

最終報告書

N-（アミノエチル）エタノールアミンのラットを用いた
経口投与による28日間反復投与毒性試験および2週間回復試験

株式会社ボツリサーチセンター

目 次

要 約	1
緒 言	3
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	4
1) 被験物質	4
2) 被験液の調製および保存方法	4
3) 被験液の安定性	4
4) 被験液の濃度確認	5
2. 試験動物	5
3. 飼育条件	5
4. 投与量、群構成および動物数	6
5. 個体識別およびケージへの表示	6
6. 投与方法および投与期間	6
7. 検査方法	7
1) 一般状態の観察	7
2) 体重測定	7
3) 摂餌量測定	7
4) 尿検査	7
5) 血液学的検査	8
6) 血液生化学的検査	10
7) 病理学的検査	11
(1) 剖検および器官重量測定	11
(2) 病理組織学的検査	11
8. 統計処理	12

	頁
試験結果	
1. 死亡動物および一般状態	1 3
1) 死亡動物	1 3
2) 生存動物	1 3
2. 体重	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
3. 摂餌量	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
4. 尿検査	1 4
1) 投与第4週検査	1 4
2) 回復第2週検査	1 4
5. 血液学の検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 4
2) 回復終了時検査	1 4
6. 血液生化学の検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 4
2) 回復終了時検査	1 4
7. 剖検所見	1 5
1) 死亡例	1 5
2) 投与終了時剖検例	1 5
3) 回復終了時剖検例	1 5
8. 器官重量	1 5
1) 投与終了時剖検例	1 5
2) 回復終了時剖検例	1 5
9. 病理組織学の検査	1 5
1) 死亡例	1 6
2) 投与終了時剖検例	1 6
3) 回復終了時剖検例	1 7

	頁
考 察	18
文 献	20

Figures and Tables

Fig. 1	Body weight
Fig. 2	Food consumption
Table 1-1~1-3	Clinical signs
Table 2-1、2-2	Body weight
Table 3-1、3-2	Food consumption
Table 4-1~4-8	Urinalysis
Table 5-1~5-4	Hematological findings
Table 6-1~6-4	Blood chemical findings
Table 7-1、7-2	Gross pathological findings
Table 8-1~8-8	Absolute and relative organ weights
Table 9-1~9-4	Histopathological findings

要 約

C₁₁:CD(SD)系雌雄ラットを用いて、N-(アミノエチル)エタノールアミンの反復投与による毒性ならびにその回復性を検討した。投与量は、0(注射用水:対照群)、60、250および1000mg/kg/dayとし、28日間強制経口投与した。1群の動物数は、対照群、250および1000mg/kg投与群で雌雄各12匹、60mg/kg投与群で雌雄各6匹とし、このうち、対照群、250および1000mg/kgの雌雄各6匹については、28日間投与後2週間休薬させた。

1. 試験期間を通じて、被験物質投与に起因する死亡および一般状態の変化はみられなかった。
2. 体重では被験物質投与に起因する変化はみられなかった。摂餌量では、投与開始初期に一時的な減少が250mg/kg投与群の雄および1000mg/kg投与群の雌雄にみられた。
3. 尿検査では、尿蛋白の増加が250mg/kg投与群の雌および1000mg/kg投与群の雌雄に、尿比重の上昇が250および1000mg/kg投与群の雌に、尿量の減少が1000mg/kg投与群の雌にみられた。
4. 血液学的検査では、ヘモグロビン量の減少が1000mg/kg投与群の雌雄にみられた。
5. 血液生化学的検査では、GOT活性の上昇が250および1000mg/kg投与群の雄に、総コレステロールの減少が1000mg/kg投与群の雌に、塩素の減少が1000mg/kg投与群の雄にみられた。
6. 病理学的検査では、腎臓で重量の増加が1000mg/kg投与群の雌雄にみられ、組織学的には、皮髄境界部における近位尿細管の腫大と同部位での両染色小体の沈着が250mg/kg投与群の雄および1000mg/kg投与群の雌雄にみられた。また、胃の組織学的検査において、境界縁における粘膜の肥厚が250および1000mg/kg投与群の雌雄にみられた。他に、副腎で相対重量の減少が1000mg/kg投与群の雄にみられたが、組織学的異常は認められなかった。

7. 14日間の休薬により、ほとんどの変化は消失した。一方、胃境界縁粘膜の肥厚が1000mg/kg投与群の雌雄にみられたがその頻度および程度は投与終了時と比べ減じていた。また、腎臓では皮髄境界部における近位尿細管の好塩基性化が250mg/kg以上の投与群の雄に認められたが、再生像と考えられた。従って、いずれの変化も可逆性のものと考えられた。

これらの結果から、本試験におけるN-(アミノエチル)エタノールアミンの無影響量は60mg/kg/dayと推定された。

緒 言

N-（アミノエチル）エタノールアミンは、アルキレンアミンの一種であり、アルキレンアミンは石油、鉱石あるいは金属の加工や、接着剤、農薬、アスファルト添加剤、キレート剤、艶出し剤、コーティング剤、腐食防止剤あるいは潤滑剤の製造などに広く使用されている¹⁾。N-（アミノエチル）エタノールアミンの変異原性に関しては、サルモネラ菌、チャイニーズハムスター由来のCHO細胞を用いた系ならびに不定期DNA合成試験および小核試験¹⁾ならびにショウジョウバエを用いた変異原性試験²⁾においていずれも陰性であることが確認されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、N-（アミノエチル）エタノールアミンをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について（昭和63年11月18日；環保業第39号環境庁企画調整局長、薬発第229号厚生省薬務局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長連名基準）」に定める「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」および「新規化学物質に係る試験の方法について（昭和61年12月5日；環保業第700号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、61基局第1014号通商産業省基礎産業局長連名通知）」（以下「化審法ガイドライン」という）に準拠して実施した。

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

1) 被験物質

被験物質N-(アミノエチル)エタノールアミンは以下の情報とともに、
より提供された。

製 造 者 :

被験物質名 : N-(アミノエチル)エタノールアミン (CAS No. 111-41-1)

構造式または示性式 : $\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-C}_2\text{H}_4\text{OH}$

ロット番号 :

純 度 : 99.9%

性 状 : 常温で液体、水およびメタノールと極めて良く混和する。

分 子 量 : 104.16

比 重 : 1.0304

融 点 : -38°C

沸 点 : 243.7°C

安 定 性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中は安定であったことが確認された。

保 存 方 法 : 窒素置換し、室温・暗所保存

なお、提供された被験物質のうち、約5gを保管試料として御殿場研究所の被験物質保管室に保管し、その他の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が5ml/kg体重となるよう、注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号：4184）に溶解して高用量群の投与液（20%（%））を調製した。中用量群以下の投与液は、20%液を注射用水で段階的に希釈して調製した。被験液の調製は最大1週間分を一括して行い、1日分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、窒素置換した上で、冷蔵庫（約4℃）に保存した。

3) 被験液の安定性

0.1~20%（%）液は、室温で1日間および冷蔵（約4℃）・暗所（褐色ガラス瓶）・窒素置換で8日間まで安定である（添付資料 1）。

4) 被験液の濃度確認

投与開始前および投与終了週の2回、投与に使用した各濃度液について、株式会社ボゾリサーチセンターで測定した結果、表示値に対する割合は93～99%の範囲内であり、いずれも適正濃度であることが確認された（添付資料 2、3）。

2. 試験動物

Crl: CD (SD) 系 SPF ラット（日本チャールス・リバー株式会社）の雌雄各60匹^{※1}を5週齢で購入し、当所で約1週間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常を認めなかった雌雄各42匹を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で191～219g（平均値：203.8g）、雌で154～183g（平均値：166.6g）であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日（雌雄とも投与開始の4日前）の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重がほぼ均等となるよう、コンピュータを用いてブロック配置法および無作為抽出法の組合せ（ブロック配置法に必要な群を構成し、試験群および群内の個体番号を無作為に割り当てた）により各群に割り付けた。

群分け後の余剰動物は、投与開始日の翌日に安楽死させた。

※1：試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各60匹であったが、実際には雌雄各62匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、換気回数1時間当たり11～13回、照明1日12時間（午前7時～午後7時）の飼育室（601号室）で、金属製網ケージ（W190×D350×H170mm：リードエンジニアリング株式会社）に1匹ずつ収容し、固型飼料（放射線滅菌CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水）を自由に摂取させ飼育した。なお、飼料中の汚染物質等に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年4回）に依頼し、得られたデータを入手してそれぞれ異常のないことを確認して保管した。

