
トリプロピレングリコール (CAS No.24800440) のラットにおける経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

NBR-1

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	3
試験材料および試験方法	
1. 被験物質および媒体	3
2. 投与検体および濃度確認	3
3. 使用動物および飼育条件	4
4. 投与経路、投与方法、群構成および投与量	5
5. 観察および検査項目	6
6. 統計学的方法	9
試験成績	
I. 反復投与毒性	
1. 雄 (P) に及ぼす影響	10
2. 雌 (P) に及ぼす影響	11
II. 生殖発生毒性	
1. 親動物 (P) の生殖発生に及ぼす影響	12
2. 新生児 (F ₁) に及ぼす影響	13
考 察	14
資 料	15
Table (1-1~18)	19
Fig. (1~5)	46

Table、Fig.の目次

頁

Table 1-1~1-2	General sign of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	19~20
Table 2	Body weight of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	21
Table 3	Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	22
Table 4	Hematological finding of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	23
Table 5	Blood chemical analysis of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	24
Table 6	Necropsy finding of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	25
Table 7	Organ weight of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	26
Table 8	Histopathological finding of survival male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	27
Table 9-1	General sign of female rats (P) during pre-mating and mating periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	28
Table 9-2	General sign of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	29

Table 9-3	General sign of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	30
Table 10-1	Body weight of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	31
Table 10-2	Body weight of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	32
Table 10-3	Body weight of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	33
Table 11-1	Food consumption of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	34
Table 11-2	Food consumption of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	35
Table 11-3	Food consumption of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	36
Table 12-1	Necropsy finding of dams (P) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	37
Table 12-2	Necropsy finding of female rat (P) which was not delivered until day 25 of mating in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	38
Table 13	Organ weight of dams (P) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	39
Table 14	Histopathological finding of survival female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	40
Table 15	Number of times in estrus and reproductive performance of male and female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	41

Table 16-1	Observation of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	42
Table 16-2	Observation of pups (F_1) from dams (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tropropyleneglycol by oral administration	43
Table 17	Body weight of pups (F_1) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	44
Table 18	Necropsy finding of pups (F_1) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tropropyleneglycol by oral administration	45
Fig. 1	Body weight of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	46
Fig. 2	Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	47
Fig. 3-1	Body weight of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	48
Fig. 3-2	Body weight of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	49
Fig. 4-1	Food consumption of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	50
Fig. 4-2	Food condumption of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	51
Fig. 5	Body weight of pups (F_1) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration	52

トリブロビレングリコールのラットにおける経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する反復投与による一般毒性学的な影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩などの生殖発生に及ぼす影響について検討した。投与段階は、8、40、200および1000mg/kgとした。

I. 反復投与毒性

1. 雄（P）に及ぼす影響

一般状態：1000mg/kg群では、投与期間の後期に少数例で投与後に流涎がみられたが、投与後約5分には消失していた。その他には、異常症状はみられなかった。

体重：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

摂餌量：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

血液学的検査：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

血液化学的検査：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

剖検所見：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

器官重量：1000mg/kg群では、肝臓の絶対重量および相対重量ならびに腎臓相対重量が有意な高値を示した。

病理組織学的検査：1000mg/kg群では、心臓、腎臓、肝臓、胸腺、精巣、精巣上体、副腎、脳および脾臓には被験物質投与に起因すると思われる組織変化はみられなかった。

2. 雌（P）に及ぼす影響

一般状態：交配開始前および交配期間中、妊娠期間中および哺育期間を通じて、対照群および各投与群ともに異常症状は観察されなかった。

体重：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

摂餌量：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

剖検所見：各投与群とも被験物質投与の影響はみられなかった。

器官重量：1000mg/kg群では、肝臓相対重量が有意な高値を示した。

病理組織学的検査：1000mg/kg群では、心臓、腎臓、肝臓、胸腺、卵巣、副腎、脳および脾臓には被験物質投与に起因すると思われる組織変化はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物（P）の生殖発生に及ぼす影響

発情回数、交尾率、交尾日数：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

妊娠動物数、妊娠期間：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。また、分娩状態に異常はみられなかった。

受胎率：対照群および各投与群とも100%であった。

黄体数、着床痕数、着床率：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

出産率：対照群および各投与群とも100%であった。

2. 新生児 (F₁) に及ぼす影響

出産児数、分娩率、哺育0日の生存児数：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

死産児数、出生率：用量依存性の変動はみられなかった。

性比：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

一般状態：対照群および各投与群とも異常症状はみられなかった。

哺育4日の生存児数：用量依存性の変動はみられなかった。

哺育4日の生存率：各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

外表観察：対照群および各投与群とも異常は認められなかった。

体重：各投与群の雌雄とも、新生児の体重は哺育0日および哺育4日ともに対照群とほぼ同程度であった。

以上の結果、トリプロピレングリコールは1000mg/kgで雄(P)の一般状態（流涎）および雄（肝臓、腎臓）および雌（肝臓）の器官重量に影響がみられた。したがって、当試験条件下における一般毒性学的な無影響量は雌雄とも200mg/kgと推測された。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雌雄の生殖および児動物の発生に関していずれも1000mg/kgと推測された。

トリブロビレングリコール (CAS No.24800440) が人に継続的に摂取された場合の健康への影響を推定するために、OECD毒性試験ガイドライン¹⁾に従ってトリブロビレングリコールを雌雄ラットに1日1回、41～49日間経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する反復投与による一般毒性学的な影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩などの生殖発生に及ぼす影響について検討した。

試験材料および試験方法

1. 被験物質および媒体

被験物質であるトリブロビレングリコール (CAS No.24800440) は、分子式: $C_8H_{20}O_4$ 、分子量:192.0、沸点:268℃、比重(25℃):1.019、粘性率(25℃):56.2cp、引火点:140℃で、水にきわめて溶けやすい粘性の液体である。当試験には、平成4年8月11日に

から提供されたものを用いた (Lot No.

純度98%以上)。入手後は少量ずつ分割し、遮光・気密条件下で試験施設の被験物質保管室の保管庫にデシケータ内で室温下で保管した。なお、投与終了後に残余被験物質の一部を製造元に送付して分析した結果、純度は98%以上であり、保管期間中の安定性が確認された。

媒体として、注射用蒸留水を用いた。注射用蒸留水 (大塚注射用水、Lot No.2G75N、製造源:株式会社大塚製薬工場、使用期限:1997年6月) は平成4年10月22日に購入し、入手後は試験施設の被験物質保管室に室温で保管した。

2. 投与検体および濃度確認

被験物質を秤取し、蒸留水に溶解して必要濃度の投与検体液を調製した。なお、被験物質は純度換算しないで投与量は原体重量で表示した。

投与開始前および投与終了前の2回、各調製検体液の一部を財団法人日本食品分析センター名古屋支所に送付し、各投与検体液中の被験物質濃度を測定した。その結果、被験物質濃度は表示濃度の100.0～106.3%であり、濃度に問題はなかった (Attached table 1、2)。

蒸留水中の1.6mg/mlおよび200mg/ml濃度の被験物質は、冷蔵・遮光・気密条件下で調製後7日間までの安定性が確認された (Attached table 3)。そこで、各投与検体液の調製

は1週間に1回以上行い、1日分ずつ分割して冷蔵・遮光・気密条件下で保存し、用時室温に戻して使用した。なお、投与後の残余検体液は廃棄した。

3. 使用動物および飼育条件

(1) 動物種および系統

試験には、一般毒性試験および生殖・発生毒性試験に汎用され、自然発生奇形等の成績に関する知見が多く得られているSprague-Dawley系雌雄ラット〔(SPF)、Crj:CD (SD)〕を用いた。ラットは、平成4年11月25日に日本チャールス・リバー株式会社から8週齢で雌雄各73匹を購入した。入手後2日の体重範囲は、雄で286～327g、雌で181～219gであった。

(2) 検疫および馴化、群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は、5日間の検疫期間およびその後6日間の馴化期間を設けた。この間に、3回の体重測定および毎日一般状態の観察を、さらに雌は検疫・馴化期間中に7日間の性周期観察を行った。一般状態および体重推移に異常がみられず、また性周期観察で異常が認められなかった動物を群分けして試験に用いた。

群分けは、コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように、投与開始日の前日に行った。群分け後の残余動物は、初回投与日にエーテル麻酔致死させた後に廃棄処分した。

動物は、検疫・馴化期間中は動物入手日に油性インクおよび色素による染毛法を用いて、群分け後は色素による染毛法および耳パンチ法を併用して識別した。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日、性別および馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

(3) 環境条件および飼育管理

動物は、室温20～24℃、湿度40～70%、明暗各12時間（照明：午前6時～午後6時）、換気回数12回/時（フィルターにより除菌した新鮮空気）に設定した飼育室（E棟10号室）で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ（W:240xD:380xH:200mm）を用いて1ケージあたり5匹までの群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ（W:755xD:210xH:170mm）を用いて個別飼育した。ただし、交配はステンレス製懸垂式ケージ内で行った。また、母動物は妊娠18日にオートクレーブ処理した床敷（サンブレイク、日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製ケージ（W:310xD:360xH:175mm）に個別に移し、自然分娩および哺育させた。ケージの受け皿、給水瓶およびプラスチック製ケージの交換は1週間に2回以上行い、ステンレス製懸垂式ケージ・五連ケージおよび給餌器の交換は2週間に1回以上行った。なお、動物飼育室の清掃（床の掃き掃除）および500倍希釈次

亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

床敷の微量金属および汚染物質の分析結果は、ほぼ半年毎に財団法人日本食品分析センターで実施した成績を日本チャールス・リバー株式会社から入手した。床敷の分析結果は、試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

(4) 飼料および飲料水

飼料は、入手後3カ月以内の固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を給餌器に入れ、自由に摂取させた。飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ3カ月毎に財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の検査の結果、いずれも検査結果は試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

4. 投与経路、投与方法、群構成および投与量

(1) 投与経路および投与方法

トリプロピレングリコールは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスプレイ注射筒を用いて強制経口投与した。投与液量は、雄では投与日に最も近い測定時の体重を基準とし、5ml/kgで算出した。雌では、交配前および交配期間中は投与日に最も近い測定時の体重を、妊娠期間中は妊娠0、7、14および21日の体重を、授乳期間中は哺育0日の体重を基準とし、5ml/kgで算出した。投与回数は1日1回とした。投与時刻は午前9時00分～11時58分の間であった。投与開始時の体重範囲は、雄が343～397g、雌が208～242gであった。

(2) 群構成および投与量

群構成は、以下の如くとした。一群の動物数は、雌雄各12匹とした。

群	試験群	投与量（濃度）	雄（動物番号）	雌（動物番号）
第1群	対照（蒸留水）	0mg/kg（0 %）	12（001～012）	12（051～062）
第2群	トリプロピレングリコール	8mg/kg（0.16%）	12（101～112）	12（151～162）
第3群	トリプロピレングリコール	40mg/kg（0.8 %）	12（201～212）	12（251～262）
第4群	トリプロピレングリコール	200mg/kg（4 %）	12（301～312）	12（351～362）
第5群	トリプロピレングリコール	1000mg/kg（20 %）	12（401～412）	12（451～462）

投与量設定の理由：投与量設定のための、雄ラットを用いた2週間投与による予備試験

(投与段階：0、30、100、300および1000mg/kg)の結果、最高用量の1000mg/kg群でも死亡発現はなく、一般状態、体重推移および剖検に異常はみられなかった²⁾。

そこで、当試験ではOECD毒性試験ガイドラインで限界用量とされている1000mg/kgを最高用量として、以下公比5により200、40および8mg/kg群を設定した。なお、対照として媒体の蒸留水を同容量投与する群を設けた。

(3) 投与期間

投与期間は、OECD提案Guideline for Testing of Chemicals, Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Testに従って、雄では交配前14日間とその後35日間の合計49日間とし、雌では交配前14日間、交配期間中(最長5日間)、妊娠期間および哺育4日の剖検前日までの合計41～45日間とした。

5. 観察および検査項目

(1) 雄(P)

1) 一般状態および死亡の有無

投与期間中は毎日投与前・後の2回(ただし、剖検日は剖検前1回)観察した。

2) 体重測定

毎週2回(投与初日を1日として、1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、43、46日)および剖検日に測定した。

3) 摂餌量測定

交配開始前および交配終了後から毎週2回、連続2日間量を測定して1日量に換算した。なお、測定開始日(体重測定日)に給餌量を、終了日に残量を測定し、摂餌量の表示は残量の測定日(3、6、10、13、24、27、31、34、38、41、45、48日)とした。また、剖検前日の夕刻(午後4時)からは絶食とした。

4) 血液学的検査

投与期間(49日間)終了の翌日に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(約40mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニューレションにより血液を採取し、以下の検査を行った。なお、検査後の残余血液は廃棄した。

プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノーゲン濃度(FIB)は、3.13%クエン酸ナトリウム処理した血漿について、散乱光検出方式によりコアゲマスタ-II(三共株式会社)を用いて測定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、白血球数(WBC)および血小板数(PLT)は、EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について、多項目自動血球計数装置(Sysmex E-2000、東亜医用電子株式会社)を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

白血球百分率(L:リンパ球、N:好中球、E:好酸球、B:好塩基球、M:単球)は、EDTA-

2K処理した血液をスライドグラスに塗抹後、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球100個を分類計数した。

網状赤血球数(RET)は、EDTA-2K処理した血液をBrecher法により超生体染色してスライドグラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で赤血球1000個中の数を計数した。

5)血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から分離(約4℃、3000 rpm、15分間)して得た血清について、以下の検査を行った。なお、血清は測定時まで冷凍庫(-80℃)内に保管し、測定後は最終報告書提出時まで冷凍庫(-20℃)内に保管して、その後廃棄する。

GOTおよびGPTはHenry法、 γ -GTP(GGT)は γ -G-P-NA基質法、総蛋白(TP)はBiuret法、尿素窒素(BUN)は酵素法、クレアチニン(CRE)はJaffe法、総ビリルビン(T-BIL)はAzobilirubin法、ブドウ糖(GLU)はGlucose dehydrogenase法、無機リン(IP)はMolybdenum blue法、カルシウム(Ca)はOCPC法により、いずれも自動分析装置(AU 500、オリンパス光学工業株式会社)を用いて測定した。

NaおよびKはイオン選択性電極法により、Clは電量滴定法により、いずれも全自動電解質分析装置(EA04、株式会社A&T)を用いて測定した。

アルブミン量(ALB)は、総蛋白値および蛋白分画値(自動電気泳動装置AES 600、オリンパス光学工業株式会社)から算出した。

6)剖 検

上記の4)および5)で採血した動物をさらに放血致死させた後、器官・組織の肉眼的観察を行った。肝臓、腎臓、胸腺、精巣および精巣上体を摘出後に重量を測定し、さらに副腎、脳、心臓および脾臓を摘出した。その後、精巣および精巣上体はブアン液に、その他の器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、保存した。

7)病理組織学的検査

固定した全例の各器官および組織について、常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。対照群および1000mg/kg群についてはH-E染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

(2) 雌(P)

1)一般状態および死亡の有無

投与期間中は毎日投与前・後の2回(ただし、剖検日は剖検前1回)観察した。

2)性周期

投与開始日から交尾確認日まで毎日1回観察した。なお、発情期が連続2日間にわたって観察される場合は1回と計数した。

3)体重測定

交配開始前14日間および交配期間中は毎週2回(投与初日を1日とし、1、4、8、11、15、18日)、妊娠期間中には妊娠0、7、14および21日に、哺育期間は哺育0および4日にそれぞれ測定した。

4) 摂餌量測定

交配開始前14日間までは毎週2回、連続2日間量を測定（3、6、10、13日）して1日量に換算した。また、妊娠期間中は妊娠0、7、14および19日に連続2日間量を測定し、哺育期間中には哺育0～4日の累積量を測定し、それぞれ1日量に換算した。なお、測定開始日（妊娠19日を除いた体重測定日）に給餌量を、終了日に残量を測定し、摂餌量の表示は残量の測定日とした。

5) 分娩状態の観察

自然分娩させ、分娩状態の異常の有無、分娩終了の確認を妊娠21日から妊娠25日の午前9時まで毎日行った。午前9時に分娩が終了していた場合、その日を哺育0日とした。

6) 交尾後25日の午前9時までに分娩しない動物

エーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検し、妊娠の有無を確認した。交尾が確認されたものの、剖検で着床痕がみられない雌（No.056）は不妊動物とした。肝臓、腎臓、胸腺および卵巣を摘出後に重量を測定し、副腎、脳、心臓および脾臓とともに10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、保存した。

7) 哺育状態の観察および剖検

哺育4日まで毎日観察し、哺育4日にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検し、着床痕数および黄体数を算定した。肝臓、腎臓、胸腺および卵巣を摘出後に重量を測定し、副腎、脳、心臓および脾臓、ならびに剖検で異常の認められた器官・組織（No.053の胃および脾臓）とともに10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、保存した。

8) 病理組織学的検査

固定した全例の各器官および組織について、常法に従ってパラフィン包埋標本作製した。対照群および1000mg/kg群についてはH-E染色組織標本作製し、病理組織学的検査を行った。

(3) 親動物（P）の生殖発生に及ぼす影響

被験物質を14日間にわたって投与し、12週齢に達した同一群内の雌雄1対1の組み合わせで、同居交配した。交配期間は14日を限度として交尾を確認するまで雌雄を分離することなく同居させたが、同居開始後5日までに全例の交尾が確認された。

なお、交尾確認は毎朝ほぼ一定時刻に行い、膣垢内に精子または膣栓を確認した雌を交尾成立動物として、その日を妊娠0日として起算した。

(4) 新生児（F₁）

1) 出産時の観察

総出産児数と性、死産児数、新生児数および外表異常の有無を観察した。死産児は、10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、保存した。

2) 新生児の観察

一般状態および死亡の有無を生存期間中毎日1回観察した。死亡児は、剖検後10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、保存した。

3) 体 重

哺育0（出生日）および4日に測定した。

4) 剖 検

哺育4日にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後、剖検した。

6. 統計学的方法

測定値の統計学的方法は下記の検定法を用い、有意差検定は対照群とトリプロピレングリコールの各投与群との間で行った。いずれの検定の場合も危険率5%未満を有意とし、5%未満 ($p < 0.05$) と1%未満 ($p < 0.01$) とに分けて表示した。なお、不妊動物 (No.056) の交尾後の体重および摂餌量は集計から除外した。また、新生児は一腹の平均を一単位とした。

