



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最 終 報 告 書

2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールのラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

B-5075

2004年10月29日

株式会社 ボンリサーチセンター

東京本部 〒151-0065 東京都渋谷区大山町36-7
本社・東京研究所 〒156-0042 東京都世田谷区羽根木1-3-11
御殿場研究所 〒412-0039 静岡県御殿場市かまど1284
函南研究所 〒419-0101 静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125

目 次

	頁
目 次	1
要 約	7
緒 言	8
試験材料及び方法	9
1. 被験物質	9
2. 被験物質の調製	9
1) 被験液の調製	9
2) 被験液の保存方法	9
3) 被験液の安定性	9
4) 被験液の濃度確認	10
3. 試験動物	10
4. 試験動物種及び系統の選択理由	10
5. 飼育条件	10
6. 飼料及び飲料水中の混入物質	10
7. 動物の識別	11
8. 動物の選抜	11
9. 投与経路の選択理由	11
10. 投与方法及び観察期間	11
11. 投与量及び動物数	11
12. 観察及び検査の方法	12
1) 一般状態及び生死の観察	12

	頁
2) 体重測定	12
3) 病理学検査	12
13. 統計解析	12
1) 致死量	12
2) 体重	12
試験結果	13
1. 致死量	13
2. 一般状態	13
3. 体重	13
4. 剖検	13
考 察	14

図

Fig. 1

体重

表

Table 1

死亡状況及び致死量

Table 2

一般状態

Table 3

体重

Table 4

剖検所見

要 約

2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールの急性経口毒性を8週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔Crj:CD(SD)IGS〕を用いて検討した。投与量は300及び2000 mg/kgとし、動物数は1群雌各6匹とした。

1. 致死量

300及び2000 mg/kg投与群ともに死亡は認められず、致死量は2000 mg/kgを上回ると推定された。

2. 一般状態

300及び2000 mg/kg投与群のいずれの動物にも、一般状態の異常は認められなかった。

3. 体重

300及び2000 mg/kg投与群の観察期間中の体重は順調に増加した。

4. 剖検

300及び2000 mg/kg投与群のいずれの動物にも、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織に肉眼的異常は認められなかった。

結 言

厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールの安全性評価の一環として、ラットを用いた急性経口毒性試験を実施したので、その成績を報告する。なお、遵守した基準及び準拠したガイドラインなどは以下の通りである。

試験材料及び方法

1. 被験物質

2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールは、 から購入した(添付資料 1)。
使用した被験物質のロット番号及び純度などを以下に示した。

被験物質名 : 2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール
1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl

CAS 番号 : 115-70-8

ロット番号 :

純 度 : 99.4%

性 状 : 微黄色透明、粘性の液体、汚染又は可視的異物を認めなかった。

赤外吸収スペクトル

: 主な吸収波数; 2880.5 cm^{-1} 、1591.2 cm^{-1} 、1461.9 cm^{-1} 及び 1043.4 cm^{-1}

安 定 性 : 動物試験終了後、 で分析した結果、動物
試験期間中は安定であった(添付資料 2)。

保 存 方 法 : 冷暗所(実測値: 1~8°C)

保 存 場 所 : 御殿場研究所 被験物質保存室及び第 2 研究棟 4 階被験物質調製室

処 置 : 動物試験終了後の残量は、本被験物質を使用する関連試験が全て終了した後、焼却処分した。

2. 被験物質の調製

1) 被験液の調製

各濃度ごとに被験物質を秤量し、注射用水(株式会社大塚製薬工場、ロット番号: 2I86)で希釈して所定濃度(0.5、5、30 及び 200 mg/mL 濃度)とした。

なお、0.5 及び 5 mg/mL 濃度液については投与に使用しなかったため、全量廃棄した。

2) 被験液の保存方法

冷蔵(実測値: 2~7°C)、遮光保存

3) 被験液の安定性

0.5 及び 200 mg/mL 濃度の水溶液は、調製後 7 日間冷蔵保存した後、更に 24 時間室温保存した時安定である(添付資料 3、試験番号: A-1483、株式会社ボゾリサーチセンター)。