4. 投与量、群構成および動物数

投与量は、2週間投与による予備試験³⁾の成績を参考にして設定した。すなわち、N-(アミノエチル)エタノールアミンの15、60、250および1000mg/kgを雌雄のラットに2週間反復経口投与した結果、1000mg/kg投与群でヘモグロビン量の減少が雄に、腎臓重量の増加が雌にみられ、250mg/kg以下の投与群では変化は認められなかった。これらの成績から、本試験の最高投与量を1000mg/kgとし、以下公比約4で減じて250および60mg/kgの3用量を設定した。これに对照群を加え、計4群を使用した。28日間投与後に剖検する群(主群)に雌雄各6匹を用い、さらに、对照群、中用量群および高用量群では28日間投与後2週間休薬した後に剖検する群(回復群)に雌雄各6匹を用いた。次に群構成表を示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液 濃度 (%)	性	主 群		回 復 群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照 群	0	0	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
			雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	60	1.2	雄	6	2001~2006	-	-
			雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	250	5	雄	6	3001~3006	6	3007~3012
			雌	6	3101~3106	6	3107~3112
高用量群	1000	20	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
			雌	6	4101~4106	6	4107~4112

5. 個体識別およびケージへの表示

個体識別は、入荷時に小動物用耳標をつけて行った。また、飼育ケージには、投与量ごとに色分けしたケージラベルに試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号および剖検日を明記し、表示した。

6. 投与方法および投与期間

「化審法ガイドライン」に準じて経口投与を選択した。被験液は、0.5ml/100g体重の投与容量で、1日1回(午前8時~午後3時の間)、週7日、金属製胃ゾンデを用いて28日間(計29回)強制経口投与した。对照群には溶媒(注射用水)を同様に投与した。

投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、回復期間は2週間とし、この間休養させた。

7. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後および投与2時間後（ただし、休日は投与前と投与直後の2回）、回復期間中は毎日1回（午前中）、症状の有無、行動異常の有無を観察した。死亡動物は、発見後すみやかに剖検した。

なお、以下、投与開始日を投与1日、投与1～7日を投与第1週と起算した。

2) 体重測定

投与開始日の投与前に1回測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回、当日の投与前（午前中）に測定した。回復期間中は回復1日（投与期間終了の翌日）および3日に測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回測定した。また、相対器官重量算出のため、投与終了時および回復終了時の剖検日にも絶食後の体重を測定した。

3) 摂餌量測定

投与開始日の投与前に1回、前日からの1日量を測定した。その後の投与期間中は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を当日の投与前に測定し、1匹1日量を算出した。回復期間中は、回復1日から3日までの累積摂取量を測定し、その後は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を測定して、1匹1日量を算出した。なお、測定は午前中に行った。

4) 尿検査

投与第4週および回復第2週に行った。

投与第4週（投与23日～25日の間）は、検査当日の投与後に主群の全生存動物について、回復第2週（回復8日～11日の間）は回復群の全生存動物について、個別に代謝ケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は次の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて尿比重および尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量および20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、代謝ケージに収容した状態で、前日からの1日の摂取量を給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
蛋白質	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
ケトン体	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
ブドウ糖	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
潜血	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
ビリルビン	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
ウロビリノーゲン	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量(24時間量)	容量測定
比重	屈折法 ^{b)}
摂水量(24時間量)	重量法

使用測定機器

- a) : mini AUTION ANALYZER
MA-4210 (株式会社京都第一科学)
- b) : アタゴ屈折計 (株式会社アタゴ)

5) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日の屠殺時に、前日から一夜(約16時間)絶食させた全生存動物を、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から抗凝固剤(EDTA-2K)を加えた採血ビン(SB-41:東亜医用電子株式会社)に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間については、3.8%クエン酸ナトリウムを加えた容器に採取した血液を遠心分離(3000rpm、10分間)し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
赤血球数(RBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$\times 10^4/\text{mm}^3$
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 ^{c)}	g/dl

測定項目	測定方法	単位
ヘマトクリット値 (Ht)	$\frac{\text{平均赤血球容積}(\mu^3) \times \text{赤血球数}(10^4/\text{mm}^3)^{c)}}{10^3}$	%
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	μ^3
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{\text{ヘモグロビン量}(g/dl) \times 10^{c)}}{\text{赤血球数}(10^4/\text{mm}^3)}$	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{\text{ヘモグロビン量}(g/dl) \times 10^{2c)}}{\text{ヘマトクリット値}(\%)}$	%
網赤血球率 (Reticulocyte)	Brecher法	%
血小板数 (Platelet)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$\times 10^4/\text{mm}^3$
白血球数 (WBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$\times 10^2/\text{mm}^3$
白血球百分率	May-Giemsa 鏡検法	%
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{d)}	sec.
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{d)}	sec.

使用測定機器

- c) : コールター全自動8項目血球アナライザー T890
(株式会社 日科機)
- d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100
(Instrumentation Laboratory)

6) 血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を30分～1時間室温で放置した後、遠心分離(3000rpm、10分間)し、得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、GOT、GPT、LDH、 γ -GTPおよびChEについてはヘパリンを加えた容器に採取後、遠心分離(3000rpm、10分間)し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
GOT	UV-rate法 ^{e)}	IU/ ℓ
GPT	UV-rate法 ^{e)}	IU/ ℓ
LDH	UV-rate法 ^{e)}	IU/ ℓ
γ -GTP	γ -Glu-DBMA-rate法 ^{e)}	IU/ ℓ
ChE	DTNB法 ^{e)}	IU/ ℓ
ALP	Bessey-Lowry法 ^{e)}	IU/ ℓ
総コレステロール (T. cho)		
	CEH-COD-POD法 ^{e)}	mg/dl
トリグリセライド (TG)	GK-GPO-POD法 ^{e)}	mg/dl
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD法 ^{e)}	mg/dl
総ビリルビン (T. bilirubin)		
	アゾビリルビン法 ^{e)}	mg/dl
血糖 (Glucose)	Hexokinase-G6PD法 ^{e)}	mg/dl
尿素窒素 (BUN)	Urease-GLDH法 ^{e)}	mg/dl
クレアチニン (Creatinine)	Jaffe法 ^{e)}	mg/dl
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/ ℓ
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/ ℓ
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/ ℓ
カルシウム (Ca)	OCPC法 ^{e)}	mg/dl
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dl
総蛋白質 (TP)	Biuret法 ^{e)}	g/dl
アルブミン (Albumin)	BCG法 ^{e)}	g/dl
A/G比 (A/G)	総蛋白質およびアルブミンから算出	

使用測定機器

- e) : 自動分析装置 Monarch (Instrumentation Laboratory)

7) 病理学的検査

(1) 剖検および器官重量測定

全生存動物について、採血後放血致死させ、外表異常の有無を観察した後、頭部、胸部および腹部を含む全身の器官・組織について、肉眼的に異常の有無を観察した。続いて、以下に示す器官について摘出後、器官重量（絶対重量）を測定した。また、絶食後の体重および絶対重量から体重100g当たりの相対重量を算出した。なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。死亡動物は、発見後すみやかに剖検した。なお、死亡動物についても器官重量を測定したが、参考データにとどめ帳表には記載しなかった。

脳、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

(2) 病理組織学的検査

全動物について以下に示す全器官・組織を採取し、リン酸緩衝液（1/15M、pH 7.1～7.4）で調製した10%ホルマリン液（但し、眼球およびハーダー腺は3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液）で固定後保存した。また、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋し、このうち、主群では対照群と高用量群のこれらの器官・組織について、中および低用量群は被験物質投与によると考えられる変化のみられた胃と腎臓について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を施して鏡検した。なお、H・E染色上、腎臓で近位尿細管に両染色性小体の沈着がみられたため、これを同定する目的で高用量群の少数例について鉄、PASおよびシュモール染色を実施した。回復群では、主群の検査で被験物質による変化が疑われた胃と腎臓について、まず対照群と高用量群の動物を検査した結果、被験物質投与による変化が疑われたため、中用量群についても鏡検した。また、死亡動物および肉眼的異常部位については用量に関係なく鏡検した。さらに、正常および異常所見の代表例について写真を撮影した。

脳、脊髄、坐骨神経、胸大動脈、心臓、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺（顎下腺・舌下腺）、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、

