

B-5863



## 最 終 報 告 書

試験名：2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた急性経口毒性試験

試験番号：B-5863

試験期間：2006年10月26日-2018年4月5日

### 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

### 試験委託者

厚生労働省医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

B-5863

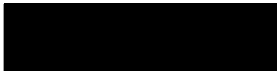

1. 陳述書

試験番号 : B-5863

試験表題 : 2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた急性経口毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施したものであります。

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成 15 年 11 月 21 日 : 薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環  
保企発第 031121004 号、平成 17 年 4 月 1 日最終改正)

 2018年 4月 5日 

試験責任者  
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

## 2. 目次

|       |                               |    |
|-------|-------------------------------|----|
| 1.    | 陳述書.....                      | 2  |
| 2.    | 目次.....                       | 3  |
| 3.    | 試験実施概要.....                   | 5  |
| 3.1   | 試験計画書.....                    | 5  |
| 3.2   | 試験目的.....                     | 5  |
| 3.3   | 試験委託者.....                    | 5  |
| 3.4   | 試験受託者.....                    | 5  |
| 3.5   | 試験実施施設.....                   | 5  |
| 3.6   | 試験日程.....                     | 5  |
| 3.7   | 試験責任者.....                    | 6  |
| 3.8   | 試験担当者.....                    | 6  |
| 3.9   | データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因..... | 6  |
| 3.10  | 資料保存.....                     | 6  |
| 3.11  | 試験責任者の記名・押印.....              | 7  |
| 4.    | 要約.....                       | 8  |
| 5.    | 緒言.....                       | 9  |
| 6.    | 試験材料及び方法.....                 | 10 |
| 6.1   | 被験物質及び媒体.....                 | 10 |
| 6.1.1 | 被験物質.....                     | 10 |
| 6.1.2 | 媒体.....                       | 10 |
| 6.2   | 被験液の調製.....                   | 11 |
| 6.2.1 | 被験液の調製方法.....                 | 11 |
| 6.2.2 | 被験液の保存方法.....                 | 11 |
| 6.2.3 | 被験液の安定性.....                  | 11 |
| 6.2.4 | 被験液の濃度確認.....                 | 11 |
| 6.3   | 試験動物.....                     | 11 |
| 6.4   | 飼育条件.....                     | 11 |
| 6.5   | 投与経路の選択理由、投与方法及び観察期間.....     | 12 |
| 6.6   | 投与量及び群構成.....                 | 12 |
| 6.7   | 観察・測定及び検査方法.....              | 12 |
| 6.7.1 | 一般状態及び生死の観察.....              | 12 |
| 6.7.2 | 体重測定.....                     | 12 |

B-5863

|       |                             |    |
|-------|-----------------------------|----|
| 6.7.3 | 病理学検査.....                  | 13 |
| 6.8   | LD <sub>50</sub> 値の推定 ..... | 13 |
| 7.    | 試験結果.....                   | 14 |
| 7.1   | LD <sub>50</sub> 値.....     | 14 |
| 7.2   | 一般状態.....                   | 14 |
| 7.3   | 体重.....                     | 14 |
| 7.4   | 剖検.....                     | 14 |
| 8.    | 考察.....                     | 15 |

**添付資料**

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| 添付資料 1 | 試験成績書（実験開始前）               |
| 添付資料 2 | 報告書（実験終了後）                 |
| 添付資料 3 | 被験液中 2-ニトロ-p-クレゾール安定性試験成績書 |
| 添付資料 4 | 被験液中 2-ニトロ-p-クレゾール濃度測定成績書  |

**図**

|        |    |
|--------|----|
| Fig. 1 | 体重 |
|--------|----|

**表**

|           |                           |
|-----------|---------------------------|
| Table 1   | 死亡状況及び LD <sub>50</sub> 値 |
| Table 2、3 | 一般状態                      |
| Table 4、5 | 体重                        |
| Table 6、7 | 剖検所見                      |

**信頼性保証書**

B-5863

### 3. 試験実施概要

#### 3.1 試験計画書

試験番号 : B-5863  
試験表題 : 2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた急性経口毒性試験

