



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最終報告書

3-メチル-1,5-ペンタジオールのラットを用いた
経口投与による反復投与毒性および生殖発生毒性併合試験

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	3
試験材料および方法	4
1. 被験物質および媒体	4
1) 被験物質	4
2) 媒体	4
3) 被験液の調製および濃度確認	5
2. 試験動物	5
3. 飼育条件	5
4. 個体識別およびケージへの表示	6
5. 投与量、群構成および動物数	6
6. 投与量とその設定根拠	7
7. 投与経路、投与方法および投与期間	7
8. 観察、測定、検査の方法および頻度	7
1) 雄 (P)	7
(1) 一般状態の観察	7
(2) 体重測定	8
(3) 摂餌量測定	8
(4) 血液学検査	8
(5) 血液化学検査	9
(6) 剖検	10
(7) 器官重量測定	11
(8) 病理組織学的検査	11
2) 雌 (P)	11
(1) 一般状態の観察	11

	頁
(2) 性周期の観察	11
(3) 体重測定	12
(4) 摂餌量測定	12
(5) 分娩および哺育観察	12
(6) 剖検	12
(7) 器官重量測定	13
(8) 病理組織学的検査	13
3) 親動物 (P) の交配	13
4) 新生児 (F ₁)	13
(1) 出生児の観察	13
(2) 哺育児の観察および測定	13
9. 統計学的方法	14
試験結果	15
I. 反復投与毒性	15
1. 雄 (P) に及ぼす影響	15
1) 一般状態	15
2) 体 重	15
3) 摂餌量	15
4) 血液学検査	15
5) 血液化学検査	16
6) 剖検所見	16
7) 器官重量	16
8) 病理組織学的検査	16
2. 雌 (P) に及ぼす影響	17
1) 一般状態	17
2) 体 重	17
3) 摂餌量	17
4) 剖検所見	17

	頁
5) 器官重量	18
6) 病理組織学的検査	18
Ⅱ. 生殖発生毒性	18
1. 親動物に及ぼす影響	18
1) 性周期	18
2) 交尾率および受胎率	19
3) 新生児出産雌数、妊娠期間、分娩および哺育状態	19
4) 黄体数、着床痕数、着床率および新生児出産数	19
2. 新生児に及ぼす影響	20
1) 性比、外表異常、生存児数および生存率	20
2) 体 重	20
3) 剖検所見	20
考 察	21

Figures and Tables

Fig. 1	Body weights changes of males
Fig. 2	Food consumption of males
Fig. 3	Body weights changes of females
Fig. 4	Food consumption of females
Table 1、2	Clinical signs of males
Table 3	Body weights of males
Table 4	Food consumption of males
Table 5、6	Hematological examination of males
Table 7、8	Blood chemical examination of males
Table 9	Gross pathological findings of males
Table 10、11	Absolute and relative organ weights of males
Table 12	Histopathological findings of males
Table 13	Clinical signs of females
Table 14、15	Clinical signs of dams
Table 16	Body weights of females
Table 17	Body weights of dams
Table 18	Food consumption of females
Table 19	Food consumption of dams

Table 20	Gross pathological findings of dams
Table 21、 22	Absolute and relative organ weights of dams
Table 23、 24	Histopathological findings of females
Table 25	Estrous cycle
Table 26	Reproductive performance of males and females
Table 27	Findings of delivery
Table 28	Findings of pups
Table 29	Body weights of pups
Table 30	Gross pathological findings of pups

要 約

OECDによる既存化学物質の安全性点検に係る毒性調査事業の一環として、3-メチル-1, 5-ペンタンジオールのラットを用いた経口投与による反復投与毒性および生殖発生毒性併合試験を行った。すなわち、3-メチル-1, 5-ペンタンジオールの0（対照群）、100、300 および1000mg/kgの用量をSD系ラット（Crj: CD）に、雄は交配開始14日前から交配期間を経て剖検前日までの計49日間、雌は交配開始14日前から交配期間、交尾成立後の妊娠期間および分娩を経て哺育3日までの計41～45日間経口投与し、反復投与による雌雄動物における一般毒性学的な影響を検索するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩・哺育などの生殖能力、次世代の発生および発育に及ぼす影響について検索した。

I. 反復投与毒性

1. 雄（P）に及ぼす影響

1000mg/kg投与群において、一般状態の観察で流涎が投与29日以降約半数例にみられた。この流涎は投与直後に発現し、投与後1時間以降に消失する変化であった。また、血液化学検査において蛋白分画における α_1 -グロブリン分画比率の減少、アルブミン比率およびA/G比のわずかな増加傾向が認められた。体重、摂餌量、血液学検査および病理学検査には被験物質投与の影響は認められなかった。300 および100 mg/kg投与群においては、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液化学検査および病理学検査のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

2. 雌（P）に及ぼす影響

1000mg/kg投与群において、一般状態の観察で雄と同様に投与直後の流涎が妊娠10日以降約半数例にみられた。また、病理学検査において肝細胞の脂肪滴の消失を伴ったグリコーゲン量の増加および肝臓重量の増加が認められた。体重および摂餌量には被験物質投与の影響は認められなかった。300 および100 mg/kg投与群においては、一般状態、体重、摂餌量、病理学検査のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の如く、本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に300 mg/kg/day と推定される。

Ⅱ．生殖発生毒性

1．親動物（P）の生殖発生毒性に及ぼす影響

1000mg/kg投与群においても、雌の性周期および発情回数、雌雄の交尾率および受胎率、雌の妊娠期間、分娩および哺育状態、さらには黄体数、着床痕数および着床率、新生児出産数および分娩率のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

2．新生児（F₁）に及ぼす影響

1000mg/kg投与群においても、哺育0日の生存児数、死産児数および出生率、性比に被験物質投与の影響は認められず、外表異常児もみられなかった。また、生後4日における生存率および体重に被験物質投与の影響は認められず、剖検においても異常は認められなかった。

以上の如く、本試験条件下における生殖発生毒性的な無影響量は雌雄親動物および新生児のいずれにおいても1000mg/kg/day と推定される。

緒 言

3-メチル-1, 5-ペンタジオールは、塩化ビニール製造に用いるポリエステル系可塑剤の原料、またはポリウレタンの原料であるポリエステルポリオール原料として広く使用されている。

本試験は、OECDによる既存化学物質の安全性点検に係る毒性調査事業の一環として、厚生省生活衛生局の依頼により、本化学物質がヒト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 Guideline for testing of Chemicals, Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test に従って実施した。すなわち、3-メチル-1, 5-ペンタジオールを雌雄ラットに1日1回、雄には交配開始14日前から交配期間を経て剖検前日までの計49日間、雌には交配開始14日前から交配期間、交尾成立後の妊娠期間および分娩を経て哺育3日までの計41～45日間経口投与し、反復投与による雌雄動物における一般毒性学的な影響を検索するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩・哺育などの生殖能力、次世代の発生および発育に及ぼす影響について検索した。

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59年3月31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）一部改正（昭和63年11月18日環企研第233号、衛生38、63基局823）」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」に基づいて実施した。

試験材料および方法

1. 被験物質および媒体

1) 被験物質

被験物質である 3-メチル-1, 5-ペンタンジオールは
より提供された。被験物質の情報を以下に示した。

製 造 者 :

名 称 : 3-メチル-1, 5-ペンタンジオール
(3-methyl-1, 5-Pentanediol)

CAS 番号 : 4457-71-0

構造式または示性式

CH₃

|

: HO-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂-OH

ロット番号 :

純 度 : 99.18 %

性 状 : 無色透明な液体

分 子 量 : 118.20

比 重 : 0.97 (20℃)

沸 点 : 270 °C

凝 固 点 : -50℃以下

保 存 方 法 : 窒素置換し、室温・密閉・暗所保存

なお、動物試験終了後に残余の被験物質一部を製造元である に送
付し、品質試験を実施している。試験結果は最終報告書に記載する。

2) 媒 体

媒 体 名 : 日本薬局方注射用水 (株式会社大塚製薬工場)

ロット番号 : 5C82、5K81

保 存 方 法 : 室温保存

3) 被験液の調製および濃度確認

各投与群ごとに被験物質の必要量を秤量し、注射用水に溶解して必要濃度に調製した。なお、被験物質は純度換算せず、原体重量で表示した。本被験物質の2～20% (％) 液は、窒素置換・室温・暗所保存条件下で8日間安定であることが確認されている (Attached data 1) ことから、調製は1週間に1回の頻度で行った。調製後の被験液は、1日分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、窒素置換した上で室温・暗所保存した。なお、対照群の投与液 (注射用水) も同様に保存した。

被験液の濃度確認は雌雄の投与開始前および雄の投与最終週の2回、投与に使用した各濃度液についてガスクロマトグラフィー法により株式会社ボゾリサーチセンターで実施した結果、いずれも表示値に対する割合は99.0～105.0 %の範囲であり、濃度は適切であった (Attached data 2、3)。

