# 2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールの ラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号:1813 (115-005)

財団法人食品農医薬品安全性評価センター

1.	要			約 1	頁
2.	試	験	題	目 2	
3.	試	験	目	的 2	
9.	被	験	物	質 4	
10.	試験	材料	およ	くび方法 6	
11.	試	験	結	果 12	
12.	考察	およ	び紀	<b>丰論</b> 15	
13.		考		it	
10.	2	73	^	HDA I	
	Fia	irac	, Tal	hlas	
	5	11 03,	, 14.		
	Figu	ire 1	1 B	ody weight change of male rats treated with Neopentyl glycol	
	_	ire 2		ody weight change of female rats treated with Neopentyl glycol	
	Figu	ıre 3		ood consumption of male rats treated with Neopentyl glycol	
	Figu	re 4	4 F	ood consumption of female rats treated with Neopentyl glycol	
	Tabl			Mortality of rats treated with Neopentyl glycol	
		e 2-		Body weight change of male rats treated with Neopentyl glycol	
		.e 2-		Body weight change of female rats treated with Neopentyl glycol	
		.e 3-		Food consumption of male rats treated with Neopentyl glycol	
		.e 3- .e 4		Food consumption of female rats treated with Neopentyl glycol	
	Tabl			Hematology of male rats treated with Neopentyl glycol Blood chemistry of male rats treated with Neopentyl glycol	
		.e 6-		Absolute and relative organ weight of male rats treated with	
				Neopentyl glycol	
	Tabl	e 6-		Absolute and relative organ weight of female rats treated with	
,				Neopentyl glycol	
	Tabl	e 7-	-1 5	Summary of gross findings (45 days experiment, male)	
	Tabl	e 7-	-2 5	Summary of gross findings (sacrificed, female)	
	Tabl	e 8-	-1 5	Summary of histological findings (sacrificed, male)	
	Tabl	e 8-	-2 5	Summary of histological findings (sacrificed, female)	
	Tabl	e 9		Copulation and fertility results in rats treated with	
	_			Neopentyl glycol	
	Tabl	e 10	) F	Findings of delivery in dams(FO) and observations on their pups(	F1)

- Table 11 External observations on live pups(F1)
- Table 12 Body weight change of pups(F1) from rats treated with Neopentyl glycol

### 1. 要 約:

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール (ネオペンチルグリコール) の 100, 300 および 1, 000 mg/kg/dayをラットに交配前14日から交配期間, 妊娠期間および哺育3日まで連続経口投与し、一般毒性学的影響に加えて生殖・発生に及ぼす影響を検討した。

#### 1) 反復投与毒性

死亡例は雌雄ともに投与期間を通じ、いずれの投与群にも観察されず、一般状態にも 被験物質投与の影響は認められなかった。体重および飼料摂取量についても、雌雄と もに群間に差はなく被験物質投与の影響は認められなかった。

雄の血液学的検査では、被験物質投与の影響と考えられる変化はなかった。生化学検査では、300 および 1,000 mg/kg群でアルブミンの増加に伴う総蛋白の増加と総ビリルビンの増加が認められ、さらに 1,000 mg/kg群では、血糖値の減少が認められた。器官重量では、雄の 300 および 1,000 mg/kg群で肝臓重量が増加した。さらに 1,000 mg/kg 群では腎臓重量が増加し、300 mg/kg 群でも統計学的有意差はないものの増加傾向が認められた。

雄の剖検所見では、1,000 mg/kg 群の12例中2例に肝臓の肥大が観察された。 病理組織学検査では、肝臓の肥大を裏付ける明確な形態学的変化は認められなかった。 腎臓の所見として、雄の 1,000 mg/kg群で蛋白円柱や硝子滴変性が増加し、尿細管上 皮の中程度好塩基性化が11例中4例に観察された。

#### 2) 生殖発生毒性

交尾能,受胎能および性周期観察では、被験物質投与の影響は認められなかった。分娩時観察では、対照群の1例を除き、妊娠動物の全例が正常に分娩し、哺育期間を通じ被験物質投与の影響は認められなかった。また、新生児の外表検査でも被験物質投与によると考えられる異常はなく、体重も哺育4日まで順調に増加した。

死産児および哺育4日目までの死亡児ならびに哺育4日目の剖検では、被験物質投与によると考えられる異常所見は観察されなかった。

以上の結果から、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールの反復投与毒性は、300 mg/kg/day 以上の雄の投与群で認められた肝臓および腎臓重量の増加または増加傾向、また、1, 000 mg/kg/day 群の雄で認められたアルブミンの増加に伴う総蛋白および総ビリルビンの増加ならびに血糖値の減少、腎臓の蛋白円柱、硝子滴変性数の増加または増加傾向、尿細管上皮の好塩基性化の程度の増強および肝臓の肥大と考えられ、最大無影響量は 100 mg/kg/day と推定される。また、生殖・発生に及ぼす影響は、1, 000 mg/kg/day 投与によっても認められなかった。

- 2. <u>試験 題目</u>: 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールのラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験
- 3. <u>試験目的</u>: 既存化学物質の毒性学的性質を評価する為のOECDガイドライン「反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験」(1990年3月22日)に従って、ラットを用いて一般毒性学的影響に加えて生殖・発生に及ぼす影響を検討した。

なお、試験の実施は環企研第 233号, 衛生第38号, 63基局第 823号 (昭和63年11月18日)の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物 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」の基準を満たすものとした。

## 9.被 験 物 質:

1) 被験物質名 2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール

2) CAS No.

1 2 6 - 3 0 - 7

3) ロット番号

4) 純 度

99.15 %

5) 製造場所

6) 製造年月日

平成 3年 2月 1日

1) 保管条件

密閉

8) 一般名

Neopentyl glycol (NPG)

9) 化 学 名

2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール

10) 化学構造

СНз  $HOCH_2 - C - CH_2OH$ 1 СНз

11) 分 子 式

C 5 H 12 O 2

12)分子量

104.15

13) 物質の状態

結晶状フレーク

14) 色

白色

15) 臭

無臭

16)融 点 127℃

17) 沸 点 208 ℃ at 760 mmHg

18) 溶 解 性 192 at 20 ℃

340 at 50 ℃

19) 安 定 性 常温・常圧の保管条件下で安定であり、重合および分解しない。

20) 分配係数 log Pow = -1.28

(Octanol/Water)

21) 比 重 1.047

22) 蒸 気 圧 30 mmHg at 140 ℃

760 mmHg at 211  $^{\circ}$ C

23) 取り扱い上の注意 取り扱い中は、保護メガネ、保護手袋および防塵マスクを着用し、

取り扱い後は手洗いおよびうがいを充分行う。

24) 被験物質の保管 投与終了後、約 2.5g を安評センターに保管し、残りは焼却処分

した。なお、被験物質の特性に関する情報は『Reference data 2』

に示した。

#### 10. 試験材料および方法:

#### 1) 供試動物

供試したSD系ラット (\$1c:\$D, \$PF) は、日本エスエルシー株式会社 (静岡県浜松市) から生後9週齢の雌雄各 125匹を平成3年9月30日に購入した。

動物は8日間検疫・馴化飼育した後、全例を10週齢で群分けに用いた。

群分け時の体重は、雄で 294~337 g, 雌で 199~223 g であった。

#### 2) 種属選択理由

供試したラットの系統は、性周期、繁殖性および遺伝的安定性を考慮して選んだ。

#### 3) 飼育

動物は、温度 $22\sim24$  °C, 湿度 $50\sim60$  %, 換気回数20回/時間, 照明度  $150\sim300$  lux, 照明時間12時間 (午前 7 時点灯、午後 7 時消灯) に設定された飼育室 ( $8\times8\times2.5$  m、160 m³) で飼育した。