#### 3.2 試験目的

被験物質をラットに単回経口投与したときの急性毒性を調べ、おおよそのLD<sub>50</sub>値を推定した。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

#### 3.3 試験委託者

厚生労働省医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

#### 3.4 試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7<sup>注)</sup>

注)：試験計画書では「〒156-0042 東京都世田谷区羽根木 1-3-11」となっていたが、住所移転した。

#### 3.5 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

#### 3.6 試験日程

試験開始日 : 2006年 10月 26日  
被験物質受領日 : 2006年 6月 13日  
動物入荷日 : 2006年 10月 30日  
実験開始日 (第1段階投与日)  
: 2006年 11月 7日  
実験終了日 (観察終了剖検日)  
: 2006年 11月 23日  
試験終了日 : 2018年 4月 5日

B-5863

### 3.7 試験責任者

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所 研究部

2018年3月19日まで)

2018年3月20日から)

### 3.8 試験担当者

試験担当者

動物試験主担当者

:

化学分析責任者

:

被験物質保存責任者

:

試験従事者

検疫・馴化、群分け

:

被験液の調製及び分析

:

投与、一般状態の観察、体重測定

:

剖検

:

### 3.9 データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

本試験に関し、試験成績に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

### 3.10 資料保存

試験計画書（試験計画書変更書を含む）原本、記録文書、生データ及び報告書類（最終報告書は原本）は株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所の資料保存施設に保存する。なお、その期間は最終報告書提出後 10 年間とする。期間終了後の保存については、厚生労働省医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室と株式会社ボゾリサーチセンター間で協議し、その処置を決定する。

B-5863

3.11 試験責任者の記名・押印



2018年 4月 5日



株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

B-5863

#### 4. 要約

2-ニトロ-p-クレゾールの急性経口毒性を毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」に従って検討した。試験動物として8週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、1投与段階につき雌3匹〕を用い、2000 mg/kgの投与量で2段階に投与した。

##### 1) LD<sub>50</sub> 値

死亡動物は認められず、LD<sub>50</sub> 値は2000 mg/kgを上回るものと推定された。したがって、GHS（万国共通分類法）のクラスはCategory 5に分類された。

##### 2) 一般状態

投与30分後から自発運動の減少が認められたが、投与6時間後には消失した。

##### 3) 体重

体重推移に異常は認められなかった。

##### 4) 剖検

剖検に異常は認められなかった。



## 5. 緒言

2-ニトロ-p-クレゾールの安全性評価の一環として、ラットを用いた急性経口毒性試験を実施したので、その成績を報告する。なお、遵守した基準及び準拠したガイドラインなどは以下の通りである。

### 1) GLP

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成 15 年 11 月 21 日：薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環境企発第 031121004 号、平成 17 年 4 月 1 日最終改正)

### 2) 毒性試験ガイドライン

- 「新規化学物質等に係る試験の方法について」  
(平成 15 年 11 月 21 日：薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環境企発第 031121002 号、平成 17 年 4 月 1 日最終改正)
- 「OECD Guideline for Testing of Chemicals 423」  
(OECD：2001 年 12 月 17 日)

### 3) 動物の福祉

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」  
(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号、平成 17 年 6 月 22 日最終改正)
- 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」  
(平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号)
- 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」  
(日本学術会議、平成 18 年 6 月 1 日)

## 6. 試験材料及び方法

### 6.1 被験物質及び媒体

#### 6.1.1 被験物質

2-ニトロ-p-クレゾールは [REDACTED] から購入・入手した。使用した被験物質の純度及びロット番号などを以下に、分析成績を添付資料1に示した。

|          |   |
|----------|---|
| 名称       | : 2-ニトロ-p-クレゾール<br>2-Nitro-p-cresol   |
| CAS 番号   | : 119-33-5  |
| 構造式又は示性式 | : $C_7H_7NO_3$  |
| 分子量      | : 153.14  |
| 純度       | : 99.8%   |
| 入手量      | : 50g   |
| ロット番号    | : FBR01   |
| 性状       | : 淡黄色の塊   |
| 融点       | : 31.6°C (凝固点)  |
| 保存方法     | : 冷暗所、密栓 (保存期間中の実測値: 3~8°C)   |
| 安定性      | : 動物試験 (投与) 終了後の被験物質を東京化成工業株式会社へ送付して分析を行った結果、純度に問題はなく、安定であったことが確認された (添付資料2)。 |
| 保存場所     | : 御殿場研究所 被験物質保存室及び第1研究棟被験物質調製室  |