腔、乳腺、皮膚、眼球、ハーパー腺、骨及び骨髓（胸骨・大腿骨）、大腿筋、肉
眼的異常部位

8. 統計処理

各検査項目のうち数値化した成績について、まず Bartlett 法により各群の分散の均一性の検定を行った。その結果、分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行い、群間に有意差が認められたならば、各群の例数が等しいときには Dunnnett 法を、各群の例数が異なるときには Scheffé 法を用いて、対照群と各投与群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意であれば対照群と各投与群との平均順位の差について、Dunnnett 型（各群の例数が等しいとき）、または、Scheffé 型（各群の例数が異なるとき）を用いて、対照群と各投与群との平均順位の差の検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1 % とした⁴⁾。

試験結果

1. 死亡動物および一般状態

成績をTable 1-1~1-3、Appendix 1~11に示した。

1) 死亡動物

1000mg/kg投与群の雌1例(No. 4111)が、投与14日の投与2時間後に死亡した。生存中の一般状態に異常は認められなかったが、剖検で食道の穿孔および胸水の貯留がみられたことから、誤投与による死亡と判断した。

2) 生存動物

投与期間および回復期間を通じて、被験物質投与による変化はみられなかった。なお、1000mg/kg投与群の雌1例(No. 4104)で、頸部の表皮剥離が投与11日以降投与終了剖検時までみられたが、偶発所見であった。

2. 体重

成績をFig. 1、Table 2-1、2-2、Appendix 12~18に示した。

1) 投与期間

雌雄ともに、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。

2) 回復期間

雌雄ともに、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。

3. 摂餌量

成績をFig. 2、Table 3-1、3-2、Appendix 19~25に示した。

1) 投与期間

雄では、250および1000mg/kg投与群で、投与4日に対照群を有意に下回った。しかし、その後は対照群と同様に推移した。

雌では、1000mg/kg投与群で、投与4日に対照群を有意に下回った。しかし、その後は対照群と同様に推移した。

2) 回復期間

雌雄ともに、各投与群の摂餌量は対照群と同様に推移した。

4. 尿検査

成績をTable 4-1~4-8、Appendix 26~46に示した。

1) 投与第4週検査

雄では、1000mg/kg投与群に尿蛋白の増加傾向がみられた。

雌では、250mg/kg以上の投与群に尿蛋白および尿沈渣中のリン酸塩の増加傾向がみられた。また、尿比重の有意な上昇が250mg/kg以上の投与群に、尿量の有意な減少が1000mg/kg投与群にみられた。

2) 回復第2週検査

雌雄ともに対照群との間に明らかな差は認められなかった。

5. 血液学的検査

成績をTable 5-1~5-4、Appendix 47~60に示した。

1) 投与終了時検査

雌雄ともに、1000mg/kg投与群でヘモグロビン量の有意な減少がみられた。

2) 回復終了時検査

雄では、250mg/kg以上の投与群で赤血球数の有意な増加が、1000mg/kg投与群で血小板数および白血球数の有意な増加がみられた。

雌では、各投与群ともに対照群との間に有意差はみられなかった。

6. 血液生化学的検査

成績をTable 6-1~6-4、Appendix 61~74に示した。

1) 投与終了時検査

雄では、250mg/kg以上の投与群でGOT活性の有意な上昇が、1000mg/kg投与群で塩素の有意な低下がみられた。他に、60mg/kg投与群でGPT活性の有意な減少、250mg/kg投与群で総コレステロールおよびリン脂質の有意な減少がみられたが、いずれも用量に関連した変化ではなかった。

雌では、1000mg/kgで総コレステロールの有意な減少がみられた。他に、60および250mg/kg投与群でカルシウムの有意な減少がみられたが、用量に関連した変化ではなかった。

2) 回復終了時検査

雄の各投与群では、対照群との間に差はなかった。

雌では、1000mg/kg投与群で血糖値の有意な減少がみられた。

7. 剖検所見

成績をTable 7-1、7-2、Appendix 75～88に示した。

1) 死亡例

投与期間中に死亡した1000mg/kg投与群の雌1例(No. 4111)では、食道の穿孔と胸水(血液様、約 1.5ml)がみられたほか、肝臓に横隔膜ヘルニアがみられた。

2) 投与終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

なお、心臓の白色点が250mg/kg投与群の雄1例(No. 3002)に、頸部の表皮剥離が1000mg/kg投与群の雌1例(No. 4104)にみられたが、いずれも偶発所見と判断した。

3) 回復終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

なお、腺胃の暗赤色点が対照群と250mg/kg投与群の雌各1例(No. 1109、3107)にみられたが、偶発所見と判断した。

8. 器官重量

成績をTable 8-1～8-8、Appendix 89～116に示した。なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。

1) 投与終了時剖検例

腎臓で、絶対および相対重量の有意な増加が1000mg/kgの雄に、相対重量の有意な増加が1000mg/kgの雌にみられた。また、副腎で、相対重量の有意な減少が1000mg/kg投与群の雄にみられた。

2) 回復終了時剖検例

脾臓で、相対重量の有意な増加が1000mg/kg投与群の雄にみられた。

9. 病理組織学的検査

成績をTable 9-1～9-4、Appendix 117～121に、また代表例の写真をPhoto. 1～14に示した。

1) 死亡例

誤投与により死亡した1000mg/kg投与群の雌1例(No. 4111)では、胃境界縁粘膜の軽度な肥厚が同用量群の他の投与終了時剖検例と同様にみられたほか、心臓で限局性の出血、肺で水腫と限局性出血、肝臓でヘルニア結節がみられた。

2) 投与終了時剖検例

被験物質投与によると考えられる変化が胃と腎臓にみられた。

胃：境界縁粘膜のごく軽度から軽度な肥厚(Photo. 2、3)が250mg/kg投与群の雄3例と雌1例、1000mg/kg投与群の雌雄全例にみられた。本所見は、厚みを増した重層扁平上皮層の大きなうねりとして認められ、上皮の変性・壊死あるいは炎症反応を伴うものではなかった。60mg/kg投与群では異常は認められなかった。

腎臓：皮髄境界部における近位尿細管のごく軽度から軽度な腫大(Photo. 7～10)が250mg/kg投与群の雄3例、1000mg/kg投与群の雄6例全例と雌2例に、同部位における近位尿細管への両染色小体のごく軽度から軽度な沈着(Photo. 7～10)が250mg/kg投与群の雄1例、1000mg/kg投与群の雌雄各3例にみられた。H・E染色上両染色小体として認められた物質の同定を行う目的で、一部の例について鉄、PASおよびシュモール染色を実施したが、いずれも陰性であり、その内容については明らかでなかった。他に、限局性の好塩基性近位尿細管(対照群の雌1例、60mg/kg投与群の雌雄各1例、250mg/kg投与群の雄2例と雌1例)がみられたが、出現状況とその病理学的性状から偶発所見と判断した。

上記以外の器官・組織では、以下の変化がみられたが、出現状況とその病理学的性状からいずれも偶発所見と判断した。

心臓：限局性心筋炎(肉眼的に白色点を示した250mg/kg投与群の雄1例)。

盲腸：粘膜の細胞浸潤(対照群の雄1例、1000mg/kg投与群の雄2例と雌1例)。

直腸：粘膜の細胞浸潤(1000mg/kg投与群の雌1例)。

肝臓：微小肉芽腫(対照群の雄1例、1000mg/kg投与群の雌1例)。

脾臓：髓外造血の亢進(1000mg/kg投与群の雌1例)。

膀胱：移行上皮の単純性過形成(対照群の雄1例)。

前立腺：炎症(対照群の1例)。

大腿骨：造血亢進(1000mg/kg投与群の雌1例)。

その他の肉眼的異常部位：肉眼的に表皮剥離を示した1000mg/kg投与群の雌1例（No. 4104）の頸部皮膚では、潰瘍がみられた。

投与終了時剖検例で検索したその他の器官・組織、すなわち、脳、脊髄、坐骨神経、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸、脾臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、眼球および胸骨（骨および骨髄）には異常所見は認められなかった。

3) 回復終了時剖検例

胃：境界縁粘膜のごく軽度な肥厚（Photo. 4）が1000mg/kg投与群の雄1例と雌2例にみられた。他に、腺胃の糜爛（肉眼的に腺胃の暗赤色点を示した対照群および250mg/kg投与群の雌で各1例）がみられた。

腎臓：皮髄境界部における近位尿細管のごく軽度な好塩基性化（Photo. 11～14）が250mg/kg投与群の雄2例と1000mg/kg投与群の雄5例にみられた。他に、限局性の好塩基性近位尿細管（対照群の雄1例、250mg/kg投与群の雌1例、1000mg/kg投与群の雄1例）がみられた。