株式会社 東京技研サービス(東京都府中市)の自動水洗式飼育機(D 79×W 486 × H 160 cm)を使用し、金属製前面・床網目飼育ケージ(D 23.8×W 15.8×H 16.0 cm , 株式会社 東京技研サービス)に動物を1匹ずつ収容し飼育した。但し、自然分娩母体は、妊娠18日以降哺育4日まで金属製前面・床網目飼育ケージ(D 25.0×W 36.8×H 16.0 cm )に哺育トレーおよび巣作り材料(アルファードライ)を入れて飼育した。飼育ケージは隔週1回、給餌容器は週1回、安評センター標準操作手順書に従い交換した。飼育室の衛生管理は、標準操作手順書に従い行った。

飼料は、オリエンタル酵母工業株式会社(東京都中央区)製造の NMF 固型飼料(放射 線滅菌飼料)を使用した。本試験に使用した飼料中の汚染物質の分析は、オリエンタル酵 母工業株式会社が財団法人 日本食品分析センター(東京都渋谷区)に依頼し実施した。 その分析成績書は『Reference data 3』に示した。

飲水は、水道水を自由に摂取させた。水道水の分析は1年に4回、財団法人 静岡県生活科学検査センター(静岡県浜松市)で実施し、その水質検査成績書は『Reference data 4』に示した。

なお、動物の飼育期間中、データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった。

#### 4) 群分け

動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように 平成3年10月8日に群分けした。

動物の識別は個体別に耳に入れ墨をするとともにケージごとに安評センター動物標識番号 (Animal ID-No.) をつけた。

#### 5) 試験群の構成

試験群の構成は1対照群および3被験物質投与群の計4群とした。

性	試験群	用 量 (mg/kg)	動物数	動物番号
雄	1	0 (対照群)*	12	1001 ~ 1012
	2	100	12	1101 ~ 1112
	3	300	12	1201 ~ 1212
	4	1, 000	1 2	1301 ~ 1312
雌	1	(対照群)*	1 2	2001 ~ 2012
	2	100	12	2101 ~ 2112
	3	300	12	2201 ~ 2212
	4	1,000	12	2301 ~ 2312

<sup>\*</sup> 局方注射用蒸留水のみを投与した。

#### 6) 用量設定理由

本試験の用量は先に実施したラットを用いた反復投与毒性/生殖発生毒性併合予備試験 (試験番号 1796) の結果を参考にして決定した。

すなわち、0, 10, 100および 1, 000 mg/kgを雄および雌に2週間連続経口投与した結果、1, 000 mg/kg 群の雄で肝臓重量が増加した。

以上の結果から、本試験の最高薬量は予備試験と同じ 1,000 mg/kgを設定し、以下公比約 3 にて除し、300 および 100 mg/kgの用量を設定した。

#### 7)被験物質の調製,濃度分析

被験物質の必要量を注射用蒸留水に溶解し、20(\(\nu/\(\nu\)) %溶液を調製した。

これを原液とし、注射用蒸留水で順次希釈し、各群の投与溶液を調製した。調製後は、使 用時まで冷蔵庫に保存した。

被験物質調製液の安定性は 0.2, 20(w/v) %溶液の場合、冷蔵保存で1週間以上安定であることが確認されている『Reference data 5』ため、調製は1週間に1回実施した。

被験物質調製液の濃度分析は、各群の調製液について、調製開始時に調製したバッチから無作為にサンプルを抽出し実施した。その結果、97.0~103 %の範囲で適切に調製されており問題はなかった『Reference data 6』。

#### 8) 投与方法および投与期間

投与経路は、OECDガイドライン「反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験」で指示されている投与経路に準じて強制経口投与を選択した。

投与容量は、体重 100 g当り 0.5 ml とし、個体別に測定した最新体重に基づいて算出した。

雄の投与期間は、交配前14日から交配期間を通じて交配期間終了後の解剖前日までの45日間とした。雌の投与期間は、交配前14日間,交配期間および妊娠期間を通じて哺育3日まで(40~46日間)とした。なお、交尾不成立の雌は交配期間終了後の解剖前日まで45日間投与した。

#### 9) 観察および検査項目

#### a. 一般状態の観察

毎日行い、異常の有無を記録した。

#### b. 体重測定

雄では、投与開始日と投与 7, 14, 21, 28, 35, 42および46日(剖検日)に測定した。雌では、交配前および交配期間中は、投与開始日と投与7および14日に、それ以後は7日毎に測定した。交尾成立後の雌は、妊娠 0, 7, 14, 21 日および哺育 1, 4 日に測定した。

#### c. 飼料摂取量の測定

雄では、交配前期間中の投与7および14日に測定した。雌は、交配前期間中の投与7および14日、妊娠期間中は妊娠7,14および21日に、また哺育期間中は哺育4日に摂取量を測定し、それぞれの測定期間の1日平均摂取量を算出した。

#### d. 交 配

交配前14日間の性周期観察を行った雌と同群内の雄を1対1で最長2週間毎晩同居させた。 翌朝、腟垢中の精子確認をもって交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。

#### e. 自然分娩時および新生児の観察

自然分娩時に分娩状態の観察を行い、妊娠期間,妊娠率,出産率,分娩率,出生率を算出 した。

朝の観察で分娩が完了している場合は、その日を哺育1日として哺育日を起算した。従って、妊娠期間は前日を分娩日(哺育0日)として計算した。

新生児は出産後、出産児数および死産児数を調べ、性別を判定するとともに、外形異常の 有無を調べた。また、哺育1および4日に雌雄別の同腹児重量を測定し、雌雄別1匹当り の平均重量を算出した。

哺育4日目に新生児全例を屠殺し、主要器官の肉眼観察を行った。死産児および哺育期間 中の死亡児も同様に主要器官の肉眼観察を行った。また、新生児の4日生存率を算出した。

#### 1. 臨床検査

各群の雄全例について剖検時に実施した。

動物を約16時間絶食させた後、エーテルで麻酔後開腹し、腹部大動脈から採血した。

#### • 血液学検査:

血液学検査には初血を用いた。THMS H6000(米国テクニコン社)を用いて下記の項目を測定した(EDTA-3K添加血液)。

		The state of the s
白 血 球 数	(WBC)	暗視野板法
赤 血 球 数	(RBC)	暗視野板法
ヘモグロビン量	(HGB)	シアンメトヘモグロビン法
ヘマトクリット値	(HCT)	全赤血球の容積より補正
平均赤血球容積	(MCV)	RBC, HCTより算出
平均赤血球血色素量	(MCH)	HGB, RBCより算出
平均赤血球血色素濃度	(MCHC)	HGB, HCTより算出
血 小 板 数	(PLT)	暗視野板法
白 血 球 百 分 率		フローサイトケミストリー法

網状赤血球数 (RC) についてはキャピロット(テルモ株式会社、東京都渋谷区)で染色後、 血液塗抹標本を作製し鏡検した。

#### • 生化学検査:

生化学検査には血清を用いた。CentrifiChem ENCORE II (ベーカー社、米国) および EKTACHEM 700N(コダック社、米国) を用いて下記の項目を測定した。

総 蛋 6	Ė	(TP)	ビューレット法
アルプミ	·	(Alb)	B. C. G. 法
A/G比		(A/G)	計算値
<u>ш</u> #	唐	(Glu)	ヘキソキナーゼ法
尿 素 窒 勇	秦	(BUN)	ウレアーゼ改良法
クレアチニン	·	(Crea)	Jaffe'法
総ビリルビン		(T-Bili)	ジアゾ色素法
グルタミン酸オキ	トザロ酢酸		
トランスアミナ	ナーゼ	(GOT)	Karmen改良法
グルタミン酸ピル	レビン酸		
トランスアミナ	ナーゼ	(GPT)	Wroblewski and LaDue改良法
γーグルタミル ト	トランス		
ペプチダーゼ		(γ -GTP)	酵素法