動物試験終了後の残余被験物質は廃棄した。

#### 6.1.2 媒体

|       |                       |
|-------|-----------------------|
| 名称    | : コーン油                |
| メーカー  | : ナカライテスク株式会社         |
| ロット番号 | : V6K0677             |
| 保存方法  | : 室温                  |
| 保存場所  | : 御殿場研究所 第1研究棟被験物質調製室 |

## 6.2 被験液の調製

### 6.2.1 被験液の調製方法

濃度ごとに必要量の被験物質を秤取し、媒体に溶解して所定濃度とした。

### 6.2.2 被験液の保存方法

褐色ガラス容器に入れ、冷蔵庫内で保存（保存期間中の実測値：3~5°C）し、調製後3日以内に使用した。また、投与に際しては事前に室温に戻し、2時間以内に使用した。

### 6.2.3 被験液の安定性

0.5及び200 mg/mL濃度の被験液について、冷蔵庫内で8日間保存後、室温で24時間放置したとき、安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（添付資料3、試験番号：A-1972）。

### 6.2.4 被験液の濃度確認

5、30及び200 mg/mL濃度の被験液について株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所でGC法により分析を行った（添付資料4）。なお、5及び30 mg/mL濃度の被験液は投与に使用しなかった。

## 6.3 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター〕の雌21匹<sup>注)</sup>を7週齢で入手し、当所で1週間以上検疫・馴化飼育した後、一般状態及び体重を基に健康な動物を選び、8週齢で試験に供した。投与時の体重範囲は190~192gであった。群分けは投与前日に行い、群分けに使うすべての動物の体重を測定し、その中から投与段階内（群内）の体重が可能な限り均一となるような動物を選択した。動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標を付けて行った。飼育ケージには、ケージラベルに試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び投与日を明記して表示した。余剰動物は、試験系から除外した。

注)：試験計画書に従い注文匹数は20匹であったが、実際には21匹が納入された。

## 6.4 飼育条件

動物は、温度23±3°C、相対湿度50±20%、換気回数1時間当たり10~15回、照明1日12時間（07:00~19:00）となるように設定した飼育室（飼育室番号：106号室）でブラケット式金属製網ケージ（W 250 × D 350 × H 200mm：日本ケージ株式会社）

に個別収容し、固形飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号:060808) 及び飲料水 (御殿場市営水道水:給水瓶使用) を自由に摂取させ飼育した。飼育期間中の飼育室の実際の温度は 21~24°C、相対湿度は 36~59%であった。また、飼料は使用したロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、飲料水は水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社に定期的 (年 4 回) に依頼してそのデータを入手し、それぞれ混入物質などの異常がないことを確認してそれらの写しを保存した。

### 6.5 投与経路の選択理由、投与方法及び観察期間

投与経路は毒性試験ガイドラインに準じ、経口を選択した。

投与容量は 10mL/kg 体重とし、投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させたラットに胃ゾンデを用いて、所定量の被験液を 1 回強制経口投与した。絶食後の再給餌は投与 6 時間後の一般状態の観察終了後に実施した。また、観察期間は投与後 14 日間とした。

### 6.6 投与量及び群構成

被験物質の急性経口毒性は極めて弱いと予想されたことから、開始投与量は 2000 mg/kg を選択した。以降の投与量については、毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」の試験手順に従って、第 2 段階の投与量も 2000 mg/kg を選択した。1 投与段階 (1 群) の動物数は雌 3 匹とした。群構成を次に示す。

| 投与段階 | 投与量 (mg/kg) | 被験物質濃度 (mg/mL) | 投与容量 (mL/kg 体重) | 性 | 動物数 | 動物番号      |
|------|-------------|----------------|-----------------|---|-----|-----------|
| 第 1  | 2000        | 200            | 10              | 雌 | 3   | 1101~1103 |
| 第 2  | 2000        | 200            | 10              | 雌 | 3   | 2101~2103 |