2. 試験動物

Crj: 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 (入荷匹数: 各62匹) を7週齢で購入し、1週間検疫・馴化飼育した後、雄は一般状態に異常がなく、体重増加が良好な動物48匹を選び8週齢で投与を開始した。雌は全動物の膣スメアを採取して性周期を観察し、性周期に異常がなく、体重増加が良好で一般状態に異常が認められない動物48匹を選び8週齢で投与を開始した。なお、投与開始時の体重範囲は雄で302～326 g、雌で206～232 gであった。

3. 飼育条件

動物は、検疫・馴化および動物試験期間を通して温度 22.5 ± 3.5 °C、相対湿度 50 ± 20 %、換気回数1時間10～15回、照明1日12時間 (午前7時～午後7時) に設定した飼育室 (603号室) で飼育した。

動物は、交配期間および妊娠17日から哺育4日までの期間を除き、金属製網ケージ (W190 × D350 × H170 mm: リードエンジニアリング株式会社) に個別飼育した。交配期間中は夕方から翌朝までの間は金属製網ケージ (W266 × D266 × H200 mm: 理工電機株式会社) で雌雄各1匹の計2匹を収容した。雌については妊娠17日から哺育4日までの間は、木屑 (ホワイトフレーク: 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エコンケージ (W340 × D400 × H185 mm: 日本クレア株式会

社）で個別飼育した。いずれも固型飼料（NMF：オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（富士見水道組合：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。なお、プラスチック製エコンケージによる飼育期間中の給水は、給水瓶を用いて行った。

飼料中の汚染物質の分析は、財団法人日本食品分析センターで実施した分析データを、飲料水の分析は、水道法に準拠した水質の分析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、得られたデータをそれぞれ入手し、本試験の成績に影響のないことを確認し、保管した。

4. 個体識別およびケージへの表示

動物は、検疫・馴化期間中に耳標識をつけて個体識別を行った。また、群構成後に耳標識番号と動物番号の照合表を作成した。飼育ケージには試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号および耳標識番号を明記し、投与量ごとに色分けしたケージラベルをつけた。

5. 投与量、群構成および動物数

群構成は、被験物質投与群に対照群を加え4群構成とし、1群の動物数は雌雄各12匹とした。群分けは、群分け当日の体重、検疫・馴化期間中の一般状態、増体重、性周期の観察結果により動物を選択した後、当日の体重で層別化し、各群の平均体重ができるだけ均一となるようコンピュータを用いたブロック配置法により各群を構成した。群分けは投与開始日に行った。群分け後の余剰動物はエーテル深麻酔により安楽死させた。

群	投与量 (mg/kg)	投 与 液 濃度 (%, %)	雄		雌	
			動物数	動 物 番 号	動物数	動 物 番 号
対 照 群	0	0	12	1001～1012	12	1101～1112
低 用 量 群	100	2	12	2001～2012	12	2101～2112
中 用 量 群	300	6	12	3001～3012	12	3101～3112
高 用 量 群	1000	20	12	4001～4012	12	4101～4112

6. 投与量とその設定根拠

投与量は、先に実施したラットを用いた2週間経口投与予備試験（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：O-417、投与量：0、125、250、500 および1000 mg/kg）の結果を参考にして決定した。すなわち、雌雄とも1000mg/kgの投与においても一般状態、体重、摂餌量、血液学検査値、血液化学検査値等に明らかな被験物質投与の影響は認められなかった。したがって、本試験における高用量は、1000mg/kgとし、以下、公比約3で減じて300 および100 mg/kgを中用量および低用量にそれぞれ設定した。

7. 投与経路、投与方法および投与期間

3-メチル-1, 5-ペンタンジオールは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられること、また、OECD Guideline for testing of Chemicals、Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Testに従い経口投与を選択した。投与期間は、上記のガイドラインに従って、雄は交配前14日間およびその後剖検前日までの49日間、雌では交配前14日間、交配期間（最長5日間）、妊娠期間および哺育4日の剖検の前日までの41～45日間とし、1日1回、午前9時～午後3時の間に金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。対照群には溶媒（注射用水）のみを同様に投与した。投与容量は0.5 mL/100 gとし、個体毎の投与液量は、雄は各測定日の体重を、雌については交配前および交配期間中は各測定日の体重、妊娠期間中は妊娠0日、7日、14日および21日の体重、授乳期間中は哺育0日の体重を基準に算出した。

8. 観察、測定、検査の方法および頻度

1) 雄（P）

(1) 一般状態の観察

一般状態の観察は毎日、投与前、投与直後および投与後2時間の1日3回、中毒症状および行動異常の有無を観察した。但し、休日の観察は投与前および投与直後の2回とし、剖検日は剖検前1回とした。

(2) 体重測定

体重は、投与開始日（投与1日の投与前）、投与4日、8日、11日、15日、22日、29日、36日、43日および剖検日（投与開始後50日）の午前8時から12時30分までの間に測定した。

(3) 摂餌量測定

摂餌量は、剖検日を除く、体重測定と同じ日の午前8時から12時30分までの間に摂餌残量を測定し、前日の給餌量との差から1日摂餌量を算出した。

(4) 血液学検査

投与期間終了翌日の屠殺剖検時に前日より一夜（約16時間）絶食させた全生存動物をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈から採血した。

①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）に採取した血液を用いて以下の測定を行った。

検査項目	測定方法
赤血球数	電気抵抗変化検出法 ^{a)}
ヘモグロビン量	シアンメトヘモグロビン法 ^{a)}
ヘマトクリット値	$\frac{\text{平均赤血球容積} (\mu^3) \times \text{赤血球数} (10^4 / \text{mm}^3)}{10^3} \text{ } ^{a)}$
平均赤血球容積	電気抵抗変化検出法 ^{a)}
平均赤血球血色素量	$\frac{\text{ヘモグロビン量} (g / dl) \times 10^{a)}}{\text{赤血球数} (10^6 / \text{mm}^3)}$
平均赤血球血色素濃度	$\frac{\text{ヘモグロビン量} (g / dl) \times 10^2 \text{ } ^{a)}}{\text{ヘマトクリット値} (\%)}$

<u>検査項目</u>	<u>測定方法</u>
網赤血球率	Brecher法
血小板数	電気抵抗変化検出法 ^{a)}
白血球数	電気抵抗変化検出法 ^{a)}
白血球百分率	May-Giemsa 染色による鏡検法

- ②採取した血液を3.8 %クエン酸ナトリウムを加えた試験管にとり、遠心分離（3000 rpm、10分間）後、得られた血漿を用いて以下の測定を行った。

<u>検査項目</u>	<u>測定方法</u>
プロトロンビン時間	クロット法 ^{b)}
活性化部分トロンボプラスチン時間	クロット法 ^{b)}
フィブリノーゲン量	トロンボプラスチン法 ^{b)}

使用測定機器

- a) 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)
 b) 血液凝固自動測定装置 ACL100 (Instrumentation Laboratory)

(5) 血液化学検査

血液学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用いて、以下の検査を行った。

- ①採取した血液を試験管にとり遠心分離（3000 rpm、10分間）し、得られた血清を用いて以下の測定を行った。

<u>検査項目</u>	<u>測定方法</u>
A/P	Bessey - Lowry法 ^{c)}
総コレステロール	CEH-COD-POD法 ^{c)}
トリグリセライド	GK-GPO-POD法 ^{c)}
リン脂質	PLD-ChOD-POD法 ^{c)}

<u>検査項目</u>	<u>測定方法</u>
総ビリルビン	アゾビリルビン法 ^{*)}
血糖	Hexokinase - G 6 P D 法 ^{*)}
尿素窒素	U rease - G L D H 法 ^{*)}
クレアチニン	J affé 法 ^{*)}
ナトリウム	イオン選択電極法 ^{*)}
カリウム	イオン選択電極法 ^{*)}
塩素	イオン選択電極法 ^{*)}
カルシウム	O C P C 法 ^{*)}
無機リン	モリブデン酸法 ^{*)}
総蛋白質	B iuret 法 ^{*)}
A/G 比	蛋白質分画比率から算出
蛋白質分画	セルロースアセテート膜による電気泳動法 ^{*)}

- ② 腹大動脈からヘパリンを加えた容器に採取した血液を遠心分離（3000 rpm、10分間）し、得られた血漿を用いて以下の測定を行った。

<u>検査項目</u>	<u>測定方法</u>
G O T	U V - rate 法 ^{*)}
G P T	U V - rate 法 ^{*)}
L D H	U V - rate 法 ^{*)}

使用測定機器

- c) 全自動分析装置 Monarch (Instrumentation Laboratory)
d) 電気泳動装置 CLINISCAN 2 (株式会社ヘレナ研究所)

(6) 剖 検

全生存動物を最終投与の翌日（投与開始後50日）に体重を測定した後、エーテル麻酔下で採血した後、剖検して内部器官および組織を肉眼的に観察した。さらに、脳、心臓、気管支を含む肺、肝臓、脾臓、下垂体、上皮小体を含む甲状腺、

副腎、胸腺、腎臓、精巣、精巣上体を採取し、精巣および精巣上体はブアン液に、その他の器官および組織はリン酸緩衝液（1/15M、pH 7.1～7.4）で調製した10%ホルマリン液に固定した。また、死亡動物（100 mg/kg投与群：2003）についても生存動物と同様に処置した。

(7) 器官重量測定

器官重量は、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣および精巣上体について測定し、最終体重から相対器官重量を算出した。