カルシウム(Ca)アリザリン法無機リン(IP)モリブデンブルー法カリウム(K)電極法塩素(C1)電極法

#### g. 病理学検査

#### • 病理解剖および器官重量:

解剖では動物の外観、口腔、鼻孔および頭蓋腔、骨格、脳および脊髄の外観と切断面、胸腔、腹腔および骨盤腔とその内臓、頸部の組織および器官を検査し、すべての肉眼的異常について、部位、大きさ、硬さなどを記録した。

#### ①交尾不成立の雌および自然分娩の認められない雌:

交尾不成立の雌は交配終了後の雄の剖検時に、自然分娩の認められない雌は妊娠25日にそれぞれエーテル麻酔下で放血屠殺後剖検した。

皮膚,乳腺、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨(骨髄を含む)、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃および十二指腸、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、腟、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体および脊髄を10%中性緩衝ホルマリン液に固定した。

着床痕が認められない動物は不妊と判定した。

#### ②雄および自然分娩した雌:

雄については交配終了後、雌は哺育4日にエーテル麻酔後放血屠殺し、主要器官の肉眼的 観察を行った後、肝臓、腎臓、胸腺、精巣上体、卵巣および精巣重量を測定し、器官重量 ・体重比を算出した。また、全動物の重量測定器官、脳、心臓、脾臓、副腎、精嚢、前立 腺、下垂体および肉眼所見で変化が認められた器官・組織(腹腔内の塊および肺)を10% 中性緩衝ホルマリン液に固定した。なお、精巣および精巣上体はブアン氏液に固定した。 雌については、剖検時に黄体数および着床痕数を調べた。

#### • 病理組織学検査:

下記の①~③に該当する動物について組織学検査を実施した。

常法に従って株式会社 関東組織形態研究所(埼玉県与野市)でパラフィン切片を作製し、 ヘマトキシリン・エオジン染色した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程 度について記録した。

①交尾成立した雄および自然分娩した雌の対照群と高用量群全例の脳,胸腺,心臓,肝臓,腎臓,脾臓,副腎,卵巣,精巣および異常病変部組織(腹腔内の塊,肺)。なお、雄の1,000 mg/kg群で腎臓の蛋白円柱や硝子滴変性,尿細管上皮の好塩基性化の発生数の増加が認められたため、100 および 300 mg/kg群の雄の腎臓についても行った。

- ②交尾不成立および妊娠不成立の雌雄全例の脳,胸腺,心臓,肝臓,腎臓,脾臓,副腎,腟,子宮,卵巣,精巣,精巣上体,精嚢,前立腺および下垂体。
- ③自然分娩の認められない雌のすべての固定器官。

#### 10) データの記録および統計分析

本試験の諸データは、安評センターのコンピュータ・システムを用いて記録し、試験成績 については下記の方法により統計分析を行った。

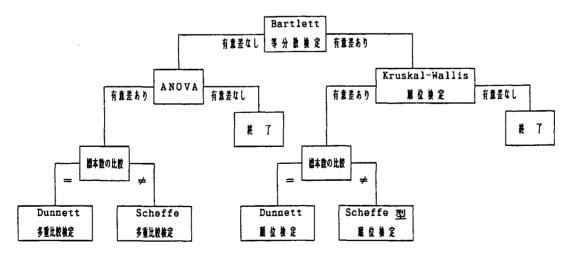
なお、哺育期間中の新生児に関する成績は1母体当りの平均を1標本とした。有意水準は \*: P< 0.05 および\*\*: P< 0.01 の2段階とした。

#### • 多重比較検定3):

体重,飼料摂取量,黄体数,着床痕数,出産児数,死産児数,性比,平均性周期, 妊娠期間,着床率,分娩率,出生率,外形異常発現率,新生児の4日生存率, 器官重量,器官重量・体重比、血液および生化学検査値

最初に Bartlett の等分散検定を実施した。等分散の場合は一元配置分散分析を行った。 分散が有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnett の多重比較検定、各群の標本数が異なる場合は Scheffeの多重比較検定で対照群と各投薬群間の有意差を検定した。

Bartlettの等分散検定で不等分散の場合は Kruskal-Wallis の順位検定を実施した。有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnettの順位検定、各群の標本数が異なる場合は Scheffe の順位検定で対照群と各投薬群間の有意差を検定した。



X²検定<sup>4,5)</sup>:
 出産率,交尾率,妊娠率

#### ・ Fisherの直接確率検定法5)

病理組織学検査(群間に程度差が認められた場合、累積カイ二乗検定を実施した。)

#### 11. 試 験 結 果:

- 1) 反復投与毒性
- a. 死亡および一般状態(Table 1 , Appendix 1-1-1 ~ 1-2-12) 死亡例は、雌雄ともに投与期間を通じいずれの投与群にも観察されなかった。 一般状態の観察では、雌雄とも被験物質投与による変化は認められなかった。自然発生性 の所見として雄の 100 mg/kg群で腹腔内の腫瘤および泌尿生殖器の出血が投与7週目に1

一般状態の観察では、雌雄とも被験物質投与による変化は認められなかった。自然発生性の所見として雄の 100 mg/kg群で腹腔内の腫瘤および泌尿生殖器の出血が投与7週目に1例、眼分泌物が投与4週目に、また切歯異常(上顎切歯折れ)が投与3週目に同一個体の1例に観察された。雌では、眼分泌物が対照群で妊娠8日に1例および 100 mg/kg群で妊娠13日目から哺育1日目にかけて1例に観察された。

- b. 体重(Figure 1 ~ 2 , Table 2-1 ~ 2-2, Appendix 2-1-1 ~ 2-2-12) 雌雄ともに各群の体重はほぼ同様に推移し、対照群と被験物質投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- c. 飼料摂取量(Figure 3  $\sim$  4 , Table 3-1  $\sim$  3-2, Appendix 3-1-1  $\sim$  3-2-12) 雌雄ともに各群の摂餌量はほぼ同様に推移し、対照群と被験物質投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- d. 雄の血液学的検査(Table 4, Appendix 4) 対照群と被験物質投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- e. 雄の生化学検査 (Table 5 , Appendix 5) 300 および 1,000 mg/kgでは、対照群と比べ総ビリルビン, 総蛋白およびアルブミン量が増加し、1,000 mg/kg 群ではさらに血糖値が減少した。その他、100 および 300 mg/kg群で GOTの減少、100 mg/kg 群で γ-GPTの増加、100, 300および 1,000 mg/kg群でカルシウムの増加、300 mg/kg 群で無機リンの増加、100 mg/kg 群でカリウムの減少が認められたが、いずれも軽微な変化か、用量相関性のない変化であった。
- f. 器官重量(Table 6-1 ~ 6-2, Appendix 6-1-1 ~ 6-4-4) 雄では、300 および 1,000 mg/kg群で対照群に比べ肝臓の実重量および相対重量がともに増加した。さらに、1,000 mg/kg 群では、腎臓の実重量および相対重量がともに増加し、300 mg/kg 群でも統計学的有意差はないものの増加傾向が認められた。 雌では、実重量および相対重量とも対照群と被験物質投与群との間で統計学的有意差が認められた器官はなかった。

g. 剖検所見 (Table 7-1 ~ 7-2, Appendix 7-1 ~ 7-2)

雄では、肝臓の肥大が 1,000 mg/kg群で12例中2例に観察された。その他、自然発生性の病変と考えられる所見として、腹腔内の塊(脂肪壊死)が対照群に1例、腎臓の腫瘤および白色斑/区域が 100 mg/kg群の同一個体1例に観察された。なお、雄のうち交尾不成立は 100 mg/kg群に1例、妊娠不成立は 100 kgが 1,000 mg/kg群に各1例認められたが、特に生殖器系器官の異常は認められなかった。また、交尾不成立の雌は 100 mg/kg群に1 例認められたが、異常は観察されなかった。妊娠不成立の雌は、100 および 1,000 mg/kg 群の各1例に認められたが、異常所見は観察されなかった。