考 察

Crl: CD (SD) 系雌雄ラットに、N- (アミノエチル) エタノールアミンを 0 (注射用水)、60、250および1000mg/kg/day の投与量で28日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、250および1000mg/kg投与群についてはその後2週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

投与期間中、1000mg/kg投与群の雌1例が誤投与により死亡した以外死亡はみられず、また、一般状態および体重にも被験物質投与による変化は認められなかった。

摂餌量では、250mg/kg以上の投与群で投与開始4日に減少がみられたが、一時的な変化で、また、これらの群の体重にも影響がなかったことから、極めて軽度な変化であった。

尿検査では、250mg/kg以上の投与群に尿蛋白の増加と比重の上昇がみられ、さらに、1000mg/kg投与群では尿量も減少した。腎臓の病理組織学的検査結果では、250mg/kg以上の投与群の皮髄境界部の近位尿細管に腫大と両染色小体の沈着が認められた。また、1000mg/kg投与群では腎重量も増していた。これらのことから、上述の尿所見は、本被験物質の腎臓に対する影響と考えられる。他に、沈渣の観察において、250mg/kg以上の投与群の雌でリン酸塩がやや多くみられたが、臨床的意義のない変化であった。

血液学的検査では、1000mg/kg投与群でヘモグロビン量の減少がみられたが、赤血球数、ヘマトクリット値および赤血球恒数に著変はなく、赤血球に対する影響は軽微なものと考えられた。

血液生化学的検査では、250mg/kg以上の投与群でGOT活性の上昇、さらに、1000mg/kg投与群では総コレステロールと塩素の減少がみられたが、肝臓では、重量、肉眼観察および病理組織学的検査においても明らかな変化は認められなかった。

病理学的検査では、既に述べた如く、腎臓に変化がみられたが、病変は皮髄境界部の近位尿細管に局限しており、同部位に対する標的性が示唆された。休薬後の腎臓では、皮髄境界部の近位尿細管の腫大や両染色小体の沈着は認められず、代って好塩基性を示す尿細管がみられた。本所見は、被験物質によって誘発された障害からの修復過程を示す再生像と推定され、変化の可逆性が示唆された。また、250mg/kg以上の投与群の胃では、境界縁粘膜の肥厚が観察された。しかし、この変化は境界縁に局限した変化で、本領域と同様に重層扁平上皮を有する他の前胃領域、あるいは固有胃腺を有する腺胃には変化は認められなかった。休薬後にも本所見は1000mg/kg投与群に認められたが、その頻度は投与期間

終了時より明らかに減じており、可逆性の変化であることが示唆された。なお、副腎重量の減少が1000mg/kg投与群の雄にのみみられたが、組織学的な変化は認められなかった。

休薬期間終了後には、被験物質投与に関連すると考えられる変化のうち、上述の腎臓と胃を除く所見は認められず、本被験物質投与によってもたらされた変化はいずれも可逆性のものと判断された。

以上の如く、N-(アミノエチル)エタノールアミンをラットに28日間反復経口投与した結果、250mg/kg以上の投与群で主として腎臓と胃に変化がみられ、一方、60mg/kg投与群では変化は認められなかった。これらの結果から、本試験におけるN-(アミノエチル)エタノールアミンの無影響量は60mg/kg/dayと推定された。

文 献

1) H. Leung (1994) .

Evaluation of the genotoxic potential of alkileneamines.

Mutation Res. 320 : 31-43.

2) P. Foureman, J. M. Mason, R. Valencia, and S. Zimmering (1994) .

Chemical mutagenesis testing in Drosophila. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program.

Environ. Mol. Mutagen., 23 : 51-63.

3)

N-（アミノエチル）エタノールアミンのラットを用いた経口投与による14日間
反復投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター 試験番号：B-
2811, 1995年2月）

4) S. C. Gad and C. S. Weil (1989) .

Chapter 15. Statistics for toxicologists. In "Principles and Methods of Toxicology" 2nd Edition, edited by A. Wallace Hayes, Raven Press, Ltd., New York, pp. 435-483.