### 6.7 観察・測定及び検査方法

#### 6.7.1 一般状態及び生死の観察

投与後 6 時間は頻繁 (投与直後~投与 5 分後、~15 分後、~30 分後、~1 時間後、~2 時間後、~4 時間後、~6 時間後) に、その後は 1 日 1 回 (08:20~11:20) 14 日間、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

#### 6.7.2 体重測定

投与 0 日 (投与直前)、投与 1、3、7 及び 14 日後に体重を測定 (08:20~11:20) した。投与日の体重を投与液量算出の基準にした。

B-5863

### 6.7.3 病理学検査

全動物は14日間の観察期間終了後にエーテル麻酔下で放血致死（腹部大動脈切断）させ、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織を肉眼的に観察した。なお、剖検において異常が認められなかったことから、器官・組織の保存は行わなかった。

### 6.8 LD<sub>50</sub> 値の推定

毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」に従って、投与後14日間の死亡状況をもとに、おおよそのLD<sub>50</sub> 値を推定した。

B-5863

## 7. 試験結果

### 7.1 LD<sub>50</sub> 値

死亡状況及び LD<sub>50</sub> 値を Table 1 に示した。

各投与段階いずれの動物にも、死亡は認められなかった。したがって、LD<sub>50</sub> 値は 2000 mg/kg を上回るものと推定された。

### 7.2 一般状態

一般状態を Table 2、3 に示した。

各投与段階で投与 30 分後から自発運動の減少が全例に認められた。しかし、投与 6 時間後には消失し、その後異常は観察されなかった。

### 7.3 体重

体重変化を Fig. 1、Table 4、5 に示した。

各投与段階いずれの動物も、観察期間を通じてほぼ順調な体重推移を示した。

### 7.4 剖検

剖検所見を Table 6、7 に示した。

各投与段階いずれの動物にも、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織に異常は認められなかった。

B-5863

## 8. 考察

2-ニトロ-p-クレゾールの急性経口毒性を毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」に従って検討した。試験動物として8週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、1投与段階につき雌3匹〕を用い、2000 mg/kgの投与量で2段階に投与した。

2000 mg/kgの投与において死亡動物は認められなかったことから、LD<sub>50</sub>値は2000 mg/kgを上回るものと推定された。したがって、GHS（万国共通分類法）のクラスはCategory 5に分類された。

一般状態では、投与30分後から自発運動の減少が認められたが、投与6時間後には消失した。

各投与段階いずれの動物もほぼ順調な推移を示し、被験物質投与の影響は認められなかった。

剖検では、各投与段階いずれの動物にも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

B-5863  
添付資料 1



# 試験成績書

2006年6月22日

三立ケミー株式会社 御中

東京化成工業株式会社 品質保証部  
〒103-0023  
東京都中央区日本橋本町4丁目10番1号  
TEL:03(5640)8860、FAX:03(5640)8025

| 製品名：2-ニトロハ <sup>o</sup> ラ-クレゾ <sup>o</sup> -ル |            |              |                   |           |
|---|------------|--------------|-------------------|-----------|
| 製品コード： N0186                                  | 等級： EP     | 製品ロット： FBR01 | 判定： 合格            | 数量： 25g×4 |
| 項目  | 結果         |              | 規格値               |           |
| 純度(GC)  | 99.8 %     |              | 99.0 %以上          |           |
| 凝固点   | 31.6 deg-C |              | 30.0 ~ 33.0 deg-C |           |



B-5863  
添付資料 2

## 報告書

株式会社ボゾリサーチセンター

様

整理 No.Q0212

2006年 12月 20日

東京化成工業株式会社

分析センター

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-10-1

TEL 03-5640-8860

FAX 03-5640-8025



N0186 2-Nitro-p-cresol の分析につきましてご報告致します。

### 1. 分析試料

N0186 2-Nitro-p-cresol FBR01 [東京化成工業 (株) 製]

### 2. 分析結果

純度(GC)

#### (1) 分析条件

カラム : MPS5 (5%phenyl95%Methylsilicone)

0.25  $\mu$   $\times$  30m  $\times$  0.25mm

カラム 温度 : 最初 120°C で 10 分間保ち、その後 20°C/min で 300°C まで昇温し、  
その温度に 6 分間保つ。

気化室温度 : 300°C

検出器温度 : 300°C

キャリア ガス : ヘリウム 線速度 30cm/sec.