(1) 多重比較検定

Bartlett法による等分散の検定を行い、等分散の場合には一元配置法による分散分析を行い、有意ならば対照群との群間比較はDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）により行った。一方、等分散と認められなかった場合は、順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallisの検定）を行い、有意ならば対照群との群間比較は順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った。

体重（親動物、新生児）、摂餌量、発情回数、同居日数、妊娠期間〔分娩日（哺育0日）－交尾確認日〕、着床痕数、黄体数、着床率〔（着床痕数／黄体数） $\times 100$ 〕、総出産児数（＝新生児数＋死産児数）、死産児数、分娩率〔（総出産児数／着床痕数） $\times 100$ 〕、児の産出率〔（哺育0日の新生児数／着床痕数） $\times 100$ 〕、出生率〔（哺育0日の新生児数／総出産児数） $\times 100$ 〕、哺育4日の生存率〔（哺育4日の新生児数／哺育0日の新生児数） $\times 100$ 〕、新生児数、性比（雄／雄＋雌）、外表異常の出現率〔（外表異常児数／新生児数） $\times 100$ 〕、器官重量（相対重量を含む）、血液学的検査成績、血液化学的検査成績。

(2) カイ二乗検定

交尾率〔（交尾成立動物数／同居動物数） $\times 100$ 〕、受胎率〔（妊娠動物数／交尾成立動物数） $\times 100$ 〕、出産率〔（新生児出産雌数／妊娠雌数） $\times 100$ 〕、新生児出産雌数。

試 験 成 績

I. 反復投与毒性

1. 雄（P）に及ぼす影響

（1）一般状態（Table1-1～1-2、Appendix:1-1～1-10）

対照群および200mg/kg以下の投与群では、異常症状はみられなかった。

1000mg/kg群では、投与開始44日以降に最終投与日まで1～3例で投与後に流涎がみられた。当症状は投与終了直後からみられたが、約5分後には消失していた。その他には、異常症状は観察されなかった。

（2）体 重（Table 2、Fig.1、Appendix:2-1～2-5）

各投与群とも対照群とほぼ同様の推移を示し、いずれの測定日にも有意差は認められなかった。

（3）摂餌量（Table 3、Fig.2、Appendix:3-1～3-5）

各投与群とも対照群とほぼ同様の推移を示し、いずれの測定日にも有意差は認められなかった。

（4）血液学的検査（Table 4、Appendix:4-1～4-10）

各投与群のいずれの測定項目とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(5) 血液化学的検査 (Table 5、Appendix:5-1～5-20)

各投与群のいずれの測定項目とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。なお、対照群の1例ではγ-GTPが高値を示したため、当群ではバラツキが大きかった。

(6) 剖検所見 (Table 6、Appendix:6-1～6-5)

200mg/kg群の1例 (No.310) で、腎臓 (右側) の腎盂拡張がみられた。その他には、著変はみられなかった。

(7) 器官重量 (Table 7、Appendix:7-1～7-5)

対照群に比して、1000mg/kg群の肝臓絶対重量および相対重量、ならびに腎臓相対重量が有意な高値を示した。200mg/kg以下の投与群では、いずれの器官重量とも有意差は認められなかった。

(8) 病理組織学的検査 (Table 8、Appendix:8-1～8-2)

心臓：ごく軽度の肉芽腫が対照群の1例にみられた。

腎臓：ごく軽度の腎症が対照群の2例にみられた。

その他の検査部位 (肝臓、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体、脳および副腎) では、いずれも著変はみられなかった。

2. 雌 (P) に及ぼす影響

(1) 一般状態 (Table 9-1～9-3、Appendix 9-1～9-5、10-1～10-5、11-1～11-5)

交配開始前および交配期間中、妊娠期間中ならびに哺育期間中を通じて、対照群および各投与群とも異常症状は観察されなかった。

(2) 体 重 (Table 10-1～10-3、Fig.3-1～3-2、Appendix 12-1～12-5、13-1～13-5、14-1～14-5)

交配開始前および交配期間中、妊娠期間中ならびに哺育期間中を通じて、各投与群の体重は対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(3) 摂餌量 (Table 11-1～11-3、Fig.4-1～4-2、Appendix 15-1～15-5、16-1～16-5、17-1～17-5)

交配開始前および交配期間中、妊娠期間中ならびに哺育期間中を通じて、各投与群の摂餌量は対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(4) 剖検所見 (Table 12-1～12-2、Appendix:18-1～18-5)

母動物

対照群の1例 (No.053) で脾臓の退色と表面粗造および脾臓と胃との癒着がみられた。

その他には、著変はみられなかった。

不妊動物

不妊動物 (No.056) では、著変はみられなかった。

(5) 器官重量

母動物 (Table 13、Appendix:19-1～19-5)

対照群に比して1000mg/kg群の肝臓相対重量が有意な高値を示した。その他には、有意差は認められなかった。

不妊動物 (Appendix:19-6)

不妊動物 (No.056) は、同群の他の例に比して体重および肝臓重量がやや低値であった。

(6) 病理組織学的検査 (Table 14、Appendix:20-1～20-2)

肝臓：ごく軽度の壊死巣が、対照群および1000mg/kg群の各2例にみられた。

脾臓：脾臓との癒着および褐色色素沈着が、対照群の1例にみられた。変化の程度は軽度であった。

その他の検査部位（心臓、胸腺、腎臓、卵巣、脳および副腎）では、いずれも（不妊動物を含む）著変はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物 (P) の生殖発生に及ぼす影響 (Table 15、16-1～16-2、Appendix:21-1～21-10、22-1～22-5、23-1～23-15)

(1) 発情回数

検疫・馴化期間中の7日間および投与期間の14日間（交配前）の発情回数は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(2) 交尾率、妊娠動物数および受胎率

各群の動物とも、同居開始後5日までに全例で交尾が確認された。交尾確認までの日数は、対照群が2.3日、各投与群が2.3～2.8日ではほぼ同程度であった。交尾率は、対照群および各投与群とも100%であった。

一方、前述のように対照群の1例が不妊であったため、妊娠動物数は対照群が11例、各投与群ではそれぞれ12例ずつであった。したがって、受胎率は対照群が91.7%、各投与群では100%であった。

新生児を分娩した母動物数は、対照群で11例、各投与群ではそれぞれ12例ずつであった。しかしながら、いずれの項目も各群ともに対照群との有意差は認められなかった。

(3) 妊娠期間および分娩状態

各投与群の妊娠期間は22.08～22.25日で対照群の22.09日とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。また、いずれの動物とも分娩状態に異常はみられなかった。

(4) 黄体数、着床痕数および着床率

黄体数は、各投与群が17.8～19.1であり、対照群は17.5であった。着床痕数は、各投与群が15.3～16.3であり、対照群は15.5であった。また、着床率は各投与群が86.0～88.0%であり、対照群は90.0%であった。いずれの項目も、各投与群とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(5) 出産率

対照群および各投与群とも、出産率は100%であった。

2. 新生児 (F₁) に及ぼす影響 (Table 16-1～16-2、Table 17、Table 18、Fig.5、Appendix:23-1～23-15、24-1～24-5)

(1) 総出産児数および分娩率

総出産児数は、対照群が14.4、各投与群が14.0～15.2であった。また、分娩率は対照群が92.5%、各投与群では91.3～94.3%であった。総出産児数および分娩率は各投与群とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(2) 出生率、児の産出率および性比

哺育0日の新生児数は、対照群が14.3、各投与群では13.7～15.1であった。総死産児数は対照群が1例に対して、各投与群で0～4例であった。総出産児数に対する哺育0日の生存児数を示す出生率は、対照群が99.5%、各投与群が97.9～100.0%であった。また、着床痕数に対する哺育0日の生存児数を示す児の産出率は、対照群が92.0%、各投与群が89.3～94.3%であった。性比は、対照群が0.46、各投与群が0.49～0.54であった。いずれの指標とも対照群との有意差は認められず、明確な用量依存性もみられなかった。

(3) 新生児の一般状態、哺育4日の生存率および外表異常の観察

新生児の一般状態では、いずれの群とも異常症状は観察されなかった。

哺育期間中に、対照群、8、40、200mg/kg群で死亡例がみられた。また、哺育4日の生存児数は、対照群が14.1、各投与群で13.7～14.9であった。したがって、哺育4日の生存率は対照群が98.7%、各投与群が97.1～100.0%であった。いずれの指標とも対照群との有意差は認められず、明確な用量依存性もみられなかった。

新生児の外表異常の観察では、異常はみられなかった。

(4) 新生児の体重

各投与群の体重は、哺育1日および4日とも雌雄ともに対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

(5) 新生児の剖検所見

いずれの例とも、剖検で著変はみられなかった。

考

察

トリプロピレングリコールの、ラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施した。投与段階は、1000mg/kgを最高用量とし、以下200、40および8mg/kgとした。