(8) 病理組織学的検査

全動物について、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣および精巣上体、剖検時の肉眼的異常部位をパラフィン包埋した。対照群と高用量群の全動物および死亡動物について切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い鏡検した。

2) 雌 (P)

(1) 一般状態の観察

一般状態の観察は毎日、投与前、投与直後および投与後2時間の1日3回、中毒症状および行動異常の有無を観察した。但し、休日の観察は投与前および投与直後の2回とし、剖検日は剖検前1回とした。

(2) 性周期の観察

性周期の観察は、投与開始日から交尾が確認されるまで毎日膣スメアを採取し、鏡検した。交配前の投与期間中は膣スメア像を発情前期、発情期、発情後期および発情休止期に分類し、発情期像発現回数および発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。なお、投与開始日の膣スメア像は、性周期の算出から除外した。交配期間中は膣スメア内の精子の有無を調べた。

(3) 体重測定

体重は、投与開始日（投与1日の投与前）、投与4日、8日、11日および15日、妊娠期間中は妊娠0日、7日、14日および21日、哺育期間中は哺育0日および4日の午前8時から12時30分までの間に測定した。

(4) 摂餌量測定

摂餌量は、交配前は体重測定と同じ日、妊娠期間中は妊娠1日、7日、14日および21日、哺育期間中は哺育1日および4日の午前8時から12時30分までの間に摂餌残量を測定し、前日の給餌量との差から1日摂取量を算出した。

(5) 分娩および哺育観察

母動物は自然分娩させ、分娩異常の有無を観察した。分娩終了の確認は妊娠21日から妊娠25日まで毎日午前、午後の2回行い、分娩が午前10時までに終了していた場合、その日を哺育0日とした。交尾確認後25日の午前10時までに分娩がみられなかった対照群の1例（No. 1106）については、エーテル麻酔下で放血致死させた後に剖検し、妊娠の成否を確認したところ、子宮内に着床が認められなかったため、不妊と判断した。

分娩終了が確認された母動物については出生児を哺育させ、哺育状態の観察を哺育4日まで毎日行った。

(6) 剖 検

哺育4日に母動物全例をエーテル麻酔下で放血致死させた後に剖検して内部器官および組織を肉眼的に観察するとともに、黄体数および着床痕数を数えた。さらに、脳、心臓、気管支を含む肺、肝臓、脾臓、下垂体、上皮小体を含む甲状腺、副腎、胸腺、腎臓、卵巣、子宮、膣および肉眼的異常部位を採取し、リン酸緩衝液（1/15M、pH 7.1~7.4）で調製した10%ホルマリン液に固定した。また、不妊動物（対照群：1106）についても同様に処置した。

(7) 器官重量測定

器官重量は、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓および卵巣について測定し、最終体重から相対器官重量を算出した。

(8) 病理組織学的検査

全動物について、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓および卵巣をパラフィン包埋した。対照群と高用量群の全動物について切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い鏡検した。なお、被験物質投与の影響が疑われた肝臓については全群について切片を作製し、同様に検索を実施した。さらに、対照群の代表例2例(1109、1110)および1000mg/kg投与群の代表例2例(4102、4103)の肝臓についてはPAS染色を施し検索した。

3) 親動物(P)の交配

14日間にわたって投与した後、同一群内の雌雄を1対1の組み合わせで、終夜同居させた。同居期間は最長14日間として、交尾が確認されるまでとした。交尾の確認は毎朝、膣栓形成あるいは膣垢中の精子の有無により行い、これらが確認された雌を交尾動物として、その日を妊娠0日とした。なお、交配すべき相手の雄(100 mg/kg投与群: 2003)が死亡した100 mg/kg投与群の雌(No. 2103)は、同一群内で交尾が確認された雄(No. 2002)と交配した。

4) 新生児(F₁)

(1) 出生児の観察

哺育0日に生存児数、死産児数を数え、外表異常の有無を観察した。生存児は性別を判定し、体重を測定した後に全例を母動物に哺育させた。また、死産児は死後変化の著しいものを除いてリン酸緩衝液(1/15M、pH 7.1~7.4)で調製した10%ホルマリン液に固定し、保存した。

(2) 哺育児の観察および測定

哺育児については、生死の観察を毎日1回行った。体重は、哺育0日(出生日)および4日に測定した。哺育4日に全哺育児をエーテル麻酔下で放血致死させた後、剖検し、内部器官の異常の有無を観察した。

9. 統計学的方法

統計学的方法は次の検定法を用いて行い、有意水準は5および1%とした。なお、児は一腹の平均を一単位とした。

1) 多重検定

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場合、各群の例数が等しいときにはDunnett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一対比較検定を行った。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、各群の例数が等しいときはDunnett型、または、各群の例数が異なるときはScheffé型の検定を行った。

体重、摂餌量、発情期像発現回数、性周期、同居日数、妊娠期間、血液学検査値、血液化学検査値、器官重量、黄体数、着床痕数、出生児数、着床率、性比、分娩率、出生率、新生児生存率

2) χ^2 検定

交尾率、受胎率、出産率

3) 各種データの算出式

交尾率(%) = (交尾確認動物数 / 交配動物数) × 100

受胎率(%) = (妊娠動物数 / 交尾確認動物数) × 100

出産率(%) = (生児出産母動物数 / 妊娠母動物数) × 100

妊娠期間(日) = 哺育0日(分娩確認日) - 妊娠0日

性比 = 雄 / (雄 + 雌)

新生児生存率(%) = (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生児数) × 100

分娩率(%) = (総出産児数 / 着床痕数) × 100

出生率(%) = (哺育0日の生存児数 / 総出産児数) × 100

着床率(%) = (着床痕数 / 黄体数) × 100

試 験 結 果

I. 反復投与毒性

1. 雄に及ぼす影響

1) 一般状態 (Table 1、2、Appendix 1~8)

投与直後の観察において、流涎が1000mg/kg投与群の7例 (No. 4004、4006、4007、4009、4010、4011、4012) において投与29日以降、投与期間終了時まで一時的あるいは継続して観察された。この流涎は、投与後1時間以降に消失した。その他に、被験物質投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

なお、100 mg/kg投与群の1例 (No. 2003) が投与17日に死亡した。本例の死亡前日までの間の一般状態、体重および摂餌量に変化はなく、剖検において肺の暗赤色化および組織学的に肺胞水腫、気管に淡赤色泡沫状物を含む液の貯留が認められたことから、死因は誤投与によるものと判断した。また、上顎の歯折れが対照群の1例 (No. 1008) において投与32日に観察された。

2) 体 重 (Figure 1、Table 3、Appendix 9~12)

被験物質投与群における体重は、投与期間を通じて対照群とほぼ同様に推移し、各測定日の体重および投与期間中の体重増加量に対照群との間に有意な差は認められなかった。

3) 摂餌量 (Figure 2、Table 4、Appendix 13~16)

被験物質投与群における摂餌量は、投与期間を通じて対照群とほぼ同様の値を示し、各測定日の摂餌量に対照群との間に有意な差は認められなかった。

4) 血液学検査 (Table 5、6、Appendix 17~24)

赤血球数の有意な低値が100 mg/kg投与群に認められたが、投与量との関連はなかった。被験物質投与群におけるその他の検査項目は対照群とほぼ同様な値を示し、対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

5) 血液化学検査 (Table 7、8、Appendix 25~32)

尿素窒素の有意な低値が300 mg/kg投与群に認められたが、投与量との関連はなかった。また、蛋白分画における α_1 -グロブリン分画比率の有意な低値が1000mg/kg投与群に認められ、同投与群ではアルブミン比率およびA/G比はわずかに増加傾向を示した。被験物質投与群におけるその他の検査項目は対照群とほぼ同様な値を示し、対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

6) 剖検所見 (Table 9、Appendix 33~36)

肺に暗赤色斑の散在が1000mg/kg投与群の1例 (No. 4008) においてみられた。その他の例には肉眼的な異常は認められなかった。

7) 器官重量 (Table 10、11、Appendix 37~44)

肝臓において、相対重量の有意な高値が300 mg/kg投与群において認められたが、投与量との関連はなかった。その他、測定した器官・組織、すなわち胸腺、心臓、脾臓、腎臓、精巣および精巣上体の絶対重量および相対重量には対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

8) 病理組織学的検査 (Table 12、Appendix 45~47)

1000mg/kg投与群において実施した病理組織学的検査には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。なお、対照群および1000mg/kg投与群のほぼ全例において肝臓に小葉周辺性の軽微な肝細胞の脂肪化、脾臓に髄外造血亢進が認められた。その他、腎臓に好酸性小体が対照群の2例 (1002、1006) および1000mg/kg投与群の3例 (4001、4003、4006) に、精巣に限局的な精細管の萎縮および肺に限局的な炎症性細胞の浸潤が1000mg/kg投与群の1例 (4008) に認められたが、これら変化はいずれも軽微あるいは軽度であり、その発現状況から偶発的なものと考えられた。

2. 雌に及ぼす影響

1) 一般状態 (Table 13~15、Appendix 48~59)