哺育 4 日の母動物の剖検では、被験物質投与による影響が示唆される所見は観察されなかった。自然発生性の病変と考えられる所見として、肺の有色斑/区域が対照群および 100~mg/kg 群にそれぞれ 1~00~mg/kg 群に1~00~00 段 群に1~00~00 発息が 1~00~00 の 1~00 の 1~00

#### h. 病理組織学検査 (Table 8-1 ~ 8-2, Appendix 8-1 ~ 8-7)

交尾成立した雄および自然分娩した雌は、対照群、100、300および 1,000 mg/kg群でそれぞれ 12, 10, 12, 11 例および 11, 10, 12, 11 例であった。

100 mg/kg 群の雄の1例に腎芽腫が観察された。

分娩不能動物は対照群の1例に認められた。この動物では、脾臓の色素沈着,腎臓の石灰 沈着・リンパ球浸潤が観察された。

交尾不成立の動物は 100 mg/kg群で雌雄各1例観察された。これらの動物では、脾臓の色素沈着、腎臓の尿細管上皮好塩基性化・石灰沈着が雌雄に、心臓の石灰沈着、肝臓の小肉芽巣、腎臓の好酸性小体・蛋白円柱、副腎の空胞化が雄に観察された。

妊娠不成立の動物は、100 および 1,000 mg/kg群で雌雄各1例に認められた。これらの動物では、脾臓の色素沈着、肝臓の小肉芽巣が雌雄に、心臓の細胞浸潤、胸腺の扁平上皮化生、腎臓の尿細管上皮好塩基性化・好酸性小体・リンパ球浸潤、副腎の空胞化が雄に、腎臓の石灰沈着が雌にそれぞれ認められた。

#### 2) 生殖発生毒性

a. 交尾および受胎能(Table 9 , Appendix 9-1-1 ~ 9-2-4 )

交尾は、100 mg/kg 群を除き対照群を含むすべての群で全例成立した。100 mg/kg 群では 1組が交尾不成立で、交尾率は91.7%であった。

受胎は、対照群および 300 mg/kg群の交尾成立の雌全例で成立し、100 mg/kg 群では11例 中10例、1,000 mg/kg 群では12例中11例で成立した。

性周期観察では、100 mg/kg 群の1 例に偽妊娠と考えられる性周期の停止(連続した発情休止期像)が11日間続いたが交尾はその後成立した。その他、1,000 mg/kg 群の平均性周期は対照群の4.0 H に比べて4.3 H と長く、統計学的有意差が認められた。しかし、この変化は1 例が平均 5.3 H と長かったことによるものであり、その他の動物は、対照群と比べてほぼ同様な周期を示した。

b. 分娩および哺育 (Table 10, Appendix 10-1 ~ 11-4 )

分娩時観察では、いずれの指標においても対照群と被験物質投与群との間に統計学的に有意差は認められなかった。すなわち、各群の妊娠期間,黄体数,着床痕数,出産児数,出産生児数,性比,4日生存児数および死産児数はほぼ同様な値を示し、出産率,着床率,分娩率,出生率および4日生存率に群間差は認められなかった。

その他、対照群の1例に分娩徴候が認められなかったため、妊娠25日目に剖検した。その結果、死亡胎児1例の子宮内残留が認められた。この母動物の剖検所見および組織学所見には被験物質投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

c. 新生児の形態, 体重および剖検所見(Table 11  $\sim$  12, Appendix 10-1  $\sim$  12-2-4 ) 新生児の外表検査では、外傷(耳介、後肢)が 100 mg/kg群の 2 例に観察されたのみで、その他異常は観察されなかった。

哺育1および4日目の体重には雌雄ともに群間差はなく、統計学的有意差は認められなかった。

死産児および哺育4日までの死亡児の剖検では、主要器官の異常は認められなかった。哺育4日目の剖検では、肝臓の奇形結節が 300 mg/kg群の1例に観察されたのみでその他異常は観察されなかった。

#### 12. 考察および結論:

#### 1) 反復投与毒性

死亡例は雌雄ともに投与期間を通じ、いずれの群にも観察されず、一般状態にも被験物質 投与の影響は認められなかった。

体重および飼料摂取量では、雌雄ともに群間差は認められず、被験物質投与の影響は認められなかった。

雄の血液学的検査では、いずれの検査項目においても被験物質投与の影響と考えられる変化はなかった。生化学検査では、300 および 1,000 mg/kg群でアルブミンの増加に伴う総蛋白および総ビリルビンの増加が認められ、さらに 1,000 mg/kg群では、血糖値の減少が認められた。これら、1,000 mg/kg 群で認められたアルブミンの増加,総蛋白および総ビリルビンの増加は、肝臓に対する影響を示唆するものであり、被験物質投与の影響と考えられた。

器官重量において、雌では被験物質投与の影響は認められなかったが、雄の 300および 1,000 mg/kg 群では肝臓の実重量および相対重量が増加し、さらに 1,000 mg/kg群では腎臓の実重量および相対重量が増加した。また、300 mg/kg 群では統計学的有意差は認められないものの腎臓の実重量および相対重量の増加傾向が認められた。

肝臓重量の増加に関連する剖検所見として、雄の 1,000 mg/kg群で12例中2例に肝臓の肥大が観察され、被験物質投与の影響と考えられた。組織学検査では、肝臓の肥大を裏付ける明確な形態学的変化は認められず、光顕所見には現われない程度の機能的増大による肥大と考えられる。その他、腎臓の蛋白円柱と硝子滴変性が病変の程度としては軽度ではあるが雄の 1,000 mg/kg群で発生数の増加または増加傾向を示した。また、同群の腎尿細管上皮の中等度好塩基性化は11例中4例に観察された。これら腎臓の変化は、被験物質投与による特異的な変化ではなく、対照群にも観察されるような自然発生的な病変が雄では被験物質投与により増強されたものと考えられた。分娩不能動物,交尾不成立動物および妊娠不成立動物の組織学検査では、それぞれの原因に関連すると考えられる異常所見は認められなかった。

以上のことから、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオールの反復投与毒性は、 $300 \, mg/kg/day$  以上の雄の投与群で認められた肝臓および腎臓重量の増加または増加傾向、また、 $1,000 \, mg/kg/day$  群の雄で認められたアルブミンの増加に伴う総蛋白および総ビリルビンの増加ならびに血糖値の減少、腎臓の蛋白円柱,硝子滴変性数の増加または増加傾向、尿細管上皮の好塩基性化の程度の増強および肝臓の肥大と考えられ、最大無影響量は  $100 \, mg/kg/day$  と推定される。

#### 2) 生殖発生毒性

交尾能および受胎能に被験物質投与の影響は認められなかった。性周期観察で、 $1,000\,mg$ /kg 群の平均性周期に統計学的有意差が認められたが、1 例が平均 5.3日と長かったことによる平均値の偏りであり、その他の動物では対照群と同様な性周期を示していることから被験物質投与の影響とは考えられない。

分娩時観察では、対照群の1例を除き、妊娠動物の全例が正常に分娩し、哺育期間を通じ 被験物質投与の影響は認められなかった。また、新生児の外表検査でも被験物質投与によ ると考えられる異常はなく、体重も哺育4日まで群間に差はなく順調に増加した。

死産児および哺育4日までの死亡児ならびに哺育4日目の剖検では、被験物質投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