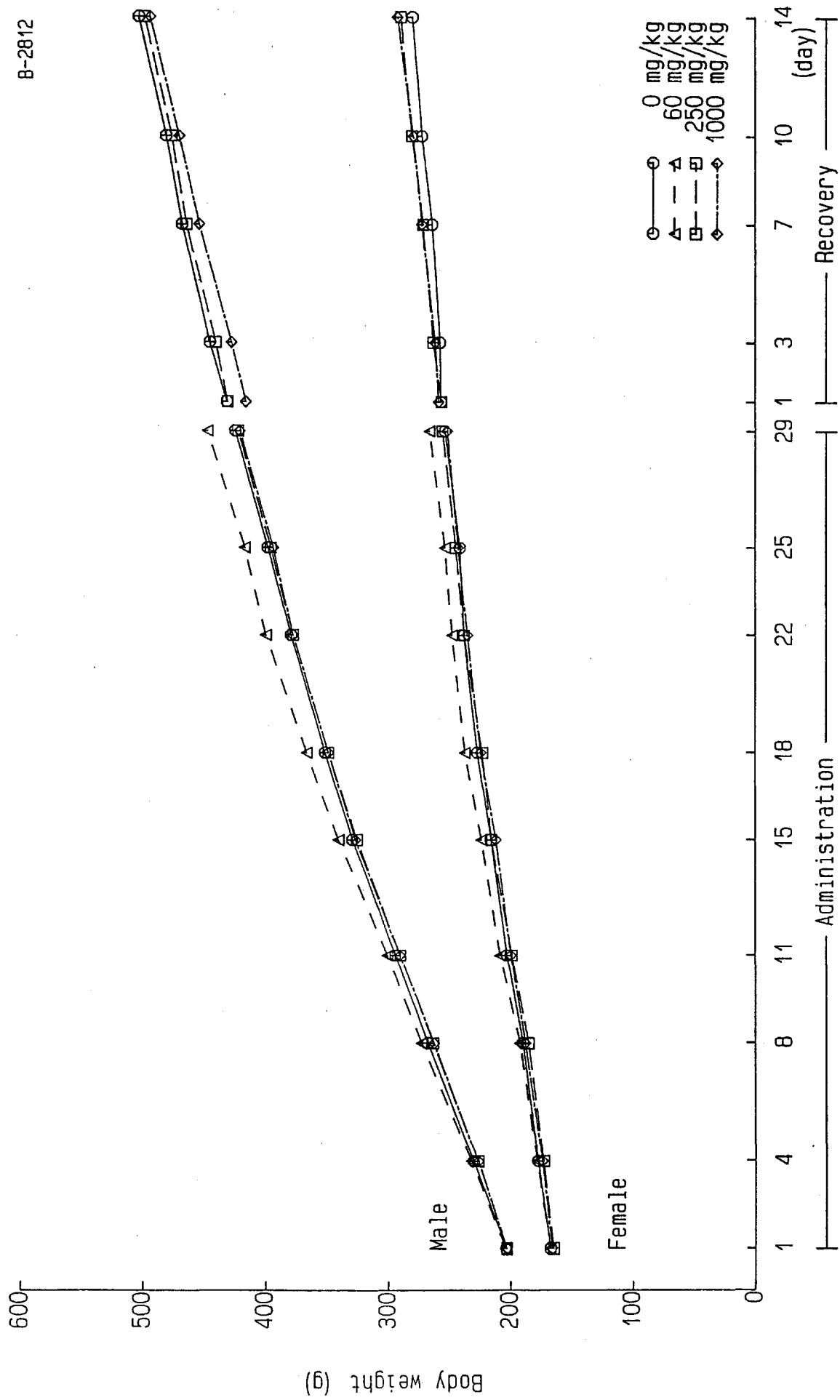


Fig.1 Body weight of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

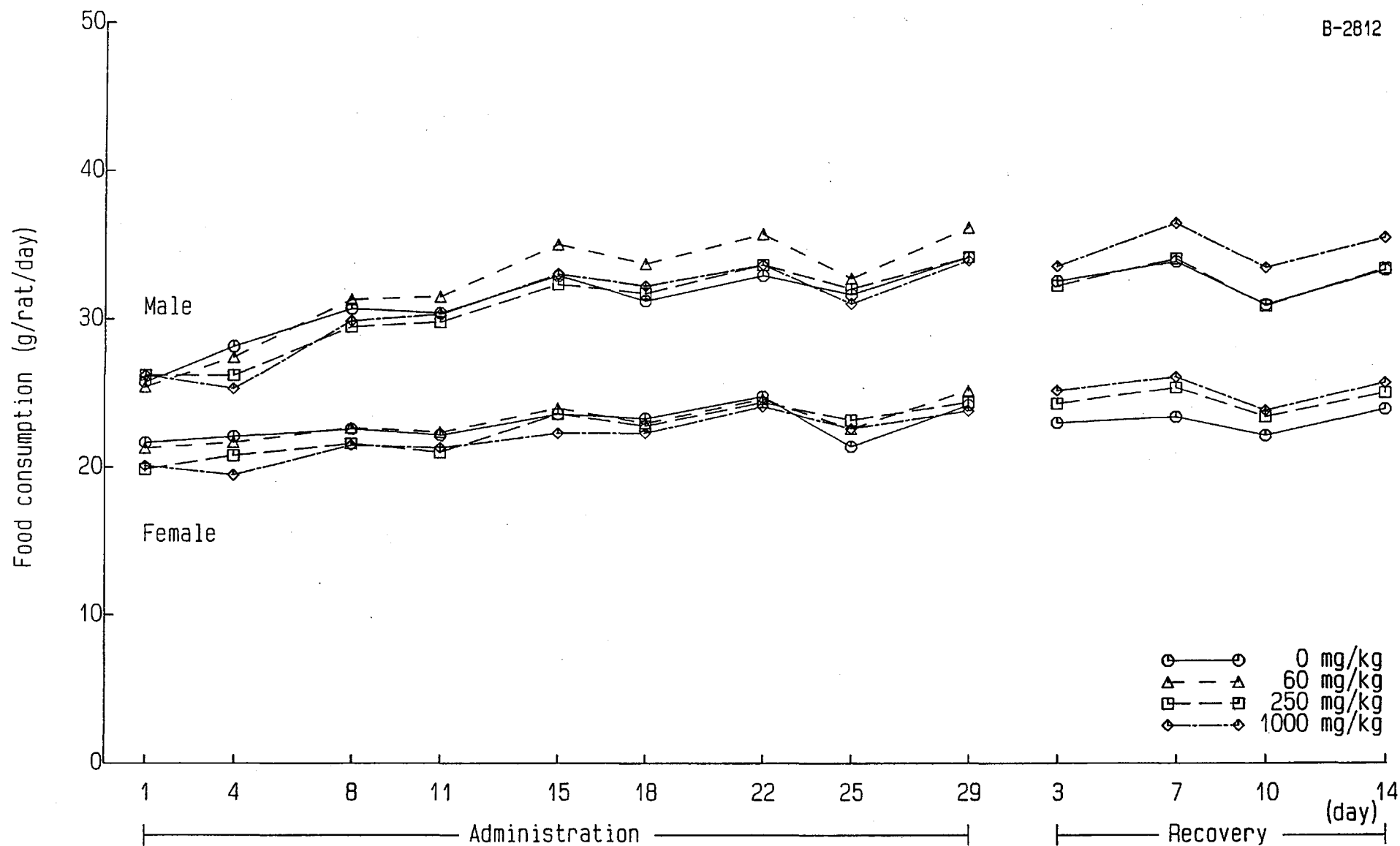


Fig.2 Food consumption of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Table 1-1

Clinical signs of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	Symptoms	Day of administration													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Female	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	10
		Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}

a) : Died of intubation error.

Table 1-2

Clinical signs of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

[illegible]

Table 1-3

Clinical signs of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

[illegible]

Table 2-1 Body weight of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-29	
			1	4	8	11	15	18	22	25		29
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	204	230	267	294	329	351	378	397	423	220
		S.D.	8	11	13	16	19	21	24	25	27	23
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	205	232	273	300	340	366	399	416	446	242
		S.D.	7	9	14	14	19	23	28	25	30	27
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	203	226	263	290	325	348	377	395	421	218
		S.D.	8	8	11	12	17	22	24	28	29	25
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	204	226	262	290	327	348	377	393	420	216
		S.D.	8	9	13	14	15	18	16	17	19	16
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	168	178	190	203	216	226	237	240	253	85
		S.D.	5	7	10	11	12	14	16	17	19	17
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	168	178	192	208	223	236	247	253	266	98
		S.D.	8	14	17	17	20	25	23	30	30	23
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	165	173	185	199	215	222	237	244	255	90
		S.D.	6	7	6	7	7	7	7	9	10	10
	1000	No.	12	12	12	12	11 ^{a)}	11	11	11	11	11
		Mean	166	174	188	199	212	224	234	241	251	85
		S.D.	7	8	9	12	12	15	16	14	14	10

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

a) : One female died of intubation error on day 14 of administration.

Table 2-2

Body weight of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	430	444	466	479	500	70
		S.D.	38	40	36	38	42	14
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	429	439	463	475	496	66
		S.D.	35	36	36	36	39	8
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	415	426	453	469	491	77
		S.D.	18	16	21	22	25	8
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	256	257	263	271	279	23
		S.D.	24	27	30	30	29	10
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	255	262	270	279	288	33
		S.D.	9	8	8	6	7	10
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	258	261	271	278	291	33
		S.D.	19	18	25	25	26	10

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-1 Food consumption of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	8	11	15	18	22	25	29
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	25.8	28.2	30.7	30.4	32.9	31.2	32.9	31.6	34.1
		S.D.	2.0	1.4	1.9	1.7	2.0	2.0	2.2	2.8	2.2
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	25.5	27.5	31.3	31.5	35.0	33.7	35.7	32.7	36.1
		S.D.	2.2	2.3	3.4	2.0	2.9	3.2	3.5	2.0	2.9
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	26.3	26.3*	29.5	29.8	32.3	31.8	33.6	32.0	34.1
		S.D.	1.8	1.9	2.3	2.1	2.9	3.5	3.1	2.6	2.9
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	26.3	25.4**	29.9	30.3	33.0	32.2	33.6	31.0	33.9
		S.D.	2.0	1.6	1.9	1.4	2.1	2.9	2.8	1.8	2.9
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21.7	22.1	22.6	22.2	23.6	23.3	24.8	21.4	24.2
		S.D.	2.0	1.5	2.1	1.9	2.2	3.3	3.4	4.4	5.2
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	21.3	21.7	22.7	22.4	24.0	23.0	24.6	22.6	25.2
		S.D.	2.5	3.6	3.3	3.4	3.9	4.2	4.9	5.1	4.5
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	19.9	20.8	21.6	21.0	23.6	22.8	24.4	23.2	24.4
		S.D.	1.8	2.0	1.3	1.6	1.7	2.3	2.0	2.6	2.4
	1000	No.	12	12	12	12	11 ^{a)}	11	11	11	11
		Mean	20.1	19.5*	21.5	21.3	22.3	22.3	24.1	22.6	23.8
		S.D.	2.9	2.0	1.7	1.9	2.2	2.2	2.4	2.1	2.5

Unit : g/rat/day

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

a) : One female died of intubation error on day 14 of administration.

Table 3-2

Food consumption of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	32.5	33.8	30.9	33.2
		S.D.	2.3	2.0	2.7	2.7
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	32.2	34.0	30.8	33.3
		S.D.	2.9	3.7	3.2	3.8
	1000	No.	6	6	6	6
		Mean	33.5	36.4	33.4	35.4
		S.D.	1.7	2.3	2.8	2.6
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	23.0	23.4	22.1	23.9
		S.D.	3.7	2.8	1.9	2.0
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	24.3	25.4	23.4	25.0
		S.D.	2.7	1.9	1.4	2.5
	1000	No.	5	5	5	5
		Mean	25.2	26.1	23.8	25.7
		S.D.	1.9	2.9	2.0	2.3

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-1

Urinalysis of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	1	1	0	4	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	0	0	1	2	3	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	0	4	2	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	2	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Table 4-2

Urinalysis of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin						6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0

4) - : 0 mg/dl +- : 0.03 mg/dl + : 0.06 - 0.1 mg/dl ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl +++ : ≥1.0 mg/dl
 5) - : 0 mg/dl +- : 0.2 mg/dl + : 0.5 - 1.0 mg/dl ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl ++++ : >10.0 mg/dl
 6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl + : 2.0 - 3.0 mg/dl ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl ++++ : >12.0 mg/dl
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

			URINE SEDIMENT																																	
Sex	Dose mg/kg	No.																					CRYSTALLIZATION													
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS				CO						
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	5	1	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	2	1	1	2	0	6	0	0	0	0
SEC : Squamous Epithelial Cell			- : Negative																																	
SREC : Small Round Epithelial Cell			+- : Slight																																	
PS : Phosphate Salts			+ : Mild																																	
CO : Calcium Oxalate			++ : Moderate																																	
			+++ : Severe																																	