死亡動物は、交配前および交配期間、妊娠期間ならびに哺育期間を通じてみられなかった。

交配前および交配期間における一般状態の変化は、対照群および被験物質投与群のいずれの例においても認められなかった。

妊娠期間では、投与直後の観察において流涎が1000mg/kg投与群の5例 (No. 4101、4104、4107、4110、4112) において妊娠10日以降分娩に至るまでの間、一時的あるいは継続して観察された。この流涎は雄と同様に投与後1時間以降に消失した。その他には一般状態の変化は認められなかった。

哺育期間においても、妊娠期間中と同様の流涎が1000mg/kg投与群の5例 (No. 4104、4105、4107、4110、4112) において分娩後から哺育3日までの間、ほぼ継続して観察された。その他には一般状態の変化は認められなかった。

2) 体重 (Figure 3、Table 16、17、Appendix 60~67)

被験物質投与群における体重は、交配前、妊娠期間および哺育期間を通じて対照群とほぼ同様に推移し、各測定日の体重および各期間の体重増加量に対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

3) 摂餌量 (Figure 4、Table 18、19、Appendix 68~75)

被験物質投与群における摂餌量は、交配前、妊娠期間および哺育期間を通じて対照群とほぼ同様の値を示し、各測定日の摂餌量には対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

4) 剖検所見 (Table 20、Appendix 76~79)

脾臓と肝臓、胃およびこれら器官周囲の脂肪組織の癒着が1000mg/kg投与群の1例 (No. 4108) においてみられた。その他の例には肉眼的な異常は認められなかった。

5) 器官重量 (Table 21、22、Appendix 80~87)

1000mg/kg投与群において、肝臓の絶対重量および相対重量の有意な高値、左右腎臓の絶対重量の増加傾向および相対重量の有意な高値が認められた。また、同群では、有意な差は認められなかったが、胸腺の絶対重量および相対重量は減少傾向を示した。その他、測定した器官・組織、すなわち胸腺、心臓、脾臓および卵巣の絶対重量および相対重量には対照群との間に有意な差は認められなかった。

300 mg/kg以下の投与群においては、測定した器官・組織の絶対重量および相対重量に対照群との間に有意な差は認められなかった。

6) 病理組織学的検査 (Table 23、24、Appendix 88~91)

1000mg/kg投与群において、肝臓に被験物質投与に関連したと思われる変化が認められた。すなわち、肝細胞に蓄積しているグリコーゲン量の増加が対照群では8例、100 mg/kg投与群では9例、300 mg/kg投与群では8例に軽微に認められたのに対し、1000mg/kg投与群では全例に軽微あるいは軽度にみられ、発現総数の有意な増加が対照群と1000mg/kg投与群の間に認められた。また、雄においてみられた小葉周辺性の軽微な肝細胞の脂肪化が対照群では10例、100 mg/kg投与群では6例、300 mg/kg投与群では6例に認められたのに対し、1000mg/kg投与群では同所見はみられず、発現総数の有意な減少が対照群と1000mg/kg投与群の間に認められた。これらのことから、1000mg/kg投与群では肝細胞の脂肪化の消失および肝細胞内に蓄積しているグリコーゲン量が増加しているものと判断された。その他、脾臓において雄と同様に軽微な髄外造血亢進が対照群および1000mg/kg投与群の全例に、被膜の軽度な線維化が1000mg/kg投与群において剖検で脾臓の癒着のみられた1例(4108)に認められたが、これら所見の発現に対照群との間に有意な差は認められず、その発現状況から偶発的な変化と考えられた。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物に及ぼす影響

1) 性周期 (Table 25、Appendix 92~95)

被験物質投与群における性周期、すなわち発情期発現回数および発情期から次の発情期までの日数は対照群とほぼ同等であり、対照群と各被験物質投与群の間に有

意な差は認められなかった。個体別では、1000mg/kg投与群の1例(No. 4108)において投与8日から休止期が継続して観察されたが、その他の例の性周期には異常は認められなかった。なお、1000mg/kg投与群の性周期異常を呈した1例(4108)は、交配開始後5日に交尾が認められ、受胎能力にも異常は認められなかった。また、同群の他の例に性周期異常は認められなかったことから、本例の性周期異常は被験物質投与との関連のない偶発的な変化と考えられる。

2) 交尾率および受胎率 (Table 26、Appendix 96~99)

対照群および被験物質投与群のいずれにおいても同居開始後5日以内に交尾は成立し、各群の交尾率は100%であった。また、交尾成立までに要した平均日数に対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。妊娠の成立は、対照群の1組(No. 1006×No. 1106)を除く全ての組合せにおいて認められ、被験物質投与群における受胎率はいずれも100%であった。

3) 新生児出産雌数、妊娠期間、分娩および哺育状態 (Table 27、Appendix 100~103)

対照群の1例(No. 1106)において、妊娠25日においても分娩が観察されなかったが、剖検の結果、不妊であった。その他の対照群および被験物質投与群の例では妊娠23日までに分娩終了が確認され、妊娠期間に対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。また、分娩異常は観察されず、出産率は各群ともに100%であった。

哺育状態では、対照群および被験物質投与群のいずれの例においても巣作り、仔集めおよび授乳などの哺育行動に異常は認められなかった。

4) 黄体数、着床痕数、着床率および新生児出産数 (Table 27、Appendix 100~103)

被験物質投与群における黄体数、着床痕数および着床率は対照群とほぼ同様の値を示し、対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。また、死産児は100 mg/kg投与群の3母体(No. 2101、2107、2109)に計3例、300 mg/kg投与群の2母体(No. 3101、3111)に計2例みられたのみで、被験物質投与群にお

ける出生児数は対照群とほぼ同様の値を示し、分娩率に対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

2. 新生児に及ぼす影響

1) 性比、外表異常、生存児数および生存率 (Table 28、Appendix 104 ~107)

性比に対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。新生児の外表観察において、対照群および被験物質投与群のいずれにも異常は認められなかった。被験物質投与群における生存児数および出生率は対照群とほぼ同様の値を示し、対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。また、生後4日までの間に死亡した新生児は、100 mg/kg投与群の2母体 (No. 2106、2111) に計2例、300 mg/kg投与群の3母体 (No. 3103、3108、3109) に計6例および1000mg/kg投与群の2母体 (No. 4102、4104) に計4例みられたが、生後4日における生存率には対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

2) 体 重 (Table 29、Appendix 108 ~111)

被験物質投与群における出生時および生後4日の体重は、対照群とほぼ同様の値を示し、対照群と各被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

3) 剖検所見 (Table 30、Appendix 112 ~115)

生後4日における剖検において、対照群および被験物質投与群のいずれの例においても異常は認められなかった。

考 察

3-メチル-1, 5-ペンタンジオールの0 (対照群)、100、300 および1000mg/kgの用量をSD系ラット (Crj: CD) に、雄は交配14日前から交配期間を経て剖検前日までの計49日間、雌は交配14日前から交配期間、交尾成立後の妊娠期間および分娩を経て哺育3日までの計41~45日間経口投与し、反復投与による雌雄動物における一般毒性学的な影響を検索するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩・哺育などの生殖能力、次世代の発生および発育に及ぼす影響について検索した。

雄 (P) に対する一般毒性学的な影響に関して、1000mg/kg投与群において被験物質投与の影響として一般状態における投与直後の流涎が投与29日以降に約半数例に観察された。この流涎は、被験物質の苦み、刺激性あるいは物理的性状に起因して投与直前あるいは投与直後に一過性にみられる反射的な流涎とは異なり、投与直後に出現し、投与1時間後まで持続的に観察される変化であった。なお、体重推移および摂餌量に変化は認められず、剖検においても唾液腺に肉眼的な異常は認められなかった。その他、1000mg/kg投与群では血液化学検査において蛋白分画の変動、すなわち α_1 -グロブリン分画の減少とアルブミン比率およびA/G比のわずかな増加が認められた。しかし、蛋白分画の変動幅は極くわずかであり、その他の肝機能に関連した検査項目に変化はみられなかった。また、肝臓の器官重量および病理組織学的検査においても肝機能障害を示唆する変化は認められなかったことから、蛋白分画の変動は毒性学的な意義に乏しい変化と考えられる。300 および100 mg/kg投与群においては、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液化学検査、剖検および器官重量のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。なお、300 mg/kg投与群では器官重量において肝臓重量が高値を示したが、血液化学検査において肝機能に関連した検査項目に変化は認められず、被験物質投与との関連はないと考えられた。

雌 (P) に対する一般毒性学的な影響に関して、1000mg/kg投与群において被験物質投与の影響が一般状態の観察および肝臓の病理学検査において認められた。すなわち、一般状態では雄と同様の流涎が約半数例において投与開始後、雄とほぼ同じ時期に相当する妊娠10日以降に観察された。肝臓においては、病理組織学的検査で肝細胞内のグリコーゲン量の増加が対照群および各被験物質投与群の肝臓に認められた。この変化は雌