以上のことから、2, 2-3 メチル-1, 3-7 ロパンジオールの生殖・発生に及ぼす影響は、1,000 mg/kg/day 投与によっても認められなかった。

# 13. 参 考 文 献:

- 1) OECD guideline for testing of chemicals: Extended Steering Group Document. No. 3 (1990).
- 2) Govt. Reports Announcements & Index: Information profiles on potential occupational hazards: Glycols. NTIS/PB89-215776 (1982).
- 3) Shayne, C. G. and Carrol, S. W.: Statics and Experimental Design For Toxicologists. Telford Press (1986).
- 4) 佐久間昭:薬効評価 I -計画と解析-、東京大学出版会(1977)。
- 5) 石居 進:生物統計学入門、培風館(1975)。

# Figures, Tables

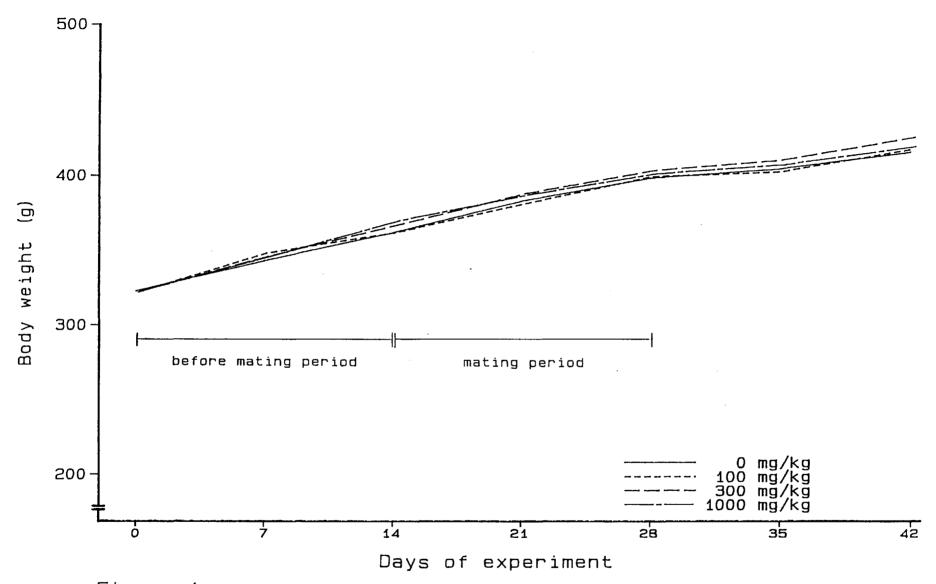


Figure 1 Body weight change of male rats treated with Neopentyl glycol

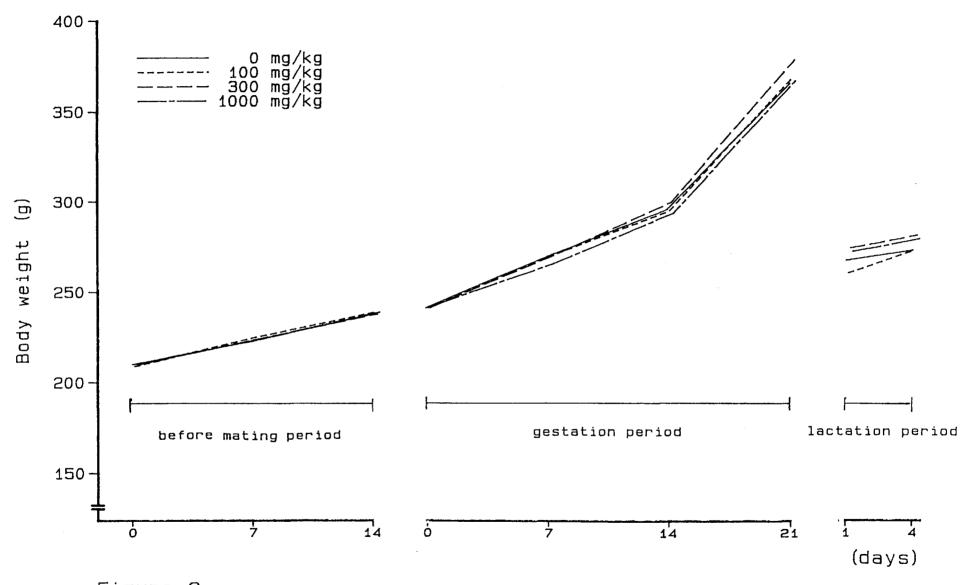


Figure 2 Body weight change of female rats treated with Neopentyl glycol

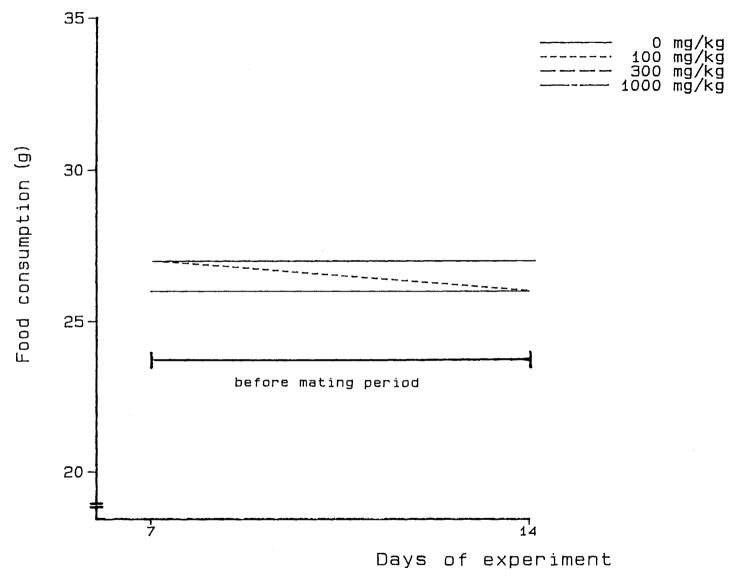


Figure 3
Food consumption of male rats treated with Neopentyl glycol

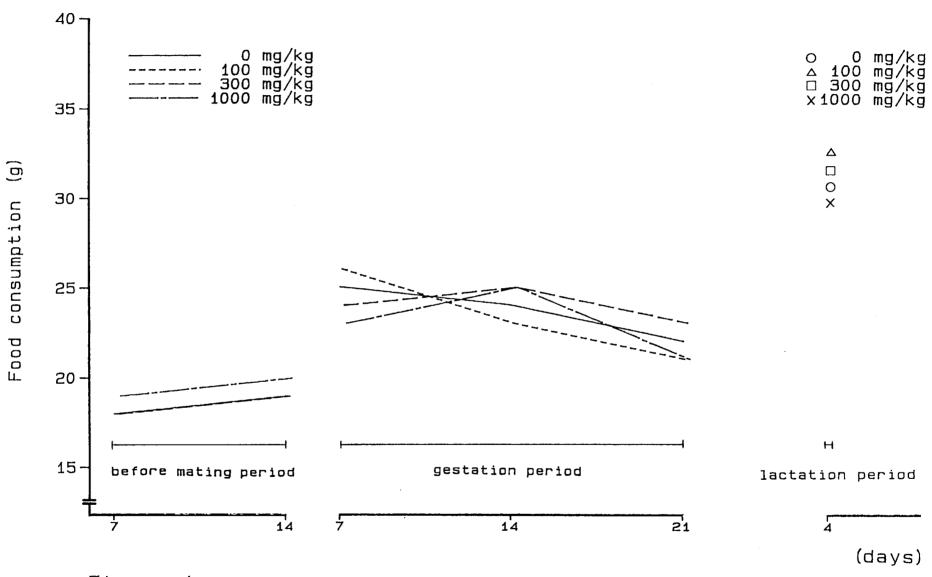


Figure 4
Food consumption of female rats treated with Neopentyl glycol

Sex	Male			Femal e				
Dose level (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
No. of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12
No. of dead animals Mortality(%)	0	0	0 0	0	0	0	0	0