Table 4-4 Urinalysis of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
Male	0	6	Mean	45	14.8	1.062
			S.D.	14	6.9	0.024
	60	6	Mean	45	17.0	1.060
			S.D.	6	5.8	0.011
	250	6	Mean	46	14.7	1.069
			S.D.	9	7.5	0.016
	1000	6	Mean	49	13.4	1.070
			S.D.	12	7.0	0.023
Female	0	6	Mean	33	11.4	1.053
			S.D.	6	5.1	0.011
	60	6	Mean	32	9.6	1.073
			S.D.	7	4.4	0.011
	250	6	Mean	34	7.8	1.081*
			S.D.	11	3.8	0.025
	1000	6	Mean	39	4.5*	1.100**
			S.D.	9	1.1	0.024

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4-5

Urinalysis of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	3	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	3	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	0	1	1	1	3	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	2	1	2	1	0	2	3	0	0	1	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	2	3	0	0	0	3	1	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	250	6	4	0	2	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	6	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0

4) - : 0 mg/dl +- : 0.03 mg/dl + : 0.06 - 0.1 mg/dl ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl +++ : ≥ 1.0 mg/dl
 5) - : 0 mg/dl +- : 0.2 mg/dl + : 0.5 - 1.0 mg/dl ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl ++++ : >10.0 mg/dl
 6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl + : 2.0 - 3.0 mg/dl ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl ++++ : >12.0 mg/dl
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																												
			CRYSTALLIZATION																												
			RBC					WBC					SEC					SREC			Cast										
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	+								
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	3	2	1	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 4-8

Urinalysis of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
Male	0	6	Mean	44	15.6	1.068
			S.D.	12	8.3	0.021
	250	6	Mean	43	13.8	1.070
			S.D.	4	4.7	0.018
	1000	6	Mean	40	12.0	1.075
			S.D.	6	6.5	0.016
Female	0	6	Mean	34	7.0	1.065
			S.D.	7	2.9	0.013
	250	6	Mean	41	9.3	1.068
			S.D.	16	7.5	0.027
	1000	5	Mean	35	6.7	1.082
			S.D.	6	2.4	0.022

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-1 Hematological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /mm ³	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	779	15.8	46	59.5	20.2	34.0	23	113.4	12.2	19.0
			S.D.	12	0.3	1	1.6	0.6	0.5	4	3.9	0.7	1.5
	60	6	Mean	773	15.7	46	59.9	20.3	33.9	24	123.2	11.4	17.3
			S.D.	25	0.3	2	2.2	0.7	0.5	5	14.8	0.5	2.1
	250	6	Mean	780	16.0	48	60.8	20.5	33.7	26	115.0	12.7	18.0
			S.D.	31	0.3	2	2.2	0.5	0.7	3	7.0	1.5	1.7
	1000	6	Mean	755	14.9**	44	58.5	19.8	33.9	28	123.6	11.6	17.4
			S.D.	43	0.7	2	1.4	0.3	0.7	7	14.3	0.6	1.5
Female	0	6	Mean	758	15.9	45	59.6	21.0	35.2	18	113.1	10.7	13.6
			S.D.	26	0.3	1	1.4	0.6	0.6	5	10.9	0.3	0.7
	60	6	Mean	740	15.5	44	59.5	21.0	35.2	18	110.7	11.3	13.9
			S.D.	50	0.4	1	2.9	1.1	0.4	6	9.6	0.5	1.5
	250	6	Mean	725	15.2	43	59.9	21.1	35.1	18	113.6	10.7	13.1
			S.D.	53	0.9	3	1.7	0.7	0.4	5	8.5	0.6	1.3
	1000	6	Mean	724	14.8*	43	58.7	20.5	35.0	22	122.8	10.9	14.0
			S.D.	33	0.7	2	1.6	0.7	0.2	6	15.1	0.4	0.6

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 5-2

Hematological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				$\times 10^2/\text{mm}^3$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	82	86.1	0.0	12.9	0.8	0.0	0.3	0.0
			S.D.	24	2.3	0.0	1.6	1.1	0.0	0.4	0.0
	60	6	Mean	113	86.3	0.0	13.4	0.3	0.0	0.0	0.0
			S.D.	48	3.8	0.0	4.0	0.4	0.0	0.0	0.0
	250	6	Mean	92	86.1	0.0	12.9	1.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	27	5.4	0.0	5.2	0.5	0.0	0.0	0.0
	1000	6	Mean	103	88.1	0.0	11.3	0.7	0.0	0.0	0.0
			S.D.	31	4.8	0.0	4.4	0.5	0.0	0.0	0.0
	0	6	Mean	71	86.3	0.1	12.3	1.3	0.0	0.0	0.0
			S.D.	10	6.9	0.2	6.6	0.8	0.0	0.0	0.0
	60	6	Mean	69	86.4	0.0	12.6	0.9	0.0	0.1	0.0
			S.D.	17	3.7	0.0	4.3	1.0	0.0	0.2	0.0
Female	250	6	Mean	51	86.6	0.0	11.5	1.7	0.0	0.3	0.0
			S.D.	11	2.9	0.0	2.5	1.1	0.0	0.3	0.0
	1000	6	Mean	86	86.4	0.0	12.6	1.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	24	7.9	0.0	7.7	1.3	0.0	0.0	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3

Hematological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	788	15.5	46	57.8	19.7	34.0	25	108.5	11.4	18.6
			S.D.	33	0.4	1	1.8	0.7	0.3	6	4.2	0.5	1.4
	250	6	Mean	828*	15.8	47	56.8	19.1	33.6	24	108.2	11.8	19.1
			S.D.	22	0.8	2	1.5	0.7	0.5	7	12.4	0.5	1.4
	1000	6	Mean	828*	15.9	47	56.4	19.2	34.0	23	123.8*	11.6	17.7
			S.D.	21	0.5	1	1.6	0.7	0.5	5	11.3	1.1	1.8
Female	0	6	Mean	780	15.2	45	57.1	19.5	34.1	24	108.9	10.8	15.3
			S.D.	34	0.5	2	1.6	0.6	0.5	9	11.8	0.2	1.3
	250	6	Mean	810	15.9	46	57.2	19.6	34.3	22	110.3	10.9	14.8
			S.D.	40	0.7	2	0.7	0.5	0.4	5	8.5	0.3	1.0
	1000	5	Mean	787	15.5	45	57.5	19.7	34.3	25	110.7	11.1	14.2
			S.D.	16	0.5	1	1.2	0.4	0.4	6	6.1	0.3	1.4

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 5-4

Hematological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				$\times 10^2/\text{mm}^3$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	110	83.3	0.1	15.2	1.3	0.0	0.2	0.0
			S.D.	37	2.1	0.2	2.2	0.9	0.0	0.3	0.0
	250	6	Mean	102	84.4	0.0	14.7	0.7	0.1	0.2	0.0
			S.D.	16	5.3	0.0	5.0	0.8	0.2	0.3	0.0
	1000	6	Mean	155*	88.6	0.0	10.9	0.5	0.0	0.0	0.0
			S.D.	31	5.3	0.0	4.8	0.5	0.0	0.0	0.0
	0	6	Mean	58	81.3	0.0	17.4	1.2	0.0	0.1	0.0
			S.D.	15	6.9	0.0	6.5	0.6	0.0	0.2	0.0
	250	6	Mean	55	83.0	0.0	16.0	0.8	0.0	0.2	0.0
			S.D.	13	6.6	0.0	6.0	0.5	0.0	0.4	0.0
Female	1000	5	Mean	59	83.6	0.0	14.6	1.8	0.0	0.0	0.0
			S.D.	6	3.2	0.0	3.8	1.4	0.0	0.0	0.0