4) 被験液の濃度確認

投与前（2003年2月14日）に各濃度液について株式会社ボゾリサーチセンターでGC法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する割合は99.4～102.5%であり、いずれも許容範囲内（表示値±5%）であった（添付資料4）。

3. 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crj:CD(SD)IGS、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕の雌21匹^{注)}を7週齢で入手し、当所で1週間以上検疫・馴化飼育した。試験動物は検疫・馴化期間中の飼育観察の結果から、健康と思われる動物を無作為に選抜し8週齢で試験に供した。投与時の体重範囲は179～211gであり、平均値±20%以内〔平均値：190g（152～228g）〕であった。

動物の選抜後の余剰動物はエーテル深麻酔により安楽死させた。

^{注)}：注文匹数は雌20匹であったが、実際には雌21匹が納入された。

4. 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験ガイドラインによりラットのデータが必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

5. 飼育条件

動物は、温度23±3℃、相対湿度50±20%、換気回数1時間当たり10～15回、照明1日12時間（07：00～19：00）となるように設定した飼育室（飼育室番号：909号室）でブラケット式金属製網ケージ（W410×D350×H170mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別収容し、固形飼料CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：021202、030110）及び飲料水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させ飼育した。なお、飼育期間中の飼育室の実際の温度は22～25℃、相対湿度は28～52%〔相対湿度の下限を1回瞬時に逸脱（28%）したが、その他は30%以上を推移〕であった。

6. 飼料及び飲料水中の混入物質

下記の分析報告書を入手し、試験成績に影響のないことを確認して、当該報告書を生データ中に保存した。

供試飼料ロットについての分析報告書（財団法人 日本食品分析センター、供試全ロット）

水道法に準拠する水質の分析報告書（財団法人 静岡県生活科学検査センター、年 4 回）

7. 動物の識別

動物の個体識別は、入荷時に小動物用耳標を付けて行った。動物選抜後は、投与量及び投与日（投与を行った順）ごとに 4 桁の番号を付けた。この場合、1000 の位は投与量（300 mg/kg 投与群を 3、1000 mg/kg 投与群を 4 とした）、100 の位は投与順（第 1 回目は 1、2 回目は 2、以降順次 3、4 とした）、10 と 1 の位は群内の個体番号とした。また、補助識別として動物の尾に油性インクを塗布した。各飼育ケージには、投与日ごとに色分けしたケージラベルを付けた。ケージラベルには、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び投与日を明記した。

8. 動物の選抜

3. 試験動物に示した手順で選択した個体の中から投与前日に無作為抽出法で 3 匹を選抜した。

9. 投与経路の選択理由

投与経路は毒性試験ガイドラインに準じ、経口を選択した。

10. 投与方法及び観察期間

投与容量は 10 mL/kg 体重とし、投与前（約 16 時間）絶食させたラットに胃ゾンデを用いて、所定量の被験液を 1 回強制経口投与した。絶食後の再給餌は投与 4 時間後の一般状態の観察終了後に行った。観察期間は投与後 14 日間とした。

11. 投与量及び動物数

本被験物質のラットでの致死量に関する情報がないことから、毒性試験ガイドラインに従って投与開始用量は 300 mg/kg とした。300 mg/kg 投与で一般状態の異常及び死亡がみられなかったことから、その翌日に 300 mg/kg の第 2 回目投与を行った。300 mg/kg の第 2 回目投与でも一般状態の異常及び死亡がみられなかったことから、更に、その翌日に 2000 mg/kg の投与を行った。2000 mg/kg でも一般状態の異常及び死亡がみられなかったため、翌日に 2000 mg/kg の第 2 回目投与を行った。1 回投与当たりの動物数は雌 3 匹とした。群構成を次に示す。

投与群	投与量 (mg/kg)	被験物質濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg 体重)	性	動物数	動物番号
第1回	300	30	10	雌	3	3101~3103
第2回	300	30	10	雌	3	3201~3203
第3回	2000	200	10	雌	3	4301~4303
第4回	2000	200	10	雌	3	4401~4403

12. 観察及び検査の方法

1) 一般状態及び生死の観察

投与6時間後までは頻繁（投与直後～投与5分後、～15分後、～30分後、～1時間後、～2時間後、～4時間後、～6時間後）に、その後は1日1回（08:35～11:34）14日間、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