Table 2-1 Body weight change of male rats treated with Neopentyl glycol

Exp. No. 1813(115-005)

Unit : g

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
Days of experiment	0 323 <u>+</u> 9.6	322 <u>+</u> 11.7	323 <u>+</u> 12.7	323 <u>+</u> 9.4
	7 343 ± 16.5	348 <u>+</u> 8.8	346 ± 17.2	346 <u>+</u> 15.6
1	4 362 ± 19.0	$362 \pm 18.1$	367 <u>+</u> 20.1	$370 \pm 20.6$
2	1 383 ± 19.3	$381 \pm 18.3$	388 ± 21.1	387 ± 21.1
2	8 398 <u>+</u> 21.6	399 <u>+</u> 20.1	403 <u>+</u> 23.5	401 <u>+</u> 23.7
3	5 404 <u>+</u> 22.2	402 <u>+</u> 20.9	410 <u>+</u> 25.6	407 <u>+</u> 28.9
. 4	2 415 ± 23.8	417 <u>+</u> 25.4	425 <u>+</u> 28.5	$419 \pm 30.8$
Gain 0-4	92 <u>+</u> 20.6	95 <u>+</u> 25.5	101 <u>+</u> 20.4	96 <u>+</u> 24.9

Values are expressed as Mean +S.D.

Table 2-2 Body weight change of female rats treated with Neopentyl glycol

Exp. No. 1813(115-005)

					Unit : g
Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
efore mating period					
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	0	210 <u>+</u> 6.6	209 ± 6.0	210 <u>+</u> 5.6	210 <u>+</u> 6.0
	7	223 <u>+</u> 8.5	225 <u>+</u> 8.7	224 <u>+</u> 7.4	224 <u>+</u> 9.1
	14	238 ± 13.2	239 ± 10.1	238 <u>+</u> 6.3	239 <u>+</u> 12.7
Gain	0-14	28 <u>+</u> 10.4	29 <u>+</u> 7.5	28 <u>+</u> 4.8	29 <u>+</u> 9.4
Sestation period					
No. of dams		12	10	12	11
Days of gestation	0	242 <u>+</u> 15.6	242 <u>+</u> 13.1	242 <u>+</u> 6.6	243 <u>+</u> 13.3
	7	270 <u>+</u> 19.4	270 <u>+</u> 15.4	270 <u>+</u> 9.5	266 <u>+</u> 18.1
	14	296 <u>+</u> 19.6	295 <u>+</u> 14.9	300 ± 11.7	294 <u>+</u> 24.1
	21	365 <u>+</u> 28.0	368 <u>+</u> 19.9	$378 \pm 16.9$	367 <u>+</u> 34.6
Gair	0-21	123 <u>+</u> 23.8	125 <u>+</u> 12.8	136 <u>+</u> 15.4	123 ± 25.2
actation period					
No. of dams		11	10	12	11
Days of lactation	1	267 ± 19.4	260 <u>+</u> 17.1	274 <u>+</u> 15.0	272 <u>+</u> 21.7
	4	273 ± 14.8	273 <u>+</u> 16.0	281 <u>+</u> 13.9	279 <u>+</u> 25.5
Gai	n 1-4	6 <u>+</u> 5.7	13 <u>+</u> 8.4	7 <u>+</u> 6.4	8 <u>+</u> 10.4

Values are expressed as Mean+S.D.

Unit : g/day

Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	1-7	26 ± 2.3	27 <u>+</u> 2.4	27 <u>+</u> 2.1	27 <u>+</u> 2.8
Cumulatina	8-14	26 <u>+</u> 1.9	26 <u>+</u> 2.8	27 <u>+</u> 2.6	27 <u>+</u> 2.1
Cumulative consumption	1-14	363 <u>+</u> 27.8	370 <u>+</u> 31.0	377 <u>+</u> 32.1	376 <u>+</u> 32.9

Values are expressed as Mean + S.D.

111	٦i	ŧ	٠	0/	day	
01	11	ı.		K/	uay	

					mit . g/day
Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
efore mating period					
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	1-7	18 <u>+</u> 1.6	18 ± 1.6	18 <u>+</u> 1.0	19 <u>+</u> 2.1
Cumulative	8-14	19 <u>+</u> 2.1	19 <u>+</u> 1.8	19 <u>+</u> 1.4	20 ± 2.4
consumption	1-14	258 ± 24.4	258 <u>+</u> 21.6	259 <u>+</u> 15.6	268 <u>+</u> 29.0
estation period					
No. of dams		12	10	12	11
Days of gestation	7	25 <u>+</u> 3.6	26 <u>+</u> 3.6	24 <u>+</u> 2.8	23 <u>+</u> 3.5 (10)
	14	24 <u>+</u> 2.4	23 <u>+</u> 2.8	25 ± 2.5	25 <u>+</u> 3.5
G1 - 1 '	21	22 <u>+</u> 3.0	21 <u>+</u> 4.0	23 ± 3.1	21 ± 3.3
Cumulative consumption	7-21	70 <u>+</u> 6.8	70 <u>+</u> 8.3	72 <u>+</u> 6.2	69 <u>+</u> 8.8 (10)
actation period					
No. of dams		11	10	12	11
Days of lactation	4	31 <u>+</u> 2.8	33 ± 4.5	32 ± 2.4	$30 \pm 4.7$

Values are expressed as Mean±S.D.

Values in parentheses are expressed number of dams measured

Day: 45

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
ICT (%)	46.6 <u>+</u> 1.7	$46.7 \pm 3.0$	$47.2 \pm 1.9$	44.7 <u>+</u> 2.4
HGB(g/dl)	$14.8 \pm 0.5$	$14.7 \pm 0.9$	14.8 <u>+</u> 0.6	14.2 ± 0.5
RBC(x10 <sup>e</sup> /wm³)	9.61 <u>+</u> 0.30	$9.47 \pm 0.72$	$9.57 \pm 0.46$	$9.14 \pm 0.48$
4CV(μ=³)	48.5 <u>+</u> 1.4	49.4 <u>+</u> 1.8	49.4 ± 1.5	$48.9 \pm 1.2$
MCH(pg)	$15.4 \pm 0.4$	$15.6 \pm 0.7$	15.5 ± 0.6	15.6 <u>+</u> 0.5
MCHC(%)	$31.7 \pm 0.4N$	$31.5 \pm 0.5$	$31.4 \pm 0.5$	31.9 <u>+</u> 1.0
PLT (x10³/sm³)	1172 <u>+</u> 88	1232 <u>+</u> 188	1304 <u>+</u> 126	1274 <u>+</u> 110
WBC(x10³/ma³)	6.7 <u>+</u> 1.3	$7.0 \pm 1.5$	6.8 <u>+</u> 0.9	$7.0 \pm 1.3$
Differential leukocyt counts(%)	e			
NEUT	29 <u>+</u> 7N	29 <u>+</u> 9	27 <u>+</u> 5	29 <u>+</u> 4
LYMPH	66 <u>+</u> 8	67 <u>+</u> 9	68 <u>+</u> 5	66 <u>+</u> 4
MONO	3 <u>+</u> 1	2 <u>+</u> 1	2 <u>+</u> 1	3 <u>+</u> 1
EOSN	2 <u>+</u> 1N	2 <u>+</u> 1	2 <u>+</u> 1	2 + 0
BASO	0 ± 0	0 <u>+</u> 0	0 + 0	0 ± 0
LUC	1 <u>+</u> 0	1 <u>+</u> 0	I <u>+</u> 0	1 <u>+</u> 0
Reticulocyte(º/oo)	11 ± 3N	14 <u>+</u> 11	11 <u>+</u> 6	10 ± 3