雄(P)動物に対しては、一般状態観察で1000mg/kg群では投与期間の後期に少数例で投与後に流涎がみられたが、持続時間は約5分間のみであり、一過性の症状であった。また、器官重量測定では1000mg/kg群で肝臓の絶対重量および相対重量ならびに腎臓の相対重量が高値を示し、これらの器官への器質的な影響が示唆された。しかしながら、血液化学的検査ではこれらの器官の機能に関連すると思われる検査値に変動はみられず、また病理組織学的検査では当群に特異的な組織変化はみられなかった。なお、血液化学的検査において対照群の1例で γ -GTPが他の例に比して高値を示した。しかしながら、当検査値に関連すると考えられる器官の肝臓では剖検、重量、組織検査で異常はみられず、その他の検査項目にも特異的な変化は認められないことから、試験の評価には影響を及ぼさない偶発所見と思われた。剖検では、200mg/kg群の1例で腎臓の腎盂拡張がみられたのみで、被験物質投与に起因すると思われる変化はみられなかった。さらに、体重、摂餌量および血液学的検査でも対照群との有意差は認められなかった。

雌(P)動物に対しては、器官重量測定で1000mg/kg群の肝臓相対重量が有意な高値を示したのみで、一般状態観察、体重、摂餌量、剖検および病理組織学的検査で被験物質投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

したがって、当試験条件下におけるトリプロピレングリコールの一般毒性学的な無影響量は、雌雄とも200mg/kgと推測された。

親動物(P)の生殖発生に対しては、交尾率、授(受)胎率、発情回数および妊娠動物数には、各投与群とも影響はみられなかった。また、各投与群とも妊娠期間、分娩状態、黄体数、着床痕数、着床率および出産率に影響はみられなかった。

新生児(F₁)に対しては、各投与群で出産児数、死産児数、新生児数、性比に用量に依存した変動は認められず、影響はなかったと判断された。また、一般状態で異常はみられず、哺育4日の生存児数および生存率に用量に依存した変動は認められなかった。体重にも影響は認められず、外表異常も観察されなかった。

したがって、当試験条件下ではトリブロビレングリコールの生殖発生毒性学的な無影響量は、雌雄の生殖および児動物の発生に関して、いずれも1000mg/kgと推測された。

以上により、当試験条件下における一般毒性学的な無影響量は雌雄とも200mg/kgと推測された。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雌雄の生殖および児動物の発生に関していずれも1000mg/kgと推測された。

資 料

1) OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS、Combined Repeat Dose and Reproductive /Developmental Toxicity Screening Test (厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室から提供された資料)

2) 「トリブロビレングリコール (CAS No.24800440) のラットにおける経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験」の最終報告書 (株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所、平成5年9月17日)

Table 1-1. General sign of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of administration																												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Tripropyleneglycol	8	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	40	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1-2. General sign of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Number of males and general sign	Days of administration																					
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50*
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Tripropyleneglycol	8	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	40	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	11	11	10	9	9	12
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3	3	0

*: The day of necropsy.

Table 2. Body weight of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of males	12		12	12	12	12	
Days of admin- istration							
1	362.7 ± 8.0		367.0 ± 11.9	368.3 ± 14.2	365.7 ± 13.0	366.7 ± 12.9	
4	375.8 ± 10.4		376.4 ± 12.0	381.2 ± 12.9	380.6 ± 14.1	377.8 ± 15.6	
8	388.2 ± 10.8		387.7 ± 13.2	394.2 ± 17.3	393.7 ± 16.7	394.0 ± 19.6	
11	399.9 ± 13.8		396.5 ± 12.6	402.2 ± 19.5	405.7 ± 18.4	402.7 ± 21.6	
15	410.4 ± 18.0		409.1 ± 15.2	416.3 ± 21.8	416.3 ± 18.8	415.5 ± 24.4	
18	419.2 ± 13.7		417.5 ± 17.0	420.7 ± 23.9	421.7 ± 20.3	423.7 ± 21.8	
22	435.3 ± 16.1		433.0 ± 21.0	434.7 ± 23.2	438.2 ± 20.0	437.6 ± 24.3	
25	441.2 ± 16.5		439.7 ± 22.0	442.1 ± 24.8	442.4 ± 22.6	440.2 ± 26.2	
29	450.7 ± 18.5		449.0 ± 26.2	451.2 ± 26.9	455.3 ± 22.4	450.2 ± 28.1	
32	462.6 ± 17.9		457.9 ± 27.3	459.5 ± 27.8	463.7 ± 24.4	458.0 ± 28.3	
36	470.8 ± 17.8		465.9 ± 27.0	465.2 ± 27.9	473.9 ± 24.9	470.2 ± 30.8	
39	478.7 ± 18.6		475.8 ± 26.3	474.7 ± 29.1	484.7 ± 25.7	475.0 ± 29.8	
43	485.7 ± 19.6		481.1 ± 27.4	482.0 ± 29.0	491.7 ± 26.3	481.1 ± 32.1	
46	493.2 ± 18.2		489.2 ± 26.2	490.2 ± 30.1	499.1 ± 29.3	486.6 ± 33.4	
50	469.6 ± 17.6		466.9 ± 25.7	471.2 ± 29.6	477.8 ± 26.9	464.1 ± 29.5	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 3. Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of males	12		12	12	12	12	
Days of administration							
3	27.7 ± 1.8		27.2 ± 1.9	27.9 ± 1.7	26.7 ± 2.0	25.9 ± 2.2	
6	26.9 ± 2.2		26.2 ± 1.4	26.7 ± 2.3	26.2 ± 2.0	25.7 ± 2.9	
10	27.4 ± 2.2		25.9 ± 1.7	25.0 ± 2.2	26.0 ± 2.1	25.7 ± 2.6	
13	27.0 ± 2.0		26.1 ± 1.5	25.8 ± 2.3	25.3 ± 1.8	25.6 ± 2.7	
24	27.8 ± 2.7		26.6 ± 2.5	26.8 ± 1.7	26.4 ± 1.6	26.6 ± 2.8	
27	27.3 ± 2.4		26.4 ± 1.7	27.0 ± 2.0	27.2 ± 1.6	25.8 ± 2.7	
31	28.2 ± 2.3		27.2 ± 1.7	27.5 ± 2.4	26.8 ± 1.9	27.4 ± 2.6	
34	26.9 ± 2.6		27.5 ± 2.1	25.9 ± 2.5	27.0 ± 1.5	27.1 ± 2.5	
38	27.0 ± 2.3		26.4 ± 1.6	26.2 ± 2.1	26.5 ± 1.7	26.7 ± 2.3	
41	26.2 ± 2.2		25.7 ± 1.7	25.7 ± 1.8	25.7 ± 1.6	25.1 ± 2.6	
45	26.7 ± 1.8		27.2 ± 1.0	27.2 ± 2.3	26.3 ± 2.5	26.7 ± 2.5	
48	27.2 ± 2.0		27.2 ± 1.4	27.3 ± 2.2	26.7 ± 1.5	27.2 ± 2.3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 4. Hematological finding of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol							
	0		8		40		200		1000	
Number of males	12		12		12		12		12	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	898.9 ±	35.4	904.0 ±	25.8	881.9 ±	30.8	884.5 ±	44.9	868.4 ±	33.1
Hemoglobin (g/dl)	15.96 ±	0.54	15.76 ±	0.57	15.68 ±	0.63	15.62 ±	0.65	15.33 ±	0.58
Hematocrit (%)	47.15 ±	1.69	46.96 ±	1.40	46.27 ±	1.58	47.80 ±	5.17	45.77 ±	1.69
MCV (μm^3)	52.49 ±	2.02	51.97 ±	2.01	52.48 ±	1.63	54.05 ±	5.08	52.74 ±	1.19
MCH (pg)	17.78 ±	0.70	17.44 ±	0.73	17.77 ±	0.60	17.67 ±	0.68	17.65 ±	0.59
MCHC (g/dl)	33.86 ±	0.54	33.55 ±	0.54	33.89 ±	0.45	32.89 ±	2.52	33.52 ±	0.66
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	111.32 ±	15.42	109.27 ±	8.50	106.28 ±	7.46	111.34 ±	17.71	111.12 ±	17.56
RET (%)	24.1 ±	3.0	21.7 ±	4.6	21.0 ±	3.0	22.7 ±	3.6	22.3 ±	4.2
PT (SEC.)	16.04 ±	3.13	15.41 ±	2.10	14.13 ±	1.72	16.21 ±	4.28	15.70 ±	4.15
APTT (SEC.)	31.62 ±	3.20	30.17 ±	2.78	28.42 ±	2.05	30.03 ±	3.69	30.61 ±	4.35
Fibrinogen (mg/dl)	252.4 ±	46.7	242.9 ±	13.5	244.1 ±	42.1	246.8 ±	22.3	244.3 ±	11.6
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	55.0 ±	7.9	47.7 ±	11.4	50.1 ±	12.1	46.4 ±	10.4	53.4 ±	14.0
Differential leukocyte (%)										
Lymphocyte	91.9 ±	3.9	92.1 ±	2.5	91.2 ±	3.9	90.7 ±	3.1	90.2 ±	4.4
Neutrophil	7.7 ±	3.7	7.2 ±	2.6	8.2 ±	4.1	8.8 ±	2.9	8.8 ±	4.1
Eosinophil	0.0 ±	0.0	0.5 ±	0.7	0.4 ±	0.7	0.1 ±	0.3	0.3 ±	0.5
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.6	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.7	0.6 ±	0.7

Each value shows mean ± S.D.

