低い値であった。

その他、脳では体重比の高値が 10000 ppm 以上の群と実重量の低値が 20000 ppm 群でみられ、副腎では体重比の高値、精巣、心臓、肺、脾臓及び肝臓では実重量の低値が 20000 ppm 群でみられたが、これらの群の解剖時体重は低く、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 -

腎臓の実重量と体重比の高値が 10000 ppm 以上の群で認められた。また、20000 ppm 群では、胸腺の実重量と体重比の高値、副腎と卵巣の実重量と体重比の低値がみられた。

その他、肺と脳では実重量の低値が 10000 ppm 以上の群でみられ、心臓と肝臓では実重量の低値が 20000 ppm 群でみられたが、これらの群の解剖時体重は低く、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。

### - 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 14～17 と APPENDIX M 1～4 に示した。

- 雄 -

<死亡動物>

[20000 ppm 群：9 匹]

骨髄では鬱血（軽度）が全匹に認められた。

胸腺の萎縮（重度）、脾臓の萎縮（中等度）及びリンパ節の萎縮（軽度 3 匹、中等度 6 匹）が全匹に認められた。

腎臓には水腎症（軽度 7 匹、中等度 2 匹）が全匹、また、炎症性ポリープ（軽度、中等度各 1 匹）が 2 匹に認められた。

[10000 ppm 群：5 匹]

骨髄では鬱血（軽度）が 2 匹に認められた。

胸腺の萎縮（重度）、脾臓の萎縮（中等度）及びリンパ節の萎縮（中等度 4 匹、重度 1 匹）が全匹に認められた。

腎臓には水腎症（中等度）と炎症性ポリープ（軽度 3 匹、中等度 2 匹）が全匹に認められた。

[5000 ppm 群：1 匹]

骨髄では鬱血（軽度）が認められた。

胸腺の萎縮（重度）、脾臓の萎縮（中等度）及びリンパ節の萎縮（中等度）が認められた。

腎臓には水腎症（軽度）が認められた。

< 定期解剖動物 >

[20000 ppm 群 : 1 匹]

胸腺の萎縮 ( 重度 ) が認められた。

腎臓には水腎症 ( 重度 ) と炎症性ポリープ ( 軽度 ) が認められた。

[10000 ppm 群 : 5 匹]

胸腺の萎縮 ( 中等度 ) が 1 匹に認められた。

腎臓には水腎症 ( 重度 ) と炎症性ポリープ ( 中等度 ) が 3 匹に認められた。また、この投与群では、対照群及び低濃度群でみられた近位尿細管上皮の空胞化の発生が消失した。

[5000 ppm 群 : 9 匹]

被験物質投与による影響は認められなかった。

[2500 ppm 群、1250 ppm 群 : 10 匹]

被験物質投与による影響は認められなかった。

- 雌 -

< 死亡動物 >

[20000 ppm 群 : 9 匹]

骨髄では鬱血 ( 軽度 ) が 8 匹に認められた。

胸腺の萎縮 ( 重度 )、リンパ節の萎縮 ( 中等度 8 匹、重度 1 匹 ) が全匹と脾臓の萎縮 ( 中等度 7 匹、重度 1 匹 ) が 8 匹に認められた。

腎臓には水腎症 ( 軽度 4 匹、中等度 3 匹 ) が 7 匹、また、炎症性ポリープ ( 軽度、中等度各 1 匹 ) が 2 匹に認められた。

[10000 ppm 群 : 2 匹]

胸腺の萎縮 ( 重度 )、脾臓の萎縮 ( 軽度、中等度各 1 匹 ) 及びリンパ節の萎縮 ( 軽度、中等度各 1 匹 ) が全匹に認められた。

腎臓には水腎症 ( 中等度、重度各 1 匹 ) が全匹と炎症性ポリープ ( 中等度 ) が 1 匹に認められた。

< 定期解剖動物 >

[20000 ppm 群 : 1 匹]

腎臓には水腎症 ( 重度 ) が認められた。

[10000 ppm 群 : 8 匹]

胸腺の萎縮 ( 中等度 ) が 3 匹、また、脾臓の萎縮 ( 軽度 ) が 1 匹に認められた。

腎臓には水腎症 ( 中等度 1 匹、重度 7 匹 ) が全匹、また、炎症性ポリープ ( 軽度 2 匹、中等度 4 匹 ) が 6 匹に認められた。

[5000 ppm 群 : 10 匹]

被験物質投与による影響は認められなかった。

[2500 ppm 群：10 匹]

被験物質投与による影響は認められなかった。

[1250 ppm 群：10 匹]

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、B6D2F1/Crlj マウスを用いた経口投与（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1250、2500、5000、10000及び20000 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、20000 ppm 群の雌雄に9匹、10000 ppm 群の雄に5匹、雌に2匹の死亡が認められた。なお、5000 ppm 群の雄1匹が第1週で死亡したが、10000 ppm 以上の投与群の死亡は4週目以降であることと、顕著な摂水量の低値がみられたことから、摂水不良によるもので、投与による影響とは考えられなかった。