2) 体重測定

投与日の投与直前（09:04～09:37）に体重を測定し、これを投与液量算出の基準にした。更に、投与後1、2、3、7、10及び14日の午前中（08:38～11:33）に体重を測定した。

3) 病理学検査

14日間の観察期間終了後にエーテル麻酔下で放血致死させ、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織を肉眼的に観察した。なお、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかったため、器官・組織の保存は行わなかった。

13. 統計解析

1) 致死量

投与量ごとの死亡動物数から概略の致死量を推定した。

2) 体重

投与日ごとに平均体重及び標準偏差を算出した。

試験結果

1. 致死量

死亡状況及び致死量を Table 1 に示した。

300 及び 2000 mg/kg を各 2 回ずつ投与したが、いずれの投与群でも死亡は認められなかった。したがって、致死量は 2000 mg/kg を上回ると推定された。

2. 一般状態

一般状態を Table 2、Appendix 1～4 に示した。

300 及び 2000 mg/kg 投与群ともに、観察期間を通して一般状態の異常はみられなかった。

3. 体重

体重変化を Fig. 1、Table 3、Appendix 5～8 に示した。

300 及び 2000 mg/kg 投与群ともに、観察期間を通して順調な体重増加が認められた。

4. 剖検

剖検所見を Table 4、Appendix 9～12 に示した。

300 及び 2000 mg/kg 投与群のいずれの動物にも、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織に肉眼的異常は認められなかった。

考 察

2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールの急性経口毒性を8週齢のSprague-Dawley系SPF雌ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕を用いて検討した。投与量は300及び2000 mg/kgとし、動物数は1群各6匹とした。