Table 5. Blood chemical analysis of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)		Control		Tripropyleneglycol									
		0		8		40		200		1000			
Number of males		12		12		12		12		12			
GOT	(IU/l)	76.37 ±	11.27	68.28 ±	7.09	75.31 ±	14.31	81.25 ±	24.55	78.89 ±	31.40		
GPT	(IU/l)	26.49 ±	6.96	23.18 ±	4.47	24.79 ±	2.73	29.04 ±	10.39	33.82 ±	16.11		
γ-GTP	(IU/l)	2.59 ±	8.98	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00		
TP	(g/dl)	5.79 ±	0.24	5.61 ±	0.22	5.62 ±	0.11	5.62 ±	0.22	5.92 ±	0.28		
Albumin	(g/dl)	3.055 ±	0.154	3.039 ±	0.123	2.949 ±	0.165	2.975 ±	0.122	3.111 ±	0.115		
Protein fraction (%)													
Albumin		52.81 ±	2.71	54.19 ±	1.55	52.48 ±	2.46	52.98 ±	1.91	52.61 ±	1.79		
α ₁ -glo		21.70 ±	1.73	21.86 ±	1.66	22.53 ±	1.46	22.53 ±	1.70	22.12 ±	2.09		
α ₂ -glo		5.37 ±	0.78	5.17 ±	0.39	5.10 ±	0.42	4.89 ±	0.42	5.47 ±	0.49		
α ₃ -glo		6.22 ±	0.62	6.10 ±	0.38	6.30 ±	0.59	6.35 ±	0.44	6.17 ±	0.40		
β-glo		10.63 ±	0.66	9.92 ±	0.70	10.47 ±	0.80	10.31 ±	0.84	10.67 ±	0.74		
γ-glo		3.27 ±	0.81	2.77 ±	0.60	3.12 ±	1.01	2.93 ±	0.67	2.97 ±	0.64		
A/G ratio		1.117 ±	0.115	1.177 ±	0.073	1.102 ±	0.106	1.120 ±	0.088	1.101 ±	0.081		
T-BIL	(mg/dl)	0.046 ±	0.008	0.046 ±	0.008	0.047 ±	0.017	0.053 ±	0.012	0.056 ±	0.022		
BUN	(mg/dl)	17.25 ±	3.54	17.69 ±	3.91	16.07 ±	1.99	17.96 ±	1.93	17.03 ±	1.98		
Creatinine	(mg/dl)	0.663 ±	0.261	0.598 ±	0.072	0.570 ±	0.040	0.586 ±	0.026	0.583 ±	0.034		
Glucose	(mg/dl)	127.92 ±	16.35	123.97 ±	8.77	123.53 ±	11.43	122.30 ±	9.59	124.62 ±	9.68		
Na	(mEq/l)	144.37 ±	1.43	144.43 ±	1.26	144.79 ±	1.51	144.15 ±	1.61	144.21 ±	1.36		
K	(mEq/l)	4.322 ±	0.287	4.300 ±	0.208	4.376 ±	0.228	4.492 ±	0.303	4.453 ±	0.381		
Cl	(mEq/l)	106.78 ±	1.90	107.42 ±	1.03	107.11 ±	1.34	106.59 ±	1.19	105.58 ±	1.82		
Ca	(mg/dl)	9.91 ±	0.33	9.92 ±	0.33	9.91 ±	0.18	9.98 ±	0.27	10.19 ±	0.24		
IP	(mg/dl)	6.90 ±	0.56	6.88 ±	0.53	7.07 ±	0.65	7.38 ±	0.60	7.12 ±	0.42		

Each value shows mean ± S.D.

Table 6. Necropsy finding of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive / developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control	Tripropyleneglycol			
	0	8	40	200	1000
Number of males	12	12	12	12	12
Normal	12	12	12	11	12
Kidney (right)					
Pyelectasia	0	0	0	1	0

Table 7. Organ weight of male rats (P) after mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of animals	12		12	12	12	12	
Body weight (g)	469.6 ± 17.6		466.9 ± 25.7	471.2 ± 29.6	477.8 ± 26.9	464.1 ± 29.5	
Thymus	(mg) 286.43 ± 76.31		281.86 ± 79.37	267.53 ± 53.09	269.43 ± 51.24	283.68 ± 68.76	
	(mg%) 60.95 ± 15.98		60.52 ± 17.75	57.05 ± 12.56	56.37 ± 10.36	61.07 ± 14.14	
Liver	(g) 11.597 ± 0.833		11.478 ± 0.935	11.587 ± 0.966	12.544 ± 0.851	14.961 ± 1.262**	
	(g%) 2.467 ± 0.140		2.457 ± 0.141	2.459 ± 0.147	2.625 ± 0.113	3.232 ± 0.280**	
Kidneys	(g) 3.110 ± 0.242		3.038 ± 0.252	3.027 ± 0.294	3.069 ± 0.172	3.327 ± 0.224	
	(g%) 0.663 ± 0.048		0.652 ± 0.054	0.642 ± 0.053	0.646 ± 0.026	0.719 ± 0.041*	
Testes	(g) 3.427 ± 0.214		3.443 ± 0.224	3.385 ± 0.277	3.341 ± 0.308	3.317 ± 0.248	
	(g%) 0.730 ± 0.032		0.739 ± 0.056	0.720 ± 0.071	0.700 ± 0.072	0.716 ± 0.071	
Epididymides	(g) 1.326 ± 0.080		1.281 ± 0.089	1.295 ± 0.144	1.272 ± 0.096	1.305 ± 0.072	
	(g%) 0.282 ± 0.017		0.275 ± 0.027	0.275 ± 0.037	0.267 ± 0.025	0.281 ± 0.027	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 8. Histopathological finding of survival male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control					Tripropyleneglycol				
	0					1000				
Number of males	12					12				
Findings	Grade									
	-	±	+	+	+	-	±	+	+	+
Heart										
Granuloma(appex)	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0
Kidney										
Nephropathy	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0

- : No abnormal detect., ± : Slight, + : Mild, + : Moderate, + : Marked.

No remarkable changes were recognized in liver, thymus, spleen, testis, epididymis, brain and adrenal. Histopathological examinations of above organs in the other dose groups of Tripropyleneglycol except 1000mg/kg group were not carried out.

Table 9-1. General sign of female rats (P) during pre-mating and mating periods in combined repeat dose reproductive/developmental toxicity screening test of tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)		Number of females and general sign	Days of administration														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15*
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Tripropyleneglycol	8	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	40	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

*: Start of mating.

Table 9-2. General sign of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)		Number of dams and general sign	Days of pregnancy																						
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1
Tripropyleneglycol	8	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3
	40	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1
	200	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3
	1000	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2

Table 9-3. General sign of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)		Number of dams and general sign	Days of lactation				
			0	1	2	3	4*
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11
		Normal	11	11	11	11	11
Tripropyleneglycol	8	Number of dams	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12
	40	Number of dams	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12
	200	Number of dams	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12
	1000	Number of dams	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12

*: The day of necropsy.

Table 10-1. Body weight of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of females	12		12	12	12	12	
Days of admin- istration							
1	224.6 ± 9.4		224.9 ± 8.0	222.5 ± 9.7	226.2 ± 6.9	225.1 ± 8.1	
4	233.0 ± 9.9		232.2 ± 7.6	232.6 ± 10.2	232.9 ± 8.5	233.6 ± 9.5	
8	239.7 ± 11.3		241.2 ± 8.9	243.5 ± 11.1	241.1 ± 7.7	242.2 ± 10.3	
11	245.9 ± 10.9		245.7 ± 6.4	247.5 ± 11.9	247.5 ± 12.3	249.9 ± 12.4	
15	252.4 ± 13.3		254.1 ± 7.4	256.1 ± 12.7	255.6 ± 11.4	255.6 ± 11.0	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 10-2. Body weight of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropylenglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropylenglycol					
	0	11	8	40	200	1000		
Number of dams			12	12	12	12		
Days of pregnancy								
0	262.5 ± 10.0		261.9 ± 10.8	262.9 ± 10.5	262.2 ± 12.1	264.9 ± 9.7		
7	294.7 ± 13.0		296.0 ± 11.9	294.4 ± 12.9	298.2 ± 15.3	300.5 ± 13.0		
14	326.2 ± 16.5		327.1 ± 15.0	327.4 ± 14.5	327.0 ± 13.8	330.2 ± 18.2		
21	414.3 ± 20.2		410.6 ± 19.4	415.7 ± 19.0	419.4 ± 19.3	426.8 ± 28.4		

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 10-3. Body weight of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropylenglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropylenglycol			
	0		8	40	200	1000
Number of dams	11		12	12	12	12
Days of lactation	0	297.1 ± 17.4	288.6 ± 18.8	290.6 ± 16.7	293.7 ± 20.4	304.5 ± 16.4
	4	333.1 ± 15.2	324.7 ± 21.1	329.6 ± 18.2	333.7 ± 18.8	340.7 ± 19.6