一般状態の観察では、雌雄とも20000 ppm 群と10000 ppm 群で、死亡動物に立毛、円背位、糞少量等の所見が観察され、生存動物にも同様の所見が観察され、動物の状態悪化を示した。雌雄とも5000 ppm 以下の投与群では、雄5000 ppm 群の死亡例を除き、被験物質投与によると思われる一般状態の観察で異常所見は認められなかった。体重は、20000 ppm 群では、雌雄とも全投与期間を通して低値が認められ、10000 ppm 群でも4週目以降に低値が認められたが、5000 ppm 以下の投与群では雌雄とも対照群と同様な推移を示した。摂餌量は、10000 ppm 以上の群では、雌雄とも投与期間の多くの週で低値が認められた。摂水量は、20000 ppm 群と10000 ppm 群では、雌雄とも全投与期間を通して低値が認められ、雌5000 ppm 群でも投与期間の多くの週で低値が認められた。これらの摂水量の低値は、被験物質の毒性に加えて、動物の被験物質忌避による可能性も考えられた。

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雄20000 ppm 群、雌10000 ppm 以上の群に、尿検査で尿蛋白の陽性例の増加が雄10000 ppm 群、潜血の陽性例の増加が雌10000 ppm 群に、腎臓重量（実重量と体重比）の増加が雌雄10000 ppm 以上の群で認められた。病理組織学的検査でも水腎症と炎症性ポリープが雌雄20000 ppm 群と10000 ppm 群の生存、死亡例の多くの動物に認められた。なお、水腎症はマウスによくみられる腎臓障害である（文献6）が、本試験では、動物の生死に係らず被験物質投与用量に対応した増加傾向を示した。従って、水腎症増加は、2-アミノエタノール投与によるものと考察される。

血液系への影響として、雌 10000 ppm 以上の群に、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び MCH の減少がみられ、程度は僅かであるものの貧血を示した。しかし、造血器系臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。

動物の状態悪化を示唆する変化として、病理組織学的検査で胸腺の萎縮やリンパ節の萎縮が死亡動物や雌雄の 20000 ppm 群と 10000 ppm 群の生存動物に認められた。

その他、AST、ALT、LDH 等の肝臓逸脱系酵素の上昇が、雄 20000 ppm 群と雌 10000 ppm 以上の群に認められたが、肝臓には病理組織学的な所見は認められなかった。

被験物質の 13 週間飲水投与によるマウスの毒性影響は、下記のように概括される。被験物質の投与により、雌雄とも 10000 ppm 以上の投与群で死亡、体重低下、摂餌量低下がみられ、また、雄 10000 ppm 以上の投与群と雌 5000 ppm 以上の投与群で摂水量の低下がみられた。被験物質による毒性の主要標的臓器は雌雄とも腎臓であり、また、雌では血液系への影響（貧血）もみられた。

## - 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雌雄に腎臓への影響が示唆された。また、血液学的検査で雌に貧血が示された。その中で、最も低い用量まで認められた変化は、雄では 10000 ppm 群で認められた尿蛋白の陽性例の増加、腎臓重量（実重量と体重比）の増加、並びに水腎症と炎症性ポリープの発生であり、雌では 10000 ppm 群で認められた尿素窒素の増加、潜血の陽性例の増加、腎臓重量（実重量と体重比）の増加、水腎症と炎症性ポリープの発生、並びに赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び MCH の減少であった。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は、雄では腎臓への影響、雌では腎臓への影響と血液系への影響をエンドポイントとして、雌雄とも 5000 ppm (雄: 570 ~ 874 mg/kg body weight per day 平均 686 mg/kg body weight per day、雌: 835 ~ 1017 mg/kg body weight per day 平均 923 mg/kg body weight per day) であると考えられた。

## - 3 他の文献との比較

マウスに対する 2-アミノエタノールの影響について記載した報告はなかった。

## - 4 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果、被験物質の毒性によると考えられる死亡は 10000 ppm 以上の投与濃度群にみられたが、5000 ppm 以下の投与群では認められなかった。従って、死亡がみられる投与濃度は、10000 ppm と 5000 ppm の間にあると考えられた。5000 ppm 群では被験物質の投与による毒性影響はみられなかったが、雌雄とも 10%強の摂水量減少がみられた。

本物質の標的臓器は腎臓であることから、5000 ppm を超える投与濃度では、顕著な摂水量減少、体重減少、及び毒性発現により長期試験の不成立が危惧された。

従って、がん原性試験の投与濃度は、5000 ppm を最高濃度とし、以下 2000 及び 800 ppm (公比 2.5) 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マウス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. Maronport RR. ed. 1999. Pathology of the mouse. Cache River Press. Vienna. IL