Values are expressed as Mean±S.D. LUC: Large unstained cells

N : Non parametric analysis

Day: 45

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
Glucose(mg/dl)	152 <u>+</u> 7N	154 <u>+</u> 17	164 <u>+</u> 26	140 ± 10 **
T.bilirubin(mg/dl)	0.25 ± 0.02N	0.26 <u>+</u> 0.02	0.28 + 0.02 *	0.32 <u>+</u> 0.04 **
BUN(mg/dl)	15.5 <u>+</u> 2.4	$17.7 \pm 4.4$	18.2 ± 3.0	18.8 <u>+</u> 2.6
Creatinine(mg/dl)	$0.64 \pm 0.04$	0.66 <u>+</u> 0.08	0.69 <u>+</u> 0.09	0.68 ± 0.06
T.protein(g/dl)	$6.02 \pm 0.18$	$6.07 \pm 0.11$	6.29 <u>+</u> 0.16 **	6.42 <u>+</u> 0.19 **
Albumin(g/dl)	3.25 <u>+</u> 0.12	3.31 <u>+</u> 0.09	3.46 <u>+</u> 0.16 **	3.52 <u>+</u> 0.14 **
A/G	1.18 <u>+</u> 0.05	1.21 <u>+</u> 0.06	1.23 <u>+</u> 0.08	1.22 + 0.05
Potassium(mmol/l)	4.87 ± 0.23	4.52 <u>+</u> 0.41 *	4.91 <u>+</u> 0.38	4.72 ± 0.24
Chloride(mmol/1)	105.5 ± 1.3	106.8 <u>+</u> 1.8	$106.5 \pm 1.7$	105.2 ± 1.2
Calcium(mg/dl)	9.34 <u>+</u> 0.31	9.64 <u>+</u> 0.24 *	9.81 <u>+</u> 0.42 **	9.67 <u>+</u> 0.27 *
[.phosphate(mg/dl)	5.37 ± 0.67	$5.75 \pm 0.52$	6.43 <u>+</u> 0.96 **	5.68 <u>+</u> 0.48
GOT(U/1)	49 ± 10N	38 <u>+</u> 4 **	42 <u>+</u> 10 *	43 <u>+</u> 8
GPT(U/I)	24 <u>+</u> 5	21 <u>+</u> 5	23 <u>+</u> 3	20 <u>+</u> 2
Gamma-GTP(U/I)	$0.5 \pm 0.4$	1.4 + 0.5 **	0.3 <u>+</u> 0.5	$0.5 \pm 0.4$

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*: p<0.05 \*\*: p<0.01

N : Non parametric analysis

Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
o. of animals examined		12	12	12	12
ody weight	(g)	391 <u>+</u> 23	395 <u>+</u> 23	399 <u>+</u> 27	392 <u>+</u> 30
bsolute organ weight					
Thymus	(mg)	303 <u>+</u> 70	333 <u>+</u> 36	286 <u>+</u> 57	313 <u>+</u> 82
Liver	(g)	11.23 ± 1.15	11.49 ± 0.96	12.52 <u>+</u> 1.18 *	13.07 <u>+</u> 1.43 **
Kidneys	(g)	2.61 ± 0.18	$2.70 \pm 0.16 (11)$	$2.83 \pm 0.24$	2.94 <u>+</u> 0.33 *
Testes	(g)	$3.41 \pm 0.16$	3.45 <u>+</u> 0.18	3.42 <u>+</u> 0.15	$3.47 \pm 0.22$
Epididymides	(g)	1.18 ± 0.08	1.25 <u>+</u> 0.10	1.19 ± 0.10	$1.23 \pm 0.14$
Relative organ weight					
Thymus	(mg%)	77.170 <u>+</u> 16.376	84.433 <u>+</u> 8.928	71.518 ± 12.979	79.578 <u>+</u> 18.122
Liver	(g%)	2.865 <u>+</u> 0.164	2.911 ± 0.217	3.137 ± 0.154 **	3.331 ± 0.170 **
Kidneys	(g%)	$0.666 \pm 0.037$	$0.678 \pm 0.046 (11)$	$0.711 \pm 0.049$	0.749 ± 0.052 **
Testes	(g%)	$0.873 \pm 0.058$	$0.874 \pm 0.053$	$0.861 \pm 0.045$	$0.889 \pm 0.092$
Epididymides	(g%)	$0.301 \pm 0.021$	$0.316 \pm 0.021$	0.299 <u>+</u> 0.025	$0.315 \pm 0.038$

Values are expressed as Mean + S.D.

Values in parentheses are expressed number of animals measured

Significantly different from control group; \*: p<0.05 \*\*: p<0.01

Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
o. of animals examined		11	10	12	11
ody weight	(g)	273 <u>+</u> 15	273 ± 16	281 ± 14	279 <u>+</u> 25
bsolute organ weight					
Thymus	(mg)	197 <u>+</u> 52	178 <u>+</u> 44	208 ± 53	201 <u>+</u> 46
Liver	(g)	10.85 ± 0.91	11.36 ± 1.21	10.92 <u>+</u> 1.25	11.33 ± 1.41
Kidneys	(g)	$1.86 \pm 0.19$	1.98 <u>+</u> 0.20	2.00 <u>+</u> 0.21	$1.95 \pm 0.22$
Ovaries	(mg)	100 <u>+</u> 6N	98 <u>+</u> 7	100 <u>+</u> 13	102 <u>+</u> 18
elative organ weight					
Thymus	(mg%)	71.979 <u>+</u> 19.057	65.132 <u>+</u> 14.151	73.626 <u>+</u> 16.446	71.251 <u>+</u> 12.240
Liver	(g%)	3.965 <u>+</u> 0.170	4.160 <u>+</u> 0.258	3.884 <u>+</u> 0.369	4.050 ± 0.306
Kidneys	(g%)	0.682 <u>+</u> 0.063	$0.726 \pm 0.049$	$0.710 \pm 0.063$	0.697 <u>+</u> 0.042
Ovaries	(mg%)	36.769 <u>+</u> 2.106N	36.063 ± 2.926	35.722 <u>+</u> 4.349	36.572 <u>+</u> 6.152

Values are expressed as Mean±S.D. N: Non parametric analysis

Table 7-1.	Summary of gross findings (	45 days experiment)			Exp. No. 1813 (115-	005)
Sex: Male						
Dose level ( No. of animals Organ	mg/kg ) necropsied Findings	0 12	100 12	300 12	1000 12	
DIGESTIVE SYSTE liver abdominal cavi	enlarged	0 1	0	0	2 0	
URINARY SYSTEM kidney	mass white patch/zone	0	1 1	0	0	

Table 7-2. Summary of gross findings (sacrificed)	Exp. No. 1813 (115-005)
---	-------------------------

Corre	Female
Sex:	remaie

Dose level ( mg/kg ) No. of animals necropsied Organ Findings	0 11	100 10	300 12	1000 11	
RESPIRATORY SYSTEM lung colored patch/zone	1	1	0	0	
DIGESTIVE SYSTEM liver nodule	0	1	0	0	
REPRODUCTIVE SYSTEM ovary cyst	0	0	1	0	

Exp. No. 1813 (115-005)