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 11-1. Food consumption of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Number of females	Control		Tripropyleneglycol			
		0	8	40	200	1000	
Days of admin- istration		12	12	12	12	12	
3	3	19.1 ± 1.4	19.3 ± 1.4	18.8 ± 1.7	18.5 ± 2.5	19.2 ± 2.0	
6	6	18.9 ± 1.7	19.4 ± 1.5	18.4 ± 1.6	18.2 ± 2.4	19.8 ± 2.4	
10	10	19.5 ± 2.1	19.8 ± 2.0	19.1 ± 2.2	18.7 ± 1.9	21.0 ± 2.4	
13	13	19.7 ± 2.1	20.2 ± 2.7	22.1 ± 2.3	19.8 ± 2.1	21.0 ± 1.6	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 11-2. Food consumption of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropylenglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropylenglycol							
	0		8		40		200		1000	
Number of dams	11		12		12		12		12	
Days of pregnancy										
2	23.4 ±	2.5	22.4 ±	1.8	23.0 ±	1.3	23.7 ±	2.5	24.3 ±	1.7
9	24.9 ±	1.9	24.7 ±	2.2	26.0 ±	1.6	24.3 ±	1.9	26.2 ±	2.5
16	24.9 ±	2.3	24.8 ±	2.1	24.2 ±	2.0	23.2 ±	2.1	26.2 ±	2.1
21	24.1 ±	2.1	22.2 ±	2.3	24.1 ±	1.8	24.5 ±	2.4	25.9 ±	2.2

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 11-3. Food consumption of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropylenglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropylenglycol		
	0	8	40	200	1000
Number of dams	11	12	12	12	12
Days of lactation	4	36.6 ± 3.3	34.5 ± 4.9	38.2 ± 2.9	38.9 ± 3.6
Each value shows mean (g/day) ± S.D.					
					36.9 ± 3.1

Table 12-1. Necropsy finding of dams (P) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive / developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control	Tripropyleneglycol			
	0	8	40	200	1000
Number of dams	11	12	12	12	12
Normal	10	12	12	12	12
Spleen and stomach Adhesion	1	0	0	0	0
Spleen Pale color and rough surface	1	0	0	0	0

Table 12-2. Necropsy finding of female rat (P) which was not delivered until day 25 of mating in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group	Control
(mg/kg)	0
Number of female	1
Normal	1

Table 13. Organ weight of dams (P) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of dams	11		12	12	12	12	
Body weight (g)	333.1 ± 15.2		324.7 ± 21.1	329.6 ± 18.2	333.7 ± 18.8	340.7 ± 19.6	
Thymus (mg)	255.10 ± 58.77		227.32 ± 75.39	231.93 ± 64.47	264.17 ± 55.17	306.44 ± 80.70	
(mgZ)	76.51 ± 16.46		69.96 ± 22.73	70.25 ± 18.82	79.23 ± 16.46	89.87 ± 23.04	
Liver (g)	14.285 ± 1.140		13.423 ± 1.178	14.368 ± 1.164	14.916 ± 1.386	15.941 ± 1.585	
(gZ)	4.290 ± 0.292		4.129 ± 0.145	4.357 ± 0.238	4.467 ± 0.329	4.872 ± 0.274*	
Kidneys (g)	1.974 ± 0.222		1.972 ± 0.123	1.928 ± 0.122	2.004 ± 0.172	2.077 ± 0.164	
(gZ)	0.591 ± 0.054		0.609 ± 0.049	0.585 ± 0.031	0.602 ± 0.038	0.608 ± 0.044	
Ovaries (mg)	105.30 ± 8.90		104.17 ± 12.54	102.76 ± 7.44	111.94 ± 22.50	109.50 ± 15.62	
(mgZ)	31.59 ± 2.11		32.23 ± 4.79	31.25 ± 2.66	33.52 ± 6.34	32.16 ± 4.35	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (*: P<0.05).

Table 14. Histopathological finding of survival female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group		Control					Tripropyleneglycol				
(mg/kg)		0					1000				
Number of females		12					12				
Findings	Grade	-	±	+	+	+	-	±	+	+	+
Liver											
Focal necrosis		10	2	0	0	0	10	2	0	0	0
Spleen											
Adhesion to pancreas		11	0	1	0	0	12	0	0	0	0
Brown pigmentation		11	0	1	0	0	12	0	0	0	0

- : No abnormal detect., ± : Slight, + : Mild, + : Moderate, + : Marked.

No remarkable changes were recognized in heart, thymus, kidney, ovary, brain and adrenal.

Histopathological examinations of above organs in the other dose groups of Tripropyleneglycol except 1000mg/kg group were not carried out.

Table 15. Number of times in estrus and reproductive performance of male and female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control	Tripropyleneglycol			
	0	8	40	200	1000
Number of females	12	12	12	12	12
Number of times in estrus before administration (7days) Mean±S.D.	1.7 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.5
Number of times in estrus during administration (14days) Mean±S.D.	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.5	3.3 ± 0.9
Number of pairs	12	12	12	12	12
Number of pairs with successful copulation	12	12	12	12	12
Copulation index (%) ^{a)}	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Days before copulation after pairing Mean±S.D.	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.8 ± 0.6	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2
Number of pregnant females	11	12	12	12	12
Fertility index (%) ^{b)}	91.7	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of pregnant females with live pups	11	12	12	12	12

a): (Number of pairs with successful copulation/number of pairs)×100.

b): (Number of pregnant animals/number of pairs with successful copulation)×100.

Table 16-1. Observation of pups (F1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control	Tripropyleneglycol			
	0	8	40	200	1000
Number of dams	11	12	12	12	12
Length of gestation (days)					
Mean±S.D. per dam	22.09 ± 0.30	22.25 ± 0.45	22.08 ± 0.29	22.25 ± 0.45	22.17 ± 0.39
Number of implantation scars					
Total	171	195	194	192	184
Mean±S.D. per dam	15.5 ± 1.6	16.3 ± 1.3	16.2 ± 1.3	16.0 ± 1.5	15.3 ± 3.4
Gestation index(%) ^{a)}	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of live pups born					
Male	73	88	86	98	89
Female	84	90	91	83	75
Total	157	178	177	181	164
Mean±S.D. per dam	14.3 ± 1.8	14.8 ± 1.6	14.8 ± 1.7	15.1 ± 1.7	13.7 ± 3.4
Sex ratio ^{b)}	0.46 ± 0.15	0.49 ± 0.12	0.49 ± 0.15	0.54 ± 0.11	0.53 ± 0.16
Number of dead pups on day 0					
Total	1	4	2	0	4
Mean±S.D. per dam	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.5
Birth index ^{c)}	92.0 ± 7.8	91.2 ± 6.4	91.4 ± 8.6	94.3 ± 5.9	89.3 ± 10.6
Number of live pups on day 4					
Male	72	85	85	96	89
Female	83	88	87	83	75
Viability index ^{d)}	98.7 ± 2.8	97.3 ± 4.2	97.1 ± 5.8	98.8 ± 2.8	100.0 ± 0.0
Number of external anomalies	0	0	0	0	0
Mean±S.D. per dam	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

a): (Number of dams with live offspring / number of pregnant dams) X 100.

b): Number of male offspring / number of live offspring; Mean±S.D. per dam.

c): (Number of live offspring at birth / number of implantation scars) X 100; Mean±S.D. per dam.

d): (Number of live offspring on day 4 / number of live offspring at birth) X 100; Mean±S.D. per dam.

Table 16-2. Observation of pups (F1) from dams (P) in combined repeat dose and reproductive / developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control	Tripropyleneglycol			
	0	8	40	200	1000
Number of dams	11	12	12	12	12
Number of implantation scars					
Total	171	195	194	192	184
Mean±S.D. per dam	15.5 ± 1.6	16.3 ± 1.3	16.2 ± 1.3	16.0 ± 1.5	15.3 ± 3.4
Number of pups born					
Total	158	182	179	181	168
Mean±S.D. per dam	14.4 ± 1.9	15.2 ± 1.8	14.9 ± 1.7	15.1 ± 1.7	14.0 ± 3.6
Delivery index (%) ^{a)}	92.5 ± 7.7	93.2 ± 6.5	92.3 ± 8.5	94.3 ± 5.9	91.3 ± 11.1
Number of live pups born					
Total	157	178	177	181	164
Mean±S.D. per dam	14.3 ± 1.8	14.8 ± 1.6	14.8 ± 1.7	15.1 ± 1.7	13.7 ± 3.4
Live birth index (%) ^{b)}	99.5 ± 1.8	97.9 ± 3.1	98.9 ± 2.5	100.0 ± 0.0	97.9 ± 3.1
Number of live pups on day 4					
Male	72	85	85	96	89
Female	83	88	87	83	75
Total	155	173	172	179	164
Mean±S.D. per dam	14.1 ± 1.9	14.4 ± 1.6	14.3 ± 1.9	14.9 ± 1.8	13.7 ± 3.4

a): (Number of pups born/number of implantation scars)×100; Mean%±S.D. per dam.

b): (Number of live pups born/number of pups born)×100; Mean%±S.D. per dam.

Table 17. Body weight of pups (F1) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol				
	0		8	40	200	1000	
Number of dams	11		12	12	12	12	
Male							
Days of lactation	0	6.45 ± 0.61	6.52 ± 0.71	6.61 ± 0.57	6.56 ± 0.44	6.82 ± 0.85	
	4	10.74 ± 1.55	10.43 ± 1.12	11.04 ± 1.27	10.72 ± 0.85	11.17 ± 2.20	
Number of dams	11		12	12	12	12	
Female							
Days of lactation	0	6.17 ± 0.62	6.22 ± 0.70	6.32 ± 0.59	6.27 ± 0.42	6.37 ± 0.65	
	4	10.12 ± 1.75	10.16 ± 1.10	10.55 ± 1.33	10.14 ± 0.92	10.41 ± 1.88	

Each value shows mean (g) ± S.D. per dam.