300及び2000 mg/kgを各2回ずつ投与したが、いずれの群でも死亡は認められなかった。したがって、致死量は2000 mg/kgを上回ると推定された。

一般状態では、いずれの動物にも異常は認められず、体重にも被験物質投与の影響は認められなかった。

剖検では、いずれの動物にも体外表、頭部、胸部及び腹部の器官・組織に肉眼的異常はみられず、被験物質投与の影響は認められなかった。

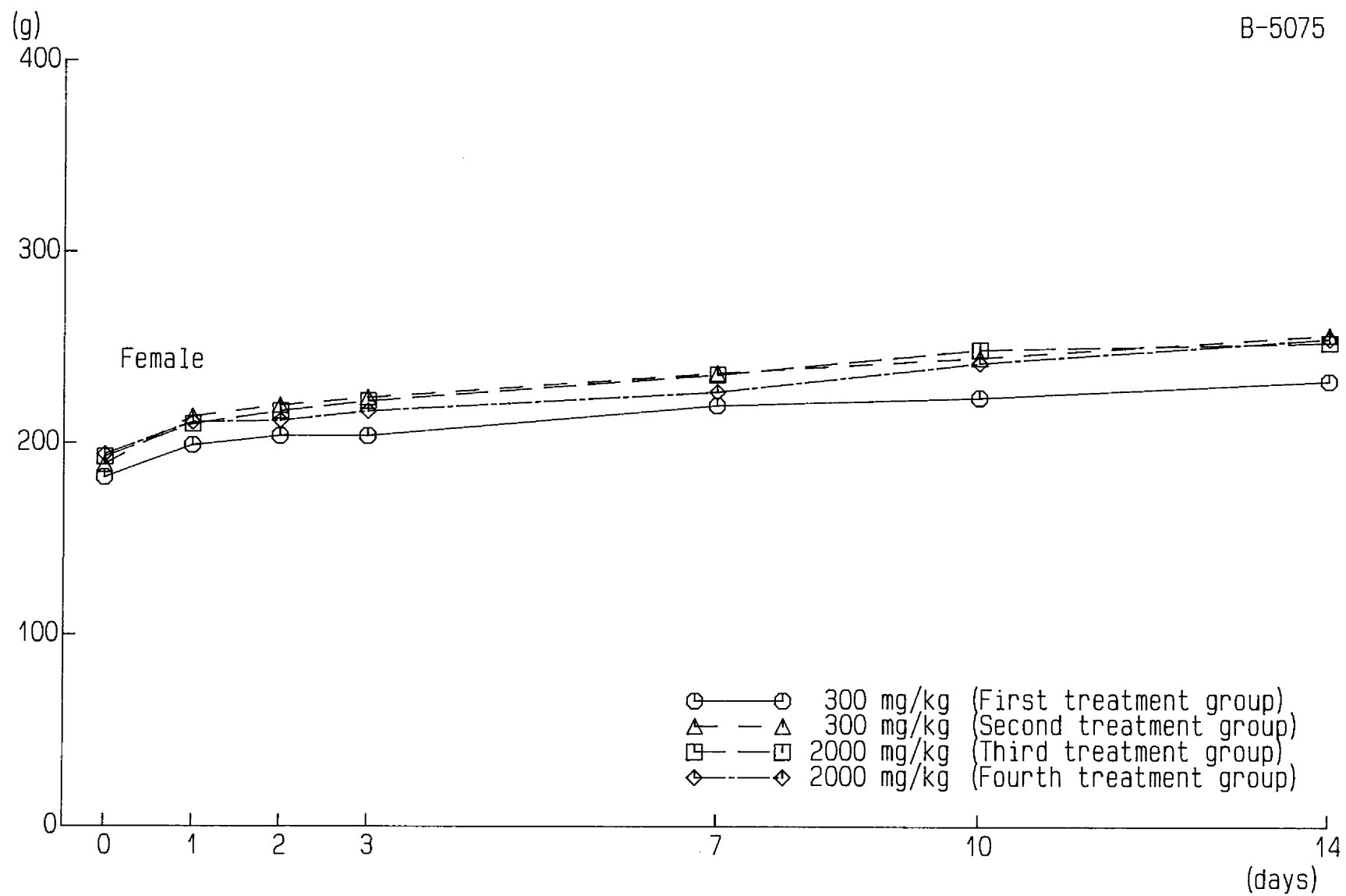


Fig.1 Body weight oral acute toxicity study of 1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl in rats

Table 1 Mortality and Lethal dose oral acute toxicity study of 1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl in rats
Female

Dose mg/kg	Number of animals	Distribution of death																		Mortality	Lethal dose mg/kg						
		minutes			hours				days																		
		i~5	~15	~30	~1	~2	~4	~6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			12	13	14			
300 (1)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3	> 2000
300 (2)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3	
2000 (3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3	
2000 (4)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3	

(1): First treatment group
(2): Second treatment group
(3): Third treatment group
(4): Fourth treatment group
i : Immediately after dosing

Table 2 Clinical signs oral acute toxicity study of 1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl in rats
 Female

Dose mg/kg	Findings	minutes			hours				days															
		i~5	~15	~30	~1	~2	~4	~6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
300 (First treatment group)	No. of animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
300 (Second treatment group)	No. of animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2000 (Third treatment group)	No. of animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2000 (Fourth treatment group)	No. of animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

i : Immediately after dosing

Table 3 Body weight oral acute toxicity study of 1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl in rats
 Female

Dose mg/kg		Day after administration							Gain 0-14
		0	1	2	3	7	10	14	
300 (First treatment group)	No.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	182	199	204	204	220	224	233	51
	S.D.	3	2	4	6	9	7	8	6
300 (Second treatment group)	No.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	189	214	220	224	237	245	257	68
	S.D.	8	11	11	13	12	18	16	11
2000 (Third treatment group)	No.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	193	210	217	222	236	249	253	60
	S.D.	7	6	6	7	11	18	15	11
2000 (Fourth treatment group)	No.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	194	211	212	217	227	242	255	60
	S.D.	15	15	17	19	23	33	43	28

Unit : g

Table 4 Gross pathological findings oral acute toxicity study of 1,3-Propanediol,2-amino-2-ethyl in rats
 Female

Organs	Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	300	300	2000	2000
			(First treatment group)	(Second treatment group)	(Third treatment group)	(Fourth treatment group)
			$3^a(0)^b$	$3^a(0)^b$	$3^a(0)^b$	$3^a(0)^b$
External appearance	No abnormality		3 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)
Viscera of cranial cavity	No abnormality		3 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)
Viscera of thoracic cavity	No abnormality		3 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)
Viscera of abdominal cavity	No abnormality		3 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)

a : Survived

b : Died