にのみ認められたことから、妊娠あるいは分娩に関連した変化と考えられる。しかしながら、1000mg/kg投与群では、このグリコーゲン量の増加が他の投与群と比べわずかに増強し、一方、肝細胞の脂肪滴は消失していた。さらに、肝臓重量の有意な高値が認められたので、被験物質投与の肝臓に及ぼす影響が示唆されたが、変性性の変化は認められず、毒性学的な意義は極めて低いものと考えられた。その他、1000mg/kg投与群において、胸腺重量の低値傾向および腎臓重量の高値が認められた。胸腺重量の低値は、同投与群において流涎が観察されており、ストレスに関連する変化とも考えられるが、胸腺に病理組織学的な変化は認められず、副腎の組織にもストレス性変化を示唆する異常は認められなかった。腎臓重量の高値についても、その変動幅はわずかであり、組織学的な異常は認められなかった。したがって、これら器官重量の変化は、毒性学的な意義に乏しいものと考えられる。300 および100 mg/kg投与群においては、一般状態、体重、摂餌量および病理学検査のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

親動物(P)の生殖発生毒性に及ぼす影響に関して、1000mg/kg投与群においても雌の性周期および発情回数、雌雄の交尾率および受胎率に及ぼす被験物質投与の影響は認められなかった。また、雄の精巣および精巣上体に組織学的な変化は認められず、精子の発生および発育に対する精巣毒性もないと考えられた。雌動物では、妊娠期間および分娩に異常は認められず、黄体数、着床痕数および着床率、新生児出産数、出生率および分娩率にも被験物質投与の影響は認められなかった。さらに、分娩後の哺育行動にも異常は認められなかった。したがって、1000mg/kgの用量においても雌雄親動物の生殖能力に及ぼす影響はないと考えられた。

新生児に及ぼす影響に関して、1000mg/kg投与群においても新生児に外表異常は認められず、性比、死産児数、生存児数および出生率に被験物質投与の影響は認められなかった。また、生後の体重推移および生後4日の生存率にも被験物質投与の影響は認められず、生後4日の剖検においても異常は認められなかった。したがって、1000mg/kgの用量においても次世代の発生および生後の発育に及ぼす影響はないと考えられた。

以上の如く、反復投与による一般毒性学的な影響に関して、流涎が1000mg/kg投与群の雌雄に、肝細胞の脂肪滴の消失とグリコーゲン量の増加および肝臓重量の増加が1000mg/kg投与群の雌に認められた。親動物の生殖能力および新生児の発生および生後の発育に関しては、1000mg/kg投与群においても被験物質投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄ともに300 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄親動物および次世代の児動物いずれにおいても1000mg/kg/day と推定された。

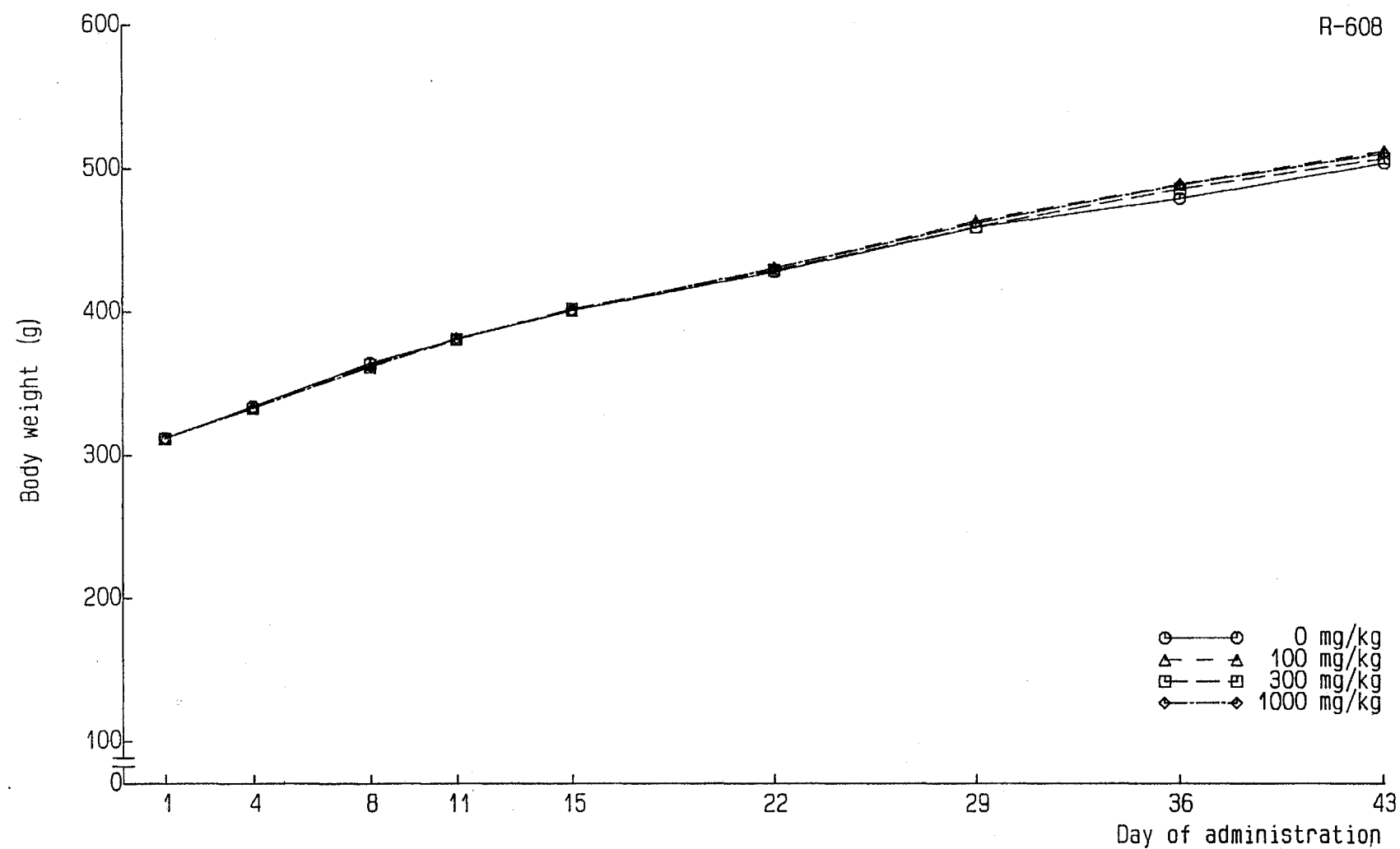


Figure 1 Body weight changes of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