Sex:	Male

Dose level No. of animals No. of animals No. of animals Organ	( mg/kg ) initially in study necropsied examined histologically Findings	T 1 2 3	100 10 10 10 10 T 1 2 3	300 12 12 12 12 T 1 2 3	1000 11 11 11 T 1 2 3
CARDIOVASCULAR heart	SYSTEM infiltration/cellular	(12)	( 0)	( 0)	(11)
HEMATOPOIETIC spleen	SYSTEM deposit of pigment	(12) - 12 0 0	( 0)	( 0)	(11)
DIGESTIVE SYST	cytological alteration fatty change granulation lymphocytic infiltration bile duct hyperplasia	(12) - 1 0 0 - 1 0 0 - 4 0 0 - 2 0 0 - 1 0 0 (1) - 1 0 0	(0)	( 0)    ( 0)	(11) - 1 0 0 - 0 0 0 - 2 0 0 - 1 0 0 - 0 0 0 (0)
URINARY SYSTEM kidney	basophilic change deposit of calcium eosinophilic body hyaline droplet protein cast lymphocytic infiltration fibrosis #nephroblastoma	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(11) - 7 4 0 - 2 0 0 - 11 0 0 - 4* 0 0 - 5 0 0 - 0 0 0 - 0 0 0 0
ENDOCRINE SYST adrenal gland	eM vacuolic change	(12) - 11 0 0	( 0)	( 0)	(11)

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked =: benign #: malignant (): No. of animals examined microscopically at this site. Significantly different from control group; \*: P < 0.05

		_			
Table 8-2.	Summary	ΩŦ	histological	findings (	(sacrificed)
TOOLO O D.	Summer 3	$\mathbf{v}_{\mathbf{T}}$	1170001001001	TILITIES	( DOCT TITOCG )

Exp. No. 1813 (115-005)

Sex: Female							
Dose level No. of animals No. of animals No. of animals Organ	( mg/kg ) in itially in study necropsied examined histologically Findings	Т :	0 11 11 11 1 2	3	100 10 10 0 T 1 2 3	300 12 12 12 0 T 1 2 3	1000 11 11 11 T 1 2 3
CARDIOVASCULAR heart	SYSTEM  deposit of calcium  infiltration/cellular	(11) - 1 - 2	1 0 2 0	0	( 0)	( 0)	(11) - 0 0 0 - 0 0 0
HEMATOPOIETIC spleen thymus	deposit of pigment hematopoiesis, increased atrophy squamous metaplasia	(11)	8 0 2 0 0 0 3 0	0	( 0)  ( 0) 	( 0)  ( 0) 	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
RESPIRATORY SY	STEM hemorrhage granulation	( 1) 1 1	1 0 1 0	0	( 0)	( 0)	( 0)
DIGESTIVE SYST liver	extological alteration granulation extramedullary hematopoiesis	(11) - ( - 2 - 2	0 0 2 0 2 0	0	(0)	( 0)	(11) - 1 0 0 - 0 0 0 - 3 0 0
URINARY SYSTEM kidney	basophilic change deposit of calcium protein cast lymphocytic infiltration	(11) - ( - 8 - ( - 1	0 0 8 0 0 0 1 0	0	(0)	( 0)	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
ENDOCRINE SYST adrenal gland		(11)	1 0	0	( 0)	( 0)	(11)

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked =: benign #: malignant (): No. of animals examined microscopically at this site.

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of pairs mated	12	12	12	12
No. of pairs copulated	12	11	12	12
No. of pregnant females	12	10	12	11
Copulation index (%) a)	100	91.7	100	100
Fertility index (%) b)	100	90.9	100	91.7
Estrus cycle (days) (Mean± S.D.)	4.0 <u>+</u> 0.1N	4.0 <u>+</u> 0.1	4.1 <u>+</u> 0.3	4.3±0.4 *

a): (Number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100

b): (Number of pregnant animals / number of animals with successful copulation) x 100

Significantly different from control group; \*: P(0.05

N : Non parametric analysis

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of dams observed	12	10	12	11
No. of dams delivered live pups	11	10	12	11
Duration of gestation (Mean +S.D.)	21.1 <u>+</u> 0.3	21.3 <u>+</u> 0.5	21.3 <u>+</u> 0.5	21.4 <u>+</u> 0.5
No. of total corpora lutea (Mean <u>+</u> S.D.)	170(15.5 <u>+</u> 1.0)	157(15.7 <u>+</u> 1.2)	193(16.1 <u>+</u> 1.7)	164(14.9 <u>+</u> 1.8)
No. of total implants (Mean ±S.D.)	163(14.8 <u>+</u> 1.2)N	152(15.2 <u>+</u> 1.3)	184(15.3 <u>+</u> 1.2)	153(13.9 <u>+</u> 2.7)
No. of total pups (Mean <u>+</u> S.D.)	152(13.8 <u>+</u> 1.2)N	141(14.1 <u>+</u> 1.6)	168(14.0 <u>+</u> 2.8)	141(12.8 <u>+</u> 2.2)
No. of total live pups (Mean ±S.D.)	151(13.7 <u>+</u> 1.2)	141(14.1 <u>+</u> 1.6)	168(14.0 <u>+</u> 2.8)	141(12.8 <u>+</u> 2.2)
Male Female	67( 6.1±1.9) 84( 7.6±2.5)	76( 7.6 <u>+</u> 1.8) 65( 6.5 <u>+</u> 1.6)	83( 6.9 <u>+</u> 2.5) 85( 7.1 <u>+</u> 2.5)	66( 6.0 <u>+</u> 2.2) 75( 6.8 <u>+</u> 2.4)
Sex ratio (Male/Female)	0.80( 67/ 84)	1.17( 76/ 65)	0.98( 83/ 85)	0.88( 66/ 75)
No. of total live pups on day 4 (Mean ±S.D.)				
Male	65( 5.9 <u>+</u> 2.0)	76(7.6 <u>+</u> 1.8)	81(6.8 <u>+</u> 2.4)	65( 5.9 <u>+</u> 2.2)
Female	81(7.4 <u>+</u> 2.7)	61( 6.1 <u>+</u> 1.1)	84( 7.0 <u>+</u> 2.4)	73( 6.6 <u>+</u> 2.2)
No. of total dead pups (Mean ±S.D.)	1( 0.1 <u>+</u> 0.3)	0	0	0
Gestation index (%) a)	91.7	100	100	100
Implantation index (%) b)	95.9N	96.8	95.3	93.3
Delivery index (%) c)	93.3N	92.8	91.3	92.2
Birth index (%) d)	92.6N	92.8	91.3	92.2
Viability index on day 4 (%) e)				
Male	97.0N	100	97.6	98.5
Female	96.4N	93.8	98.8	97.3

a): (Number of females with live pups / number of pregnant females) x 100

b): (Number of total implants / number of total corpora lutea) x 100

c): (Number of total pups / number of total implants) x 100

d): (Number of total live pups / number of total implants) x 100

e): (Number of total live pups on day 4 after birth / number of total live pups) x 100

N : Non parametric analysis

Dose level	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of dams	11	10	12	11
No. of live pups examined	151	141	168	141
No. of live pups with external anomalies (%,Mean <u>+</u> S.D.)	0	2(1.4) (0.2±0.4)	0	0
Type and incidence of external anomalies (%) a)				
Total	0	2 .	0	0
Trauma	0	2(1.4)	0	0

a): (Number of total live pups with external anomalies / number of total live pups) x 100

Table 12 Body weight change of pups(F1) from rats treated with Neopentyl glycol Exp. No. 1813(115-005)

Dose level		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of litters		11	10	12	11
Male					
Days after birth	1	6.0 <u>+</u> 0.2N	5.8 <u>+</u> 0.4	$6.0 \pm 0.6$	6.1 ± 0.4
	4	8.1 <u>+</u> 0.5N	$7.6 \pm 0.8$	$7.9 \pm 1.7$	8.1 <u>+</u> 1.0
Female					
Days after birth	1	$5.7 \pm 0.3$	5.5 <u>+</u> 0.4	$5.6 \pm 0.6$	$5.7 \pm 0.3$
	4	7.8 <u>+</u> 0.6N	7.4 ± 0.8	7.5 ± 1.6	$7.7 \pm 0.8$

Values are expressed as Mean±S.D.

N: Non parametric analysis