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 6-1 Blood chemical findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	AlP IU/l	γ -GTP IU/l	ChE IU/l	TP g/dl	Albumin g/dl	A/G	T.cho mg/dl
Male	0	6	Mean	65	39	33	388	1.3	675	6.1	3.5	1.39	66
			S.D.	8	2	7	58	0.6	54	0.4	0.1	0.18	7
	60	6	Mean	61	32**	25	298	1.3	740	6.2	3.5	1.28	64
			S.D.	4	4	6	41	0.6	108	0.2	0.1	0.07	12
	250	6	Mean	76*	39	35	337	1.4	695	6.2	3.5	1.35	51*
			S.D.	6	3	15	64	0.5	94	0.3	0.1	0.11	9
	1000	6	Mean	76*	42	30	329	1.2	688	5.7	3.4	1.47	55
			S.D.	9	5	10	53	0.5	58	0.4	0.1	0.23	6
Female	0	6	Mean	67	37	34	175	1.7	2568	6.4	3.7	1.37	85
			S.D.	4	4	9	46	0.9	750	0.4	0.2	0.14	20
	60	6	Mean	70	40	38	192	1.9	2517	6.1	3.6	1.44	72
			S.D.	4	5	24	23	0.8	486	0.2	0.1	0.10	8
	250	6	Mean	70	35	42	183	1.7	2935	6.3	3.6	1.39	78
			S.D.	8	4	28	30	1.0	700	0.3	0.1	0.14	20
	1000	6	Mean	69	34	29	170	1.5	2337	6.3	3.7	1.44	57*
			S.D.	5	2	11	47	0.7	589	0.3	0.1	0.14	10

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 6-2

Blood chemical findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		TG mg/dl	PL mg/dl	T.bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	110	127	0.11	141	13	0.58	142	4.5	110	9.3	8.6
			S.D.	50	12	0.02	18	1	0.05	1	0.3	2	0.3	0.6
	60	6	Mean	114	125	0.11	138	13	0.54	142	4.5	108	9.3	8.7
			S.D.	41	15	0.01	16	2	0.03	1	0.2	2	0.3	0.6
	250	6	Mean	82	106*	0.11	132	13	0.55	144	4.5	110	9.1	8.8
			S.D.	33	14	0.02	13	2	0.02	1	0.2	2	0.2	0.3
	1000	6	Mean	117	116	0.11	129	12	0.54	142	4.3	107*	9.0	9.2
			S.D.	50	8	0.02	10	2	0.04	1	0.2	2	0.2	0.7
Female	0	6	Mean	58	168	0.13	115	14	0.53	140	4.9	111	9.3	7.1
			S.D.	20	18	0.01	6	2	0.04	1	0.5	1	0.2	0.6
	60	6	Mean	45	146	0.12	120	16	0.55	140	4.9	111	9.0*	7.5
			S.D.	9	11	0.01	13	1	0.04	1	0.5	1	0.1	0.3
	250	6	Mean	47	150	0.13	117	14	0.54	141	4.6	112	8.9**	7.3
			S.D.	22	30	0.02	8	1	0.05	1	0.4	1	0.1	0.7
	1000	6	Mean	59	141	0.13	112	14	0.53	140	4.9	110	9.0	8.1
			S.D.	20	16	0.02	13	2	0.05	1	0.4	2	0.2	0.8

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 6-3

Blood chemical findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	ALP IU/l	γ -GTP IU/l	ChE IU/l	TP g/dl	Albumin g/dl	A/G	T.cho mg/dl
Male	0	6	Mean	60	36	28	244	1.5	675	6.1	3.4	1.32	66
			S.D.	11	2	5	36	0.3	38	0.1	0.1	0.07	8
	250	6	Mean	65	38	28	272	1.6	638	6.1	3.4	1.31	58
			S.D.	7	5	6	65	0.4	62	0.2	0.1	0.08	8
	1000	6	Mean	58	40	29	278	1.6	765	6.0	3.4	1.37	71
			S.D.	16	9	7	71	0.3	149	0.4	0.1	0.15	15
Female	0	6	Mean	70	35	24	136	1.6	2572	6.8	3.8	1.30	66
			S.D.	15	7	12	20	0.4	742	0.5	0.3	0.11	10
	250	6	Mean	74	40	24	150	1.5	2853	6.7	3.8	1.30	70
			S.D.	11	8	10	38	0.7	586	0.3	0.2	0.08	9
	1000	5	Mean	64	34	21	157	1.8	3000	6.4	3.6	1.29	79
			S.D.	12	5	7	37	0.3	759	0.2	0.2	0.06	17

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4 Blood chemical findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		TG mg/dl	PL mg/dl	T.bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	103	133	0.17	133	14	0.68	143	4.6	111	8.8	7.7
			S.D.	19	16	0.02	11	2	0.06	1	0.4	2	0.2	0.6
	250	6	Mean	118	117	0.16	133	14	0.67	143	4.7	110	8.7	7.7
			S.D.	33	9	0.03	19	1	0.05	1	0.2	2	0.2	0.3
	1000	6	Mean	115	133	0.18	133	14	0.66	143	4.7	109	8.7	7.9
			S.D.	31	22	0.02	19	2	0.09	2	0.1	2	0.2	0.5
Female	0	6	Mean	38	153	0.13	125	14	0.62	142	5.0	114	9.2	7.1
			S.D.	18	23	0.02	8	3	0.06	1	0.2	1	0.3	0.6
	250	6	Mean	43	155	0.15	122	14	0.63	142	5.0	114	9.2	7.0
			S.D.	14	19	0.02	7	1	0.05	1	0.4	1	0.3	0.7
	1000	5	Mean	46	162	0.15	112*	13	0.60	142	4.9	114	8.9	6.7
			S.D.	24	26	0.03	6	1	0.04	0	0.2	1	0.2	0.3

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 7-1 Gross pathological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Sex	Organs	Dose (mg/kg)	0	60	250	1000
	Findings	No. of animals	6	6	6	6
Male	Heart					
	White spot		0	0	1	0
Female	External appearance					
	Excoriation		0	0	0	1

Table 7-2

Gross pathological findings of rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

		Dose (mg/kg)			
		0	250	1000	
Organs	No. of animals	Alive	Alive	Alive	Dead
Findings		6	6	5	1
Female	Intra-thoracic cavity				
	Retention of bloody pleural fluid	0	0	0	1
	Liver				
	Diaphragmatic hernia	0	0	0	1
	Esophagus				
	Rupture by intubation	0	0	0	1
	Stomach				
	Dark red spot in glandular stomach	1	1	0	0

No lesion were found in males.

Table 8-1

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	389	2.06	535	1.31	1.31	12.80	0.69	1.40	1.41	2.80
		S.D.	13	0.05	117	0.12	0.09	1.56	0.09	0.09	0.09	0.18
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	412	2.03	590	1.32	1.36	13.91	0.80	1.47	1.48	2.95
		S.D.	28	0.09	92	0.05	0.05	1.27	0.13	0.06	0.09	0.14
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	385	2.04	567	1.31	1.25	12.78	0.67	1.50	1.47	2.97
		S.D.	27	0.06	40	0.04	0.05	2.01	0.06	0.07	0.12	0.18
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	394	2.04	593	1.39	1.33	12.96	0.69	1.60**	1.59	3.19**
		S.D.	13	0.08	163	0.07	0.06	0.86	0.07	0.12	0.13	0.25
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53	137	0.34	0.34	3.29	0.18	0.36	0.36	0.72
		S.D.		0.02	27	0.03	0.02	0.30	0.02	0.02	0.02	0.04
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.50	143	0.32	0.33	3.38	0.20	0.36	0.36	0.72
		S.D.		0.03	21	0.01	0.03	0.13	0.03	0.02	0.02	0.03
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53	148	0.34	0.33	3.30	0.18	0.39*	0.38	0.78
		S.D.		0.05	16	0.02	0.02	0.29	0.03	0.03	0.02	0.04
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.52	150	0.35	0.34	3.29	0.18	0.41**	0.41**	0.81**
		S.D.		0.02	38	0.01	0.01	0.15	0.02	0.02	0.03	0.04

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-2

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

		Dose mg/kg		Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R) g/g%	Testis (L) g/g%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	33	36	69	1.64	1.65	3.29	
		S.D.	4	3	6	0.09	0.09	0.18	
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31	34	65	1.56	1.59	3.14	
		S.D.	4	5	8	0.09	0.09	0.16	
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31	33	64	1.55	1.53	3.08	
		S.D.	4	5	9	0.08	0.05	0.12	
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	27	31	58	1.61	1.62	3.22	
		S.D.	3	4	7	0.18	0.16	0.34	
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9	9	18	0.42	0.43	0.85	
		S.D.	1	1	2	0.03	0.02	0.05	
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	8	16	0.38	0.39	0.76	
		S.D.	1	1	2	0.03	0.03	0.05	
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	8	8	17	0.40	0.40	0.80	
		S.D.	1	1	2	0.05	0.04	0.08	
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	8	15*	0.41	0.41	0.82	
		S.D.	1	1	1	0.04	0.04	0.08	