R-608

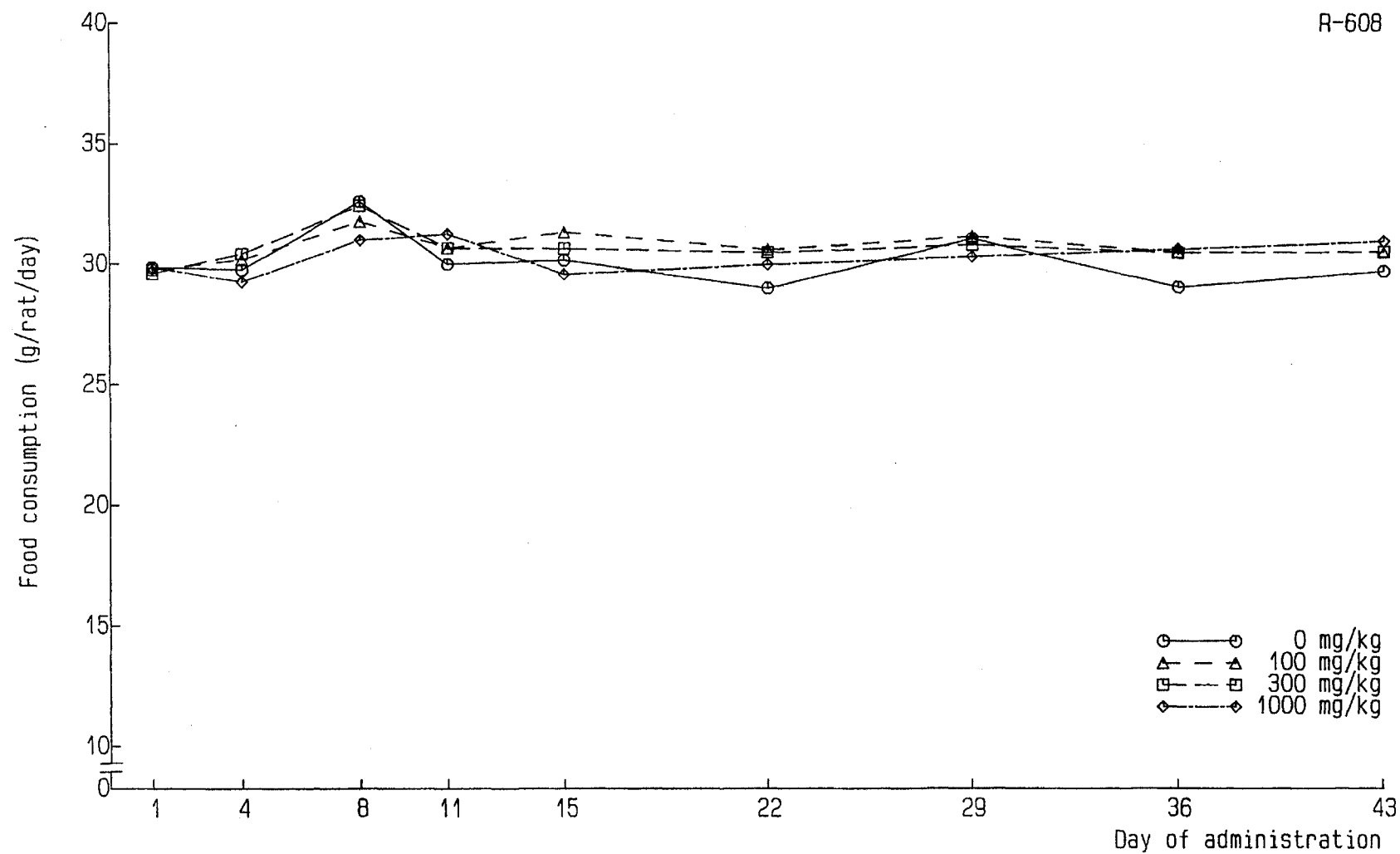


Figure 2 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

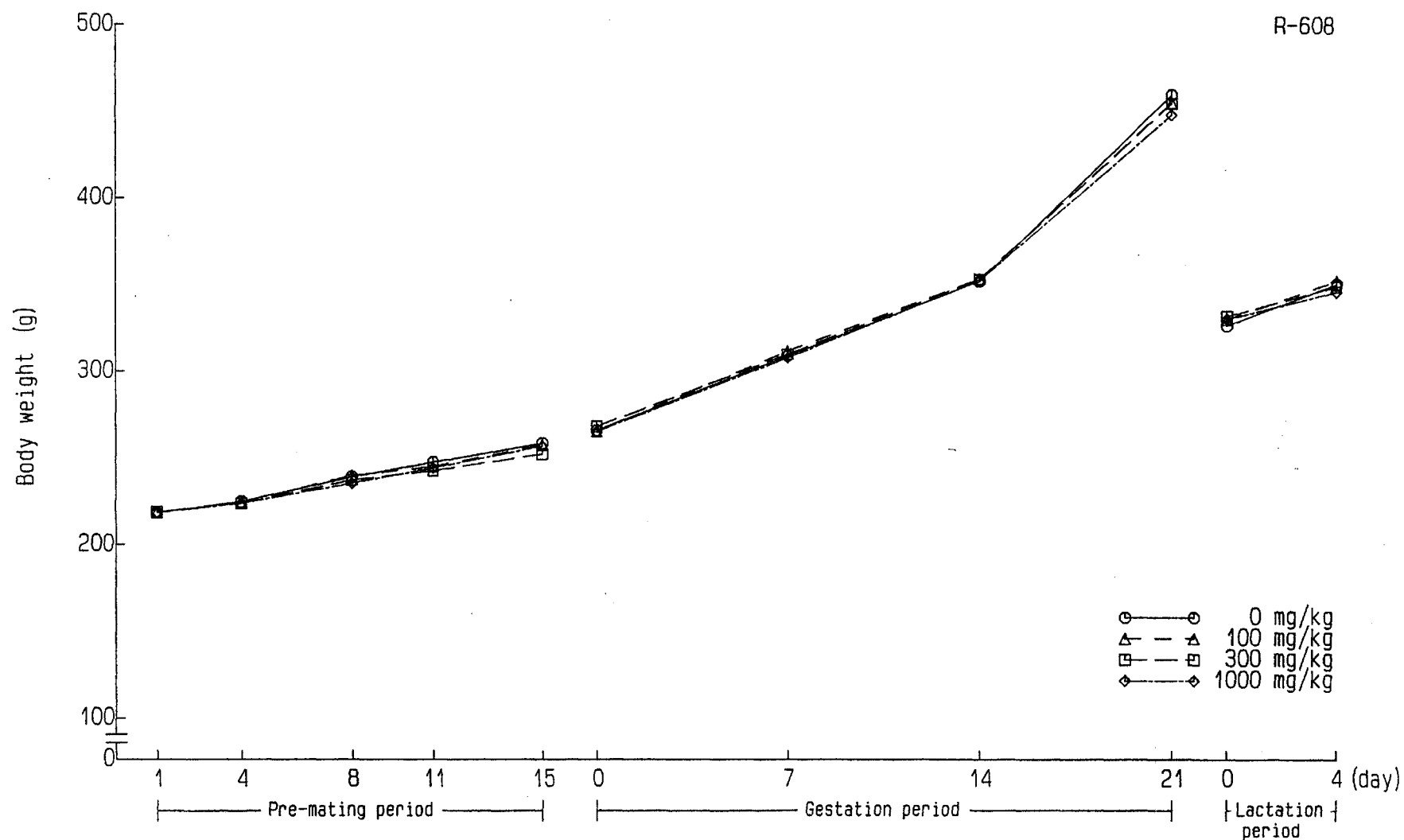


Figure 3 Body weight changes of female rats during the pre-mating, gestation and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

R-608

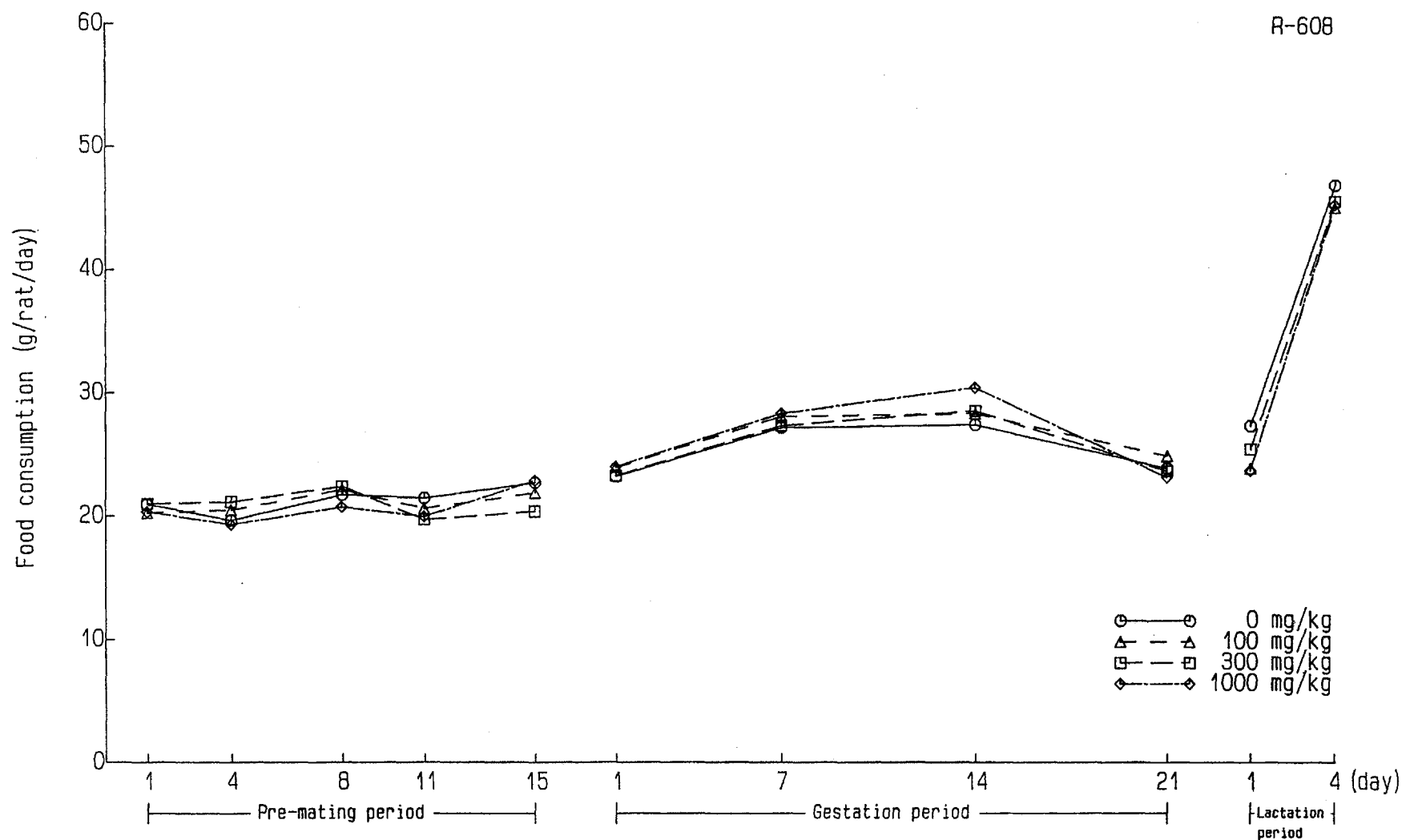


Figure 4 Food consumption of female rats during the pre-mating, gestation and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Table 1 Clinical signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg	Symptoms	Day 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
0	No. of animals	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
	No. of animals with abnormal findings	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
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1a)	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	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
	No. of animals with abnormal findings	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
1000	No. of animals	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
	No. of animals with abnormal findings	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