Table 18. Necropsy finding of pups (F1) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive / developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration

Group (mg/kg)	Control		Tripropyleneglycol							
	0		8		40		200		1000	
Number of pups	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
	72	83	85	88	85	87	96	83	89	75
Necropsy finding	No remarkable changes									

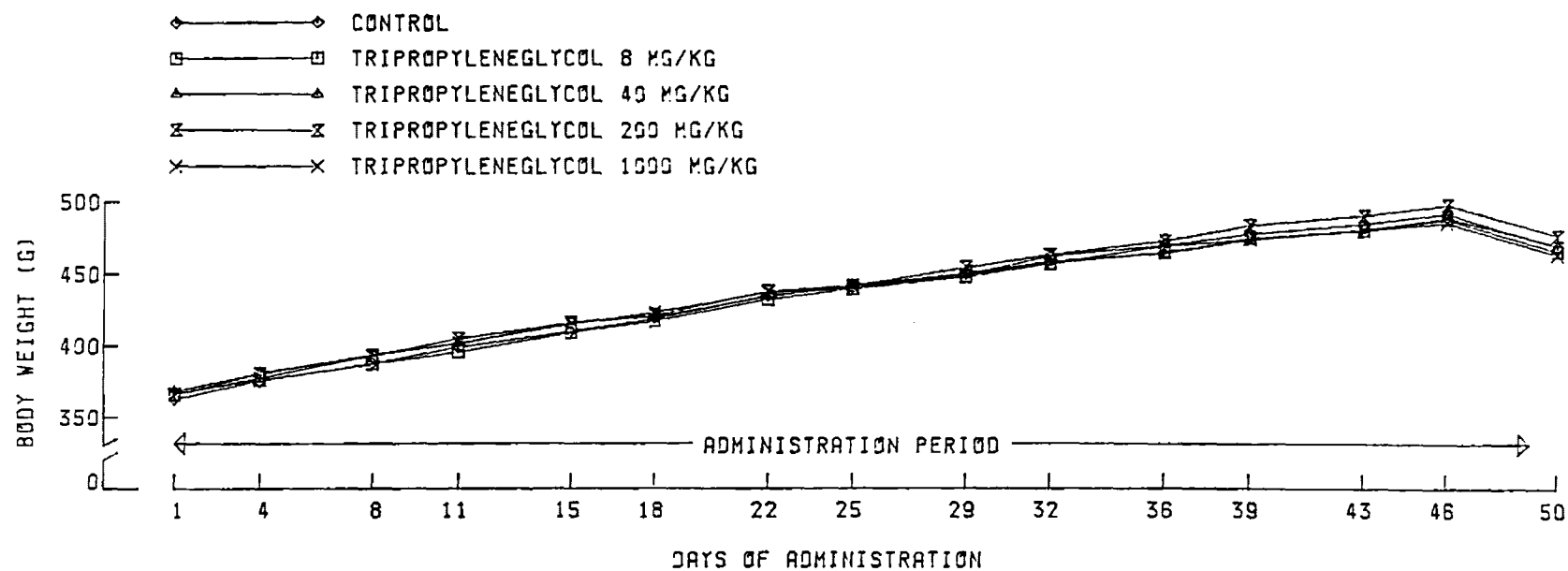


Fig. 1. Body weight of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive / developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

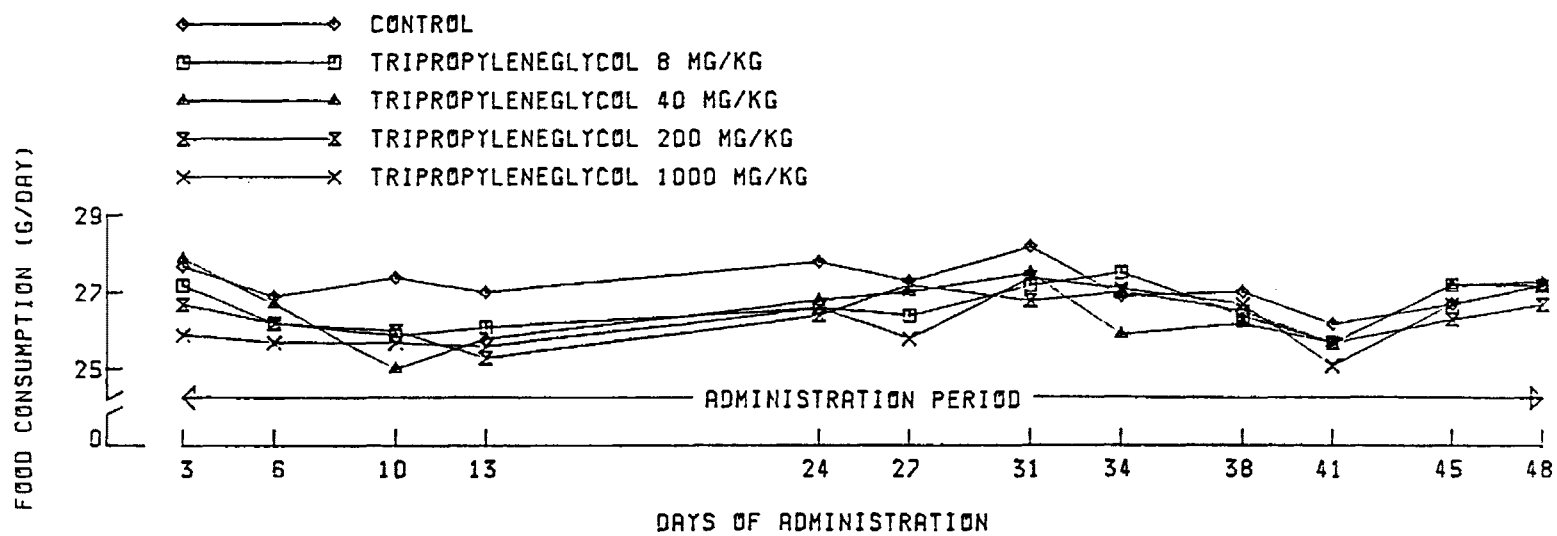


Fig. 2. Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive /developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