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 8-3

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	1.90	416	0.86	1.04	7.15	0.47	0.92	0.95	1.87
		S.D.	11	0.05	60	0.08	0.05	0.63	0.06	0.05	0.07	0.12
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	248	1.91	476	0.90	1.09	7.18	0.49	0.95	0.95	1.90
		S.D.	27	0.07	100	0.10	0.11	1.20	0.06	0.13	0.15	0.28
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	238	1.94	427	0.93	1.07	7.40	0.52	0.97	0.97	1.94
		S.D.	7	0.07	85	0.09	0.06	0.82	0.05	0.05	0.07	0.12
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	234	1.94	441	0.90	1.05	7.48	0.48	1.07*	1.05	2.12
		S.D.	11	0.12	86	0.08	0.07	0.83	0.04	0.08	0.12	0.20
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	175	0.36	0.44	3.01	0.20	0.39	0.40	0.79
		S.D.		0.03	19	0.02	0.02	0.16	0.02	0.03	0.03	0.05
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.78	191	0.36	0.44	2.88	0.20	0.38	0.38	0.77
		S.D.		0.06	25	0.02	0.01	0.23	0.02	0.04	0.04	0.07
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.81	180	0.39	0.45	3.11	0.22	0.41	0.41	0.82
		S.D.		0.03	39	0.03	0.02	0.27	0.02	0.02	0.02	0.04
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.83	189	0.39	0.45	3.19	0.21	0.46**	0.45*	0.91**
		S.D.		0.05	37	0.02	0.04	0.27	0.02	0.02	0.04	0.05

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-4 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	37	39	75	49.8	47.6	97.4
		S.D.	4	5	8	10.8	7.4	16.5
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	36	39	75	42.5	44.9	87.4
		S.D.	7	8	15	3.9	9.1	10.8
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	38	42	80	46.4	46.2	92.6
		S.D.	5	6	11	7.4	10.8	14.3
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	36	39	75	46.1	43.0	89.1
		S.D.	7	8	15	7.0	11.3	16.8
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	16	16	32	20.9	20.0	41.0
		S.D.	2	2	3	4.1	2.5	5.8
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	15	16	31	17.2	18.2	35.4
		S.D.	3	4	7	1.4	4.2	4.9
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	16	18	34	19.6	19.5	39.1
		S.D.	3	3	5	3.5	4.7	6.6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	16	17	32	19.7	18.3	38.1
		S.D.	3	3	6	2.9	4.6	6.7

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	465	2.04	436	1.49	1.42	13.88	0.74	1.55	1.59	3.14
		S.D.	40	0.06	98	0.19	0.06	1.67	0.10	0.20	0.21	0.40
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	462	2.11	542	1.47	1.41	14.34	0.76	1.60	1.63	3.23
		S.D.	37	0.06	80	0.14	0.11	1.19	0.11	0.05	0.07	0.10
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	455	2.08	582	1.45	1.46	14.36	0.89	1.61	1.64	3.25
		S.D.	25	0.07	169	0.10	0.07	1.97	0.12	0.16	0.18	0.33
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.44	94	0.32	0.31	2.98	0.16	0.33	0.34	0.67
		S.D.		0.03	19	0.03	0.01	0.15	0.01	0.02	0.02	0.03
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.46	118	0.32	0.31	3.10	0.17	0.35	0.35	0.70
		S.D.		0.04	19	0.03	0.02	0.15	0.02	0.03	0.03	0.05
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.46	128	0.32	0.32	3.15	0.19**	0.35	0.36	0.71
		S.D.		0.03	35	0.03	0.01	0.32	0.02	0.02	0.03	0.05

Significantly different from control (**:p<0.01)

Table 8-6

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R) g/g%	Testis (L) g/g%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	33	34	67	1.56	1.55	3.10
		S.D.	4	4	8	0.08	0.09	0.16
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	31	32	62	1.63	1.63	3.25
		S.D.	5	4	9	0.10	0.10	0.20
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	32	34	65	1.67	1.64	3.31
		S.D.	3	4	7	0.09	0.05	0.13
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	7	14	0.34	0.33	0.67
		S.D.	1	1	2	0.03	0.02	0.05
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	7	14	0.35	0.35	0.71
		S.D.	1	1	2	0.04	0.04	0.07
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	7	14	0.37	0.36	0.73
		S.D.	1	1	2	0.03	0.03	0.06

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-7

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	260	1.92	362	0.98	1.07	7.61	0.48	0.96	1.01
		S.D.	27	0.06	81	0.14	0.07	0.90	0.06	0.06	0.09
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	267	1.99	388	0.96	1.11	7.62	0.49	1.01	0.99
		S.D.	8	0.04	103	0.05	0.05	0.63	0.05	0.07	0.09
	1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	267	1.94	392	1.01	1.12	7.76	0.57	1.06	1.08
		S.D.	26	0.04	76	0.07	0.12	0.96	0.09	0.09	0.10
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.75	140	0.38	0.42	2.93	0.19	0.37	0.39
		S.D.		0.08	28	0.03	0.04	0.17	0.02	0.03	0.03
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.75	146	0.36	0.42	2.85	0.19	0.38	0.37
		S.D.		0.03	38	0.02	0.03	0.19	0.02	0.02	0.03
	1000	No.		5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean		0.73	149	0.38	0.42	2.90	0.21	0.40	0.41
		S.D.		0.09	32	0.03	0.03	0.12	0.02	0.04	0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-8

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	36	40	75	52.3	46.1	98.4
		S.D.	4	3	7	7.9	3.0	7.1
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	39	44	82	50.8	48.1	98.9
		S.D.	5	6	11	8.1	9.3	15.8
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	38	39	77	44.1	43.0	87.2
		S.D.	5	6	12	9.7	10.0	16.5
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	14	15	29	20.5	17.9	38.4
		S.D.	3	3	5	4.7	2.0	6.1
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	15	16	31	19.0	18.0	37.1
		S.D.	2	2	4	3.0	3.7	6.0
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	14	15	29	16.5	16.0	32.5
		S.D.	3	3	6	2.8	3.0	4.4

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-1

Histopathological findings of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0						60						250						1000									
	No. of animals	6						6						6						6									
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE
Heart																													
-myocarditis / focal		6						6								1						1	6					6	
Stomach																													
-thickening / mucosa / limiting ridge		6						6	6						6	3	3					6			6			6	
Cecum																													
-cellular infiltration / mucosa		5		1				6															4	2				6	
Liver																													
-microgranuloma		5	1					6															6					6	
Kidney																													
-swelling / proximal tubule / cortico-medullary junction		6						6	6						6	3	3					6			6			6	
-amphophilic body / proximal tubule / cortico-medullary junction		6						6	6						6	5	1					6	3	2	1			6	
-basophilic change / proximal tubule / focal		6						6	5	1					6	4	2					6	6					6	
Urinary bladder																													
-hyperplasia / transitional cell / simple		5	1					6															6					6	
Prostate																													
-inflammation		5	1					6															6					6	

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe P : Present a) TE : Total Examined

a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.

Table 9-2

Histopathological findings of female rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0						60						250						1000									
	No. of animals	6						6						6						6									
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE
Stomach																													
-thickening / mucosa / limiting ridge		6							6	6						6	5	1				6			6			6	
Cecum																													
-cellular infiltration / mucosa		6							6										5	1							6		
Rectum																													
-cellular infiltration / mucosa		6							6										5	1							6		
Liver																													
-microgranuloma		6							6										5	1							6		
Spleen																													
-hematopoiesis / extramedullary / increased		6							6										5	1							6		
Kidney																													
-swelling / proximal tubule / cortico-medullary junction		6							6	6						6	6					6	4	2			6		
-amphophilic body / proximal tubule / cortico-medullary junction		6							6	6						6	6					6	3	3			6		
-basophilic change / proximal tubule / focal		5	1						6	5	1					6	5	1				6	6				6		
Femur (Bone marrow)																													
-hematopoiesis / increased		6							6										5	1							6		
Other gross lesion																													
-Excoriation : ulcer																									1			1	

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe P : Present a) TE : Total Examined

a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.

Table 9-3

Histopathological findings of male rats administered orally with N-(Aminoethyl) ethanolamine for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0							250							1000						
		No. of animals							6							6						
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE
Stomach																						
-thickening / mucosa / limiting ridge		6							6	6						6	5	1				6
Kidney																						
-basophilic change / proximal tubule / cortico-medullary junction		6							6	4	2					6	1	5				6
-basophilic change / proximal tubule / focal		5	1						6	6						6	5	1				6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe P : Present a) TE : Total Examined

a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.