* : Commencement of pairing

a): Intubation error

Table 2 Clinical signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg	Symptoms	Day of administration																											
		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50a)			
0	No. of animals	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		
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Crushing of incisor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
100	No. of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
	No. of animals with abnormal findings	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	0		
300	No. of animals	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		
	No. of animals with abnormal findings	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	0		
1000	No. of animals	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		
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	2	3	3	4	4	4	5	4	3	4	5	4	3	4	3	4	4	5	4	4	4	4	0		
	Salivation	0	0	0	2	3	3	4	4	4	5	4	3	4	5	4	3	4	3	4	4	5	4	4	4	4	0		

a): Autopsy day

Table 3 Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg		Day of administration										Gain
		1	4	8	11	15	22	29	36	43	50a)	1-43
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	312	335	365	382	402	429	460	481	506	494	194
	S.D.	7	9	9	10	10	15	20	32	26	25	24
100	No.	12	12	12	12	12	11 ^{b)}	11	11	11	11	11
	Mean	312	334	362	381	402	431	464	491	514	504	202
	S.D.	6	7	8	10	10	11	15	16	19	20	20
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	312	333	364	381	403	430	460	487	509	498	197
	S.D.	6	7	9	11	12	15	19	23	27	27	24
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	312	333	362	382	401	431	463	490	513	497	201
	S.D.	7	7	10	12	13	19	21	24	28	26	26

Unit : g

No. : No. of animals

a) : Autopsy day

b) : One animal died on day 17 of administration because of intubation error.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	22	29	36	43
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	30	33	30	30	29	31	29	30
	S.D.	1	2	2	2	2	3	3	4	4
100	No.	12	12	12	12	12	11 ^{b)}	11	11	11
	Mean	30	30	32	31	31	31	31	31	31
	S.D.	2	2	2	3	2	3	3	2	2
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	30	32	31	31	31	31	31	31
	S.D.	2	3	2	2	2	2	3	3	3
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	29	31	31	30	30	30	31	31
	S.D.	2	2	3	3	2	2	2	3	3

Unit : g/rat/day

No.: No. of animals

b) : One animal died on day 17 of administration because of intubation error.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5 Hematological examination of male rats in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

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.	Fibri- nogen mg/dl
0	12	Mean	833	16.4	46	55.0	19.7	35.8	20	106.5	13.3a)	15.3a)	319a)
		S.D.	45	0.6	2	1.8	0.7	0.8	2	6.8	1.0	1.9	37
100	11	Mean	796*	16.1	44	55.7	20.2	36.2	19	104.4	12.5	15.7	316
		S.D.	34	0.5	2	1.7	0.8	0.8	3	11.8	1.0	2.7	21
300	12	Mean	801	16.1	45	55.7	20.2	36.2	20	109.6	12.6	15.4	311
		S.D.	25	0.5	1	1.1	0.5	0.5	4	7.9	1.2	2.0	35
1000	12	Mean	802	16.2	45	56.2	20.2	35.9	19	103.9	12.4	15.1	320
		S.D.	25	0.3	1	1.6	0.6	0.6	3	8.0	0.8	2.4	20

a) : Data in 1 animal was excluded from statistical analysis because of no blood sample due to technical error.

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

Table 6 Hematological examination of male rats in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No.	WBC		Differential leukocyte counts (%)						
		X10 ² /mm ³		Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
0	12	Mean	91	87.0	0.0	12.1	0.5	0.0	0.3	0.0
		S.D.	21	5.1	0.1	5.5	0.5	0.0	0.5	0.0
100	11	Mean	113	88.1	0.0	10.8	0.5	0.0	0.6	0.0
		S.D.	15	3.5	0.0	3.3	0.6	0.0	0.3	0.0
300	12	Mean	103	86.9	0.0	12.1	0.6	0.0	0.3	0.0
		S.D.	24	5.9	0.0	5.4	0.6	0.0	0.6	0.0
1000	12	Mean	117	90.7	0.0	8.0	0.8	0.0	0.5	0.0
		S.D.	37	2.5	0.0	2.2	0.9	0.0	0.5	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7 Blood Chemical examination of male rats in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No.		GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	ALP IU/l	T.cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	T.bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl
0	12	Mean	71a)	43a)	62a)	224	48	69	79	0.15	132	13	0.61
		S.D.	20	7	15	33	12	23	14	0.03	24	1	0.07
100	11	Mean	70	41	66	192	52	68	83	0.14	131	13	0.62
		S.D.	11	7	22	21	15	24	17	0.04	16	2	0.06
300	12	Mean	72	46	67	197	47	77	82	0.15	138	11**	0.62
		S.D.	16	11	22	50	8	22	12	0.03	19	1	0.06
1000	12	Mean	68	48	68	204	51	67	82	0.15	131	13	0.62
		S.D.	10	12	36	45	12	23	14	0.02	13	2	0.05

a) : No blood sample available due to technical error

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 8 Blood Chemical examination of male rats in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg	No.		Na	K	Cl	Ca	P	TP	A/G	Albumin	Globulin (%)			
			mEq/l	mEq/l	mEq/l	mg/dl	mg/dl	g/dl		%	α_1	α_2	β	γ
0	12	Mean	143	4.7	114	8.7	7.8	6.1	0.81	44.5	24.7	7.4	17.6	5.8
		S.D.	2	0.3	2	0.3	0.6	0.2	0.09	2.8	2.3	0.8	2.0	1.2
100	11	Mean	143	4.7	114	8.9	7.9	6.1	0.82	45.0	25.5	7.0	17.0	5.4
		S.D.	2	0.3	2	0.3	1.3	0.3	0.10	3.1	2.9	0.6	1.5	1.7
300	12	Mean	143	4.6	113	8.9	7.8	6.0	0.87	46.5	23.9	7.0	17.3	5.3
		S.D.	1	0.3	1	0.3	1.1	0.3	0.08	2.3	2.2	0.7	1.8	1.6
1000	12	Mean	141	4.9	112	8.8	8.0	6.0	0.90	47.4	22.0*	7.2	17.6	5.9
		S.D.	2	0.3	2	0.2	0.5	0.3	0.09	2.6	2.5	0.7	1.9	0.9

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

Table 9 Gross pathological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
No. of animals examined	12	11	12	12
No. of animals with abnormal findings (%)	0	0	0	1 (8.3)
Lung Dark red spots	0	0	0	1 (8.3)

Table 10 Absolute organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of animals		Body weight	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney		Testis		Epididymis	
			g	mg	g	g	mg	(R) g	(L) g	(R) g	(L) g	(R) mg	(L) mg
0	12	Mean	494	312	1.49	13.34	743	1.65	1.70	1.68	1.67	689	667
		S.D.	25	72	0.08	1.36	91	0.10	0.14	0.09	0.09	69	47
100	11	Mean	504	352	1.50	14.48	808	1.71	1.80	1.67	1.67	652	640
		S.D.	20	75	0.13	1.80	138	0.12	0.17	0.13	0.15	78	63
300	12	Mean	498	325	1.47	14.52	828	1.75	1.81	1.66	1.65	676	647
		S.D.	27	48	0.13	0.78	139	0.14	0.09	0.12	0.11	76	66
1000	12	Mean	497	326	1.54	14.33	813	1.78	1.86	1.68	1.68	691	673
		S.D.	26	90	0.13	1.24	89	0.18	0.19	0.11	0.11	62	63

No Significant difference in any treated groups from control group.

Table 11 Relative organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of animals		Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney		Testis		Epididymis	
			mg%	g%	g%	mg%	(R) g%	(L) g%	(R) g%	(L) g%	(R) mg%	(L) mg%
0	12	Mean	63	0.30	2.70	151	0.33	0.35	0.34	0.34	140	135
		S.D.	13	0.01	0.18	19	0.03	0.03	0.02	0.03	12	11
100	11	Mean	70	0.30	2.87	160	0.34	0.36	0.33	0.33	130	127
		S.D.	14	0.03	0.28	27	0.03	0.03	0.03	0.04	17	14
300	12	Mean	66	0.30	2.92*	167	0.35	0.37	0.33	0.33	136	130
		S.D.	11	0.02	0.15	31	0.04	0.03	0.03	0.03	17	15
1000	12	Mean	65	0.31	2.88	164	0.36	0.37	0.34	0.34	140	136
		S.D.	16	0.03	0.15	16	0.03	0.03	0.03	0.03	14	15

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

Table 12

Histopathological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Organs	Dose (mg/kg)	0										1000							
		12										12							
		No. of animals										No. of animals							
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE		
Liver																			
-fatty change, hepatocyte, periportal		1	11					11	12		12					12	12		
Spleen																			
-hematopoiesis, extramedullary			12					12	12		12					12	12		
Kidney																			
-eosinophilic body		10	2					2	12	9	2	1				3	12		
Testis																			
-atrophy, seminiferous tubule, focal		12						0	12	11	1					1	12		
Other gross region																			
-Lung : inflammatory cell infiltration, focal		12						0	12	11	1					1	12		

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

Obs : Observed number TE : Total Examined

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13 Clinical signs of female rats during the pre-mating and mating periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg	Symptoms	Day of administration																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15*	16	17	18	19	20
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	7	3	1
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	5	3	0
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	8	8	1
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	7	3	1
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* : Commencement of pairing