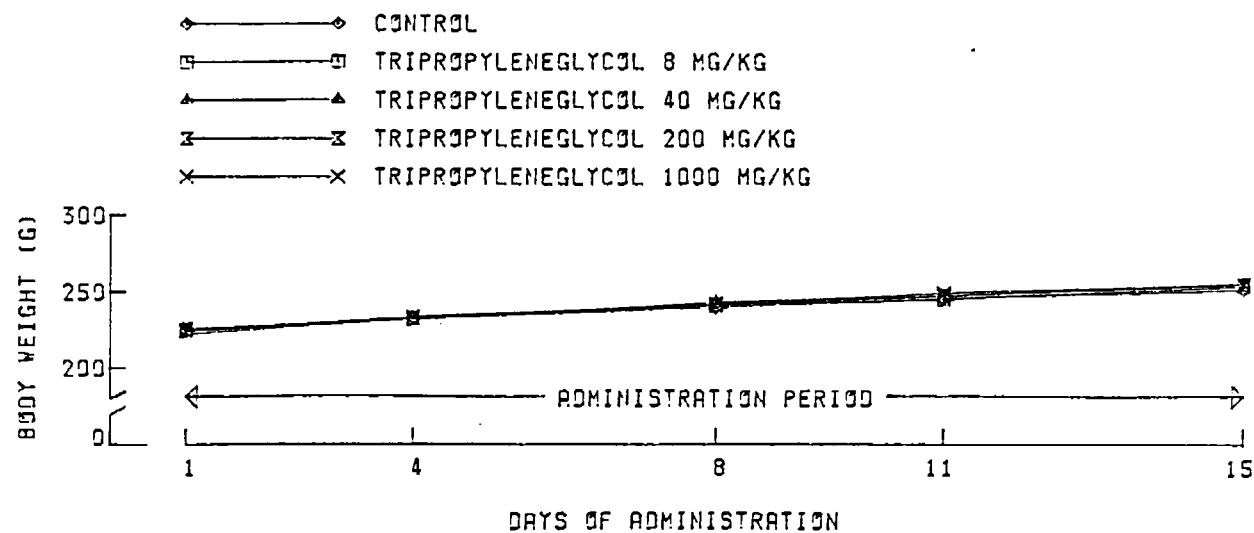


Fig. 3-1. Body weight of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

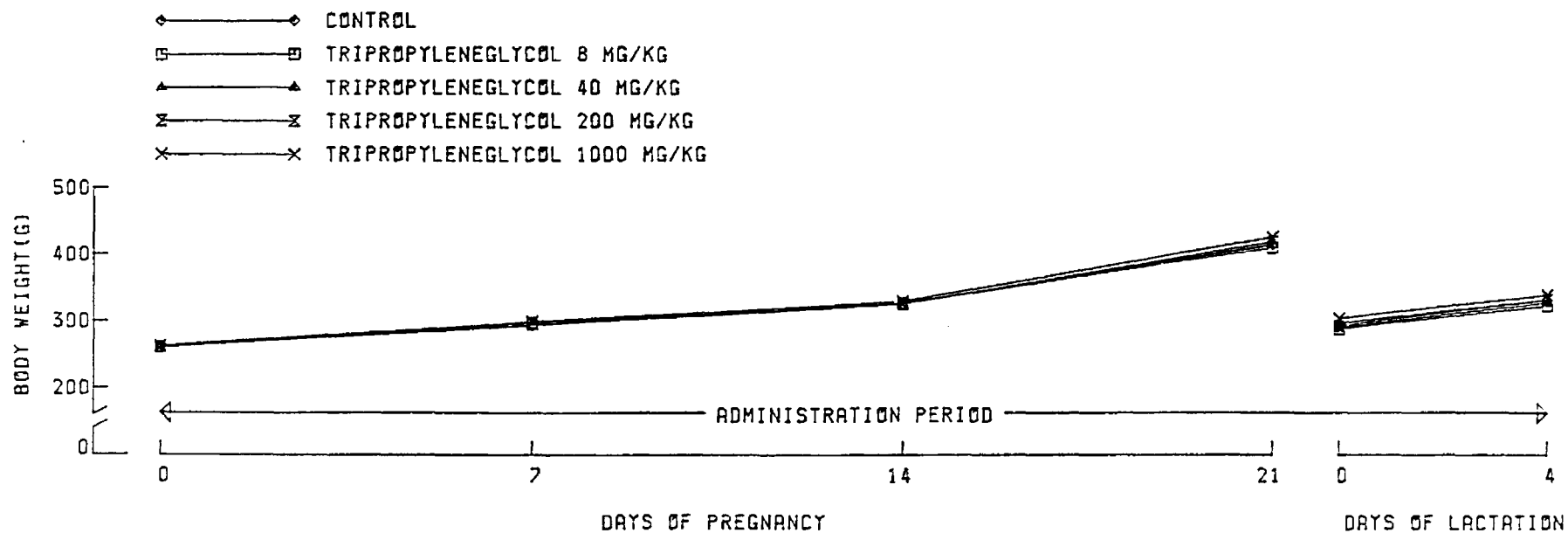


Fig.3-2. Body weight of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

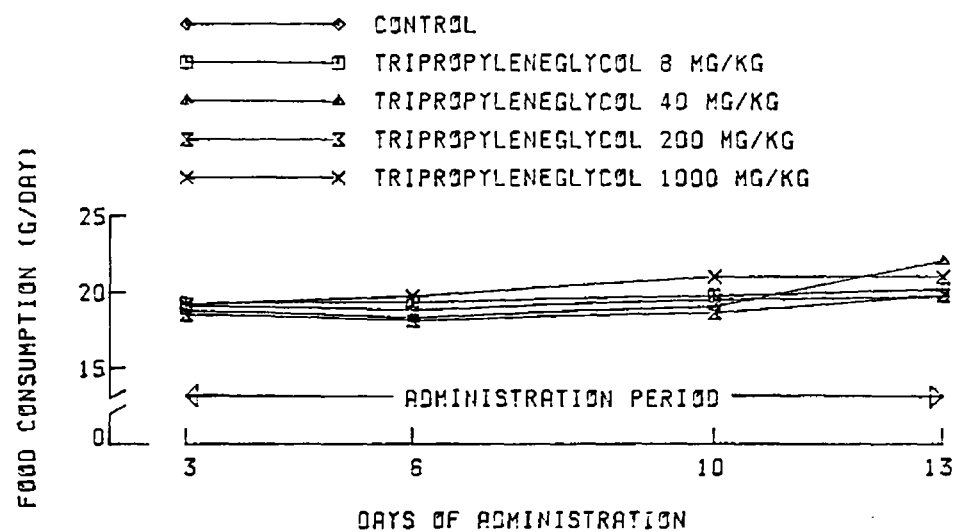


Fig. 4-1. Food consumption of female rats (P) during pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

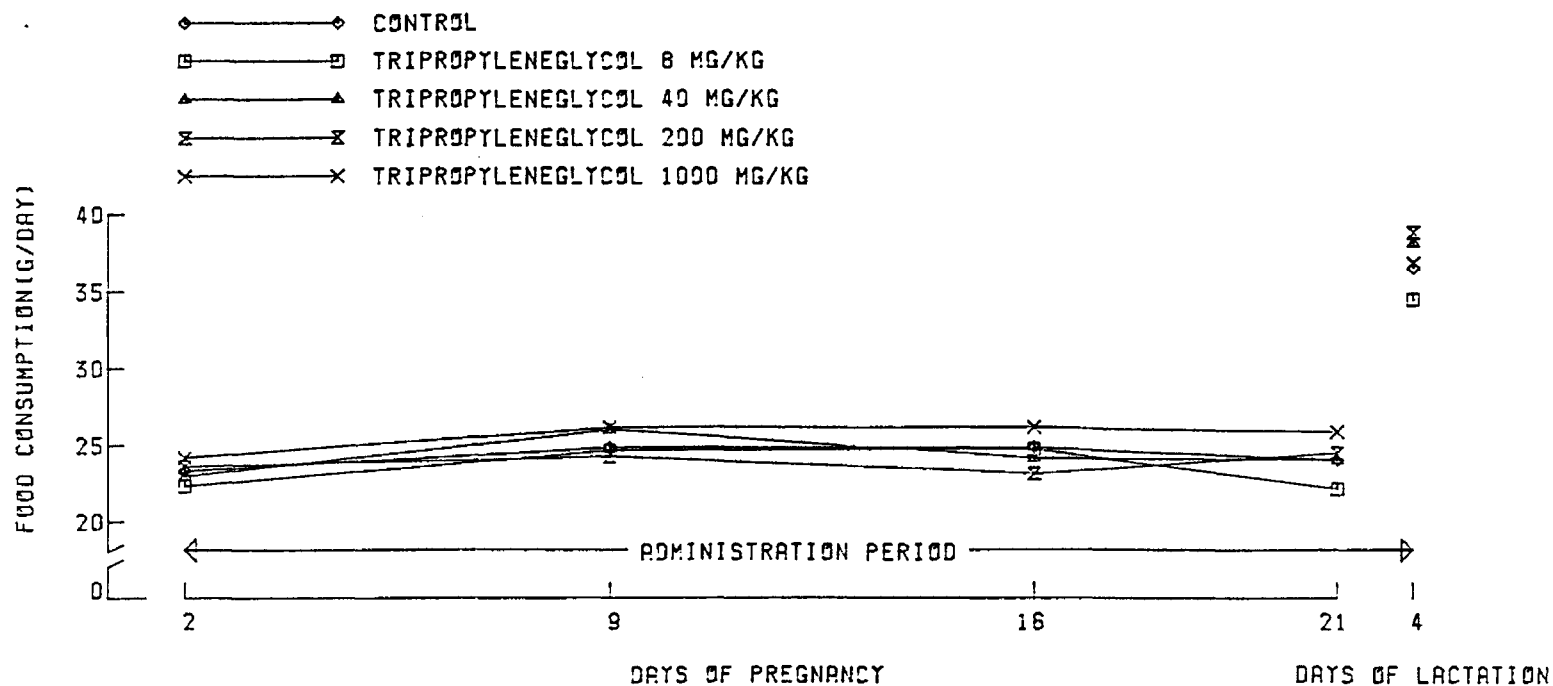


Fig. 4-2. Food consumption of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.

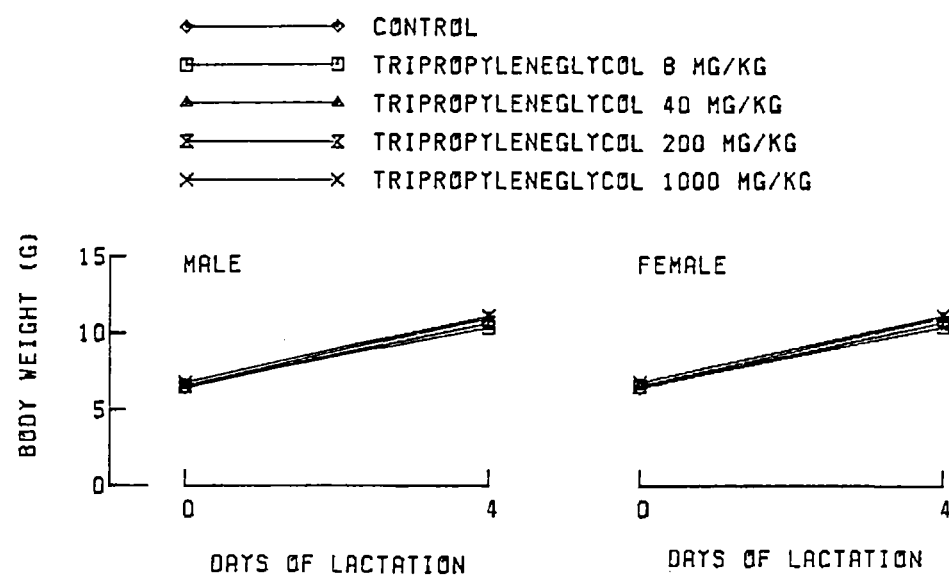


Fig. 5. Body weight of pups (F1) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of Tripropyleneglycol by oral administration.