Table 14 Clinical signs of dams during the gestation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	Symptoms	Day of gestation																									
		0	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
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	1	1
	No. of dams with abnormal findings	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	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1	0	
	No. of dams with abnormal findings	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	
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0		
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1000	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0		
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	2	3	4	4	1	3	3	5	1			
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	2	3	4	4	1	3	3	5	1			

Table 15 Clinical signs of dams during the lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	Symptoms	Day of lactation				
		0	1	2	3	4
0	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	3	3	5	5	0
	Salivation	3	3	5	5	0

Table 16 Body weights of female rats during the pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg		Day of administration					Gain 1-15
		1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	219	225	239	248	259	40
	S.D.	7	7	8	9	12	11
100	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	219	225	240	245	258	39
	S.D.	6	7	9	10	11	11
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	219	224	238	243	253	34
	S.D.	6	7	10	10	12	9
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	219	224	236	245	257	38
	S.D.	6	9	12	8	11	10

Unit : g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17 Body weights of dams during the gestation and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	Day of gestation				Gain 0-21	Day of lactation		Gain 0-4
	0	7	14	21		0	4	
0	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	266	309	353	460	194	327	351
	S.D.	9	14	19	24	19	23	24
100	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	266	312	354	456	190	331	353
	S.D.	9	10	10	18	15	15	13
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	269	310	354	456	187	333	350
	S.D.	14	17	14	21	13	17	9
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	266	308	353	449	183	331	347
	S.D.	10	12	13	20	16	19	20

Unit : g

No.: No. of dams

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 18 Food consumption of female rats during the pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg		Day of administration				
		1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	21	20	22	22	23
	S.D.	2	3	2	3	4
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20	21	22	21	22
	S.D.	2	3	3	3	3
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	21	21	22	20	20
	S.D.	2	2	3	3	4
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20	19	21	20	23
	S.D.	2	2	4	3	3

Unit : g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 19 Food consumption of dams during the gestation and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg		Day of gestation				Day of lactation	
		1	7	14	21	1	4
0	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	23	27	28	24	27	47
	S.D.	3	4	5	4	5	6
100	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	24	28	28	25	24	45
	S.D.	2	3	2	3	3	5
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	23	27	29	24	26	46
	S.D.	3	3	2	3	4	5
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	24	28	31	23	24	46
	S.D.	2	3	3	3	6	7

Unit : g/rat/day

No.: No. of dams

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 20 Gross pathological findings of dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
No. of dams examined	12	12	12	12
No. of dams with abnormal findings (%)	0	0	0	1 (8.3)
Spleen				
Adhesion (liver, stomach and fatty tissue)	0	0	0	1 (8.3)

Table 21 Absolute organ weights of dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of dams		Body weight	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney		Ovary	
			g	mg	g	g	mg	(R) g	(L) g	(R) mg	(L) mg
0	11	Mean	351	232	1.03	14.77	700	1.14	1.14	58	54
		S.D.	24	75	0.06	1.50	134	0.05	0.08	9	7
100	12	Mean	353	284	1.05	14.94	737	1.21	1.14	56	56
		S.D.	13	78	0.07	1.55	94	0.25	0.09	6	7
300	12	Mean	350	248	1.04	15.23	748	1.17	1.14	53	53
		S.D.	9	56	0.08	1.05	95	0.08	0.08	14	8
1000	12	Mean	347	178	1.02	16.90**	714	1.22	1.23	55	54
		S.D.	20	72	0.08	2.00	204	0.12	0.12	8	7

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 22 Relative organ weights of dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of dams		Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney		Ovary	
			mg%	g%	g%	mg%	(R) g%	(L) g%	(R) mg%	(L) mg%
0	11	Mean	66	0.30	4.20	201	0.32	0.33	16	16
		S.D.	20	0.02	0.24	43	0.02	0.02	2	2
100	12	Mean	80	0.30	4.23	210	0.34	0.32	16	16
		S.D.	21	0.02	0.33	31	0.07	0.02	2	2
300	12	Mean	71	0.30	4.35	214	0.34	0.33	15	15
		S.D.	17	0.02	0.25	29	0.02	0.03	4	2
1000	12	Mean	51	0.29	4.87**	206	0.35*	0.35*	16	15
		S.D.	19	0.01	0.36	55	0.02	0.02	2	2

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 23

Histopathological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Organs	Dose (mg/kg)	0								100								300								
		12								12								12								
-findings	No. of animals	Grade	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE
Liver																										
-fatty change, hepatocyte, periportal			2	10					10	12	6	6					12	6	6						12	
-glycogen accumulation, hepatocyte			4	8					8	12	3	9					12	4	8						12	
Spleen																										
-fibrosis, capsule			12						0	12																
-hematopoiesis, extramedullary				12					12	12																

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

Obs : Observed number TE : Total Examined

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 24

Histopathological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Organs	Dose (mg/kg)	1000							
	No. of animals	12							
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	Obs	TE
Liver									
-fatty change, hepatocyte, periportal	12							0**	12
-glycogen accumulation, hepatocyte			4	8				12**	12
Spleen									
-fibrosis, capsule	11			1				1	12
-hematopoiesis, extramedullary			12					12	12

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

Obs : Observed number TE : Total Examined

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

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 25 Estrous cycle in female rats during the pre-mating period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean±S.D.	Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4		
0	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.2±0.3
100	12	0	0	1	5	6	3.4±0.7	4.2±0.3
300	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.3±0.4
1000	12	0	0	2	7	3	3.1±0.7	4.5±0.6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 26 Reproductive performance of male and female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of males	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) b)
0	12	12	2.6±1.4	12/12(100.0)	11/12(91.7)
100	11 1	11 1c)	2.3±1.3 1	11/11(100.0) 1/ 1(100.0)	11/11(100.0) 1/ 1(100.0)
300	12	12	3.3±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)

a): (No. of pairs with successful copulation / No. of pairs mated) × 100

b): (No. of pregnant animals / No. of pairs with successful copulation) × 100

c): One female was mated with a male with successful copulation because 1 male died due to intubation error.
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 27

Findings of delivery on dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentenediol by oral administration

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females a)	Gestation index (%)b)	Gestation length	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % c)	No. of still- born	No. of live born	Live birth index % d)	Delivery index % e)
0	Total	11	11	100.0		205	195	95.1	0	184	100.0	94.4
	Mean				22.5	18.6	17.7		0.0	16.7		
	S.D.				0.5	2.4	2.3		0.0	2.0		
100	Total	12	12	100.0		230	204	88.7	3	187	98.4	93.1
	Mean				22.7	19.2	17.0		0.3	15.6		
	S.D.				0.5	1.5	1.9		0.5	2.2		
300	Total	12	12	100.0		234	209	89.3	2	195	99.0	94.3
	Mean				22.7	19.5	17.4		0.2	16.3		
	S.D.				0.5	3.1	2.1		0.4	2.6		
1000	Total	12	12	100.0		238	215	90.3	0	201	100.0	93.5
	Mean				22.3	19.8	17.9		0.0	16.8		
	S.D.				0.5	2.6	1.4		0.0	1.9		

a): No. of females with live pups

b): (No. of females with live pups / No. of pregnant females) × 100

c): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

d): (No. of live pups on day 0 / No. of pups born) × 100

e): (No. of pups born / No. of implantation sites) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 28 Findings of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	No. of dams		No. of males	No. of females	Sex ratio a)	External b) malfor- mations (%)c)	Day 0	Day 4	Viability index % d)
							No. of live pups	No. of live pups	
0	11	Total	93	91	0.51	0(0.0)	184	184	100.0
		Mean	8.5	8.3			16.7	16.7	
		S.D.	2.4	2.2			2.0	2.0	
100	12	Total	90	97	0.48	0(0.0)	187	185	98.9
		Mean	7.5	8.1			15.6	15.4	
		S.D.	1.7	1.8			2.2	2.2	
300	12	Total	108	87	0.55	0(0.0)	195	189	96.9
		Mean	9.0	7.8			16.3	15.8	
		S.D.	2.9	2.4			2.6	2.2	
1000	12	Total	104	97	0.52	0(0.0)	201	197	98.0
		Mean	8.7	8.1			16.8	16.4	
		S.D.	2.5	1.7			1.9	1.8	

a): (No. of males / No. of live born pups)

b): No. of live born pups with external malformations

c): (No. of live born pups with external malformations / No. of live born pups) × 100

d): (No. of live pups on day 4 / No. of live pups on day 0) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 29 Body weights of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose mg/kg	Male		Female	
	0	4	0	4a)
0	No.	11	11	11
	Mean	6.9	10.6	6.6
	S.D.	0.8	1.7	0.7
100	No.	12	12	12
	Mean	7.2	11.0	6.7
	S.D.	0.7	1.2	0.7
300	No.	12	12	12
	Mean	7.1	10.9	6.6
	S.D.	0.7	1.3	0.7
1000	No.	12	12	12
	Mean	6.7	9.9	6.3
	S.D.	0.5	0.9	0.5

Unit : g

No.: No. of dams

a) : Day after birth

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 30 Gross Pathological findings of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 3-methyl-1, 5-pentanediol by oral administration

Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male				
No. of pups examined	93	89	105	102
No. of pups with abnormal findings	0	0	0	0
Female				
No. of pups examined	91	96	84	95
No. of pups with abnormal findings	0	0	0	0