検出器 : FID

注入法 : スプリット法 スプリット比 (1 : 150)

注入量 : 試料 50mg + アセトニトリル溶液 1mL , 1.0  $\mu$   $\ell$

定量法 : 未補正面積百分率法

機器 : S2010

#### (2) 結果

①99.9% ②99.9% 平均 99.9%

B-5863  
添付資料 3

被験液中 2-ニトロ-p-クレゾール安定性試験成績書

試験番号 : A-1972  
試験実施施設 : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
測定日 : 2006年10月24日 (調製直後)  
2006年10月25日 (室温24時間保存後)  
2006年11月2日 (冷所8日間+室温24時間保存後)  
測定方法 : GC

被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール (Lot No. FBR01)  
媒体 : コーン油  
調製濃度 : 0.500 及び 200 mg/mL  
調製形態 : 溶液  
調製日 : 2006年10月24日  
保存条件 : 褐色ガラスビンにて室温24時間保存  
褐色ガラスビンにて冷所8日間+室温24時間保存


判定基準 : 安定性 ; 残存率 (調製直後の測定濃度の平均値を初期値として、それに対する保存後の測定濃度の平均値の割合) が 100±10%以内。

結果 :

| 調製濃度<br>(mg/mL) | 測定濃度 (mg/mL) |           |                     |       |
|-----------------|--------------|-----------|---------------------|-------|
|                 | 調製直後         | 室温24時間保存後 | 冷所8日間+<br>室温24時間保存後 |       |
| 0.500           | 0.483        | 0.518     | 0.503               |       |
|                 | 0.479        | 0.524     | 0.517               |       |
|                 | 0.481        | 0.527     | 0.510               |       |
|                 | Mean         | 0.481     | 0.523               | 0.510 |
|                 | 残存率(%)       | 100       | 108.7               | 106.0 |
| 200             | 198          | 213       | 200                 |       |
|                 | 194          | 209       | 203                 |       |
|                 | 189          | 201       | 205                 |       |
|                 | Mean         | 194       | 208                 | 203   |
|                 | 残存率(%)       | 100       | 107.2               | 104.6 |

判定 : 本被験液は褐色ガラスビンにて冷所8日間+室温24時間安定であることが確認された。

遵守した基準 : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」 (平成15年11月21日 : 薬食発第1121003号、平成15・11・17製局第3号、環境企発第031121004号、平成17年4月1日最終改正)

試験責任者 :  2007年 1 月 15 日

B-5863  
添付資料 4

被験液中 2-ニトロ-p-クレゾール濃度測定成績書

試験番号 : B-5863  
測定実施施設 : 株式会社ボソリサーチセンター 御殿場研究所  
測定年月日 : 2006年 11月 6日  
測定方法 : GC

被験液  
被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール (Lot No. FBR01)  
媒体 : コーン油  
表示値 : 5、30 及び 200 mg/mL  
調製形態 : 溶液  
調製年月日 : 2006年 11月 6日

判定基準 : 濃度許容範囲 ; 表示値±10%

結果 :

| 表示値<br>(mg/mL) | 測定値<br>(mg/mL) | 平均値<br>(mg/mL) | 表示値に<br>対する割合<br>(%) |
|----------------|----------------|----------------|----------------------|
| 5              | 4.99           | 4.98           | 99.6                 |
|                | 4.97           |                |                      |
|                | 4.97           |                |                      |
| 30             | 30.1           | 30.1           | 100.3                |
|                | 30.2           |                |                      |
|                | 30.1           |                |                      |
| 200            | 200            | 201            | 100.5                |
|                | 201            |                |                      |
|                | 201            |                |                      |

判定 : 適

化学分析責任者 : XXXXXXXXXX 2007年 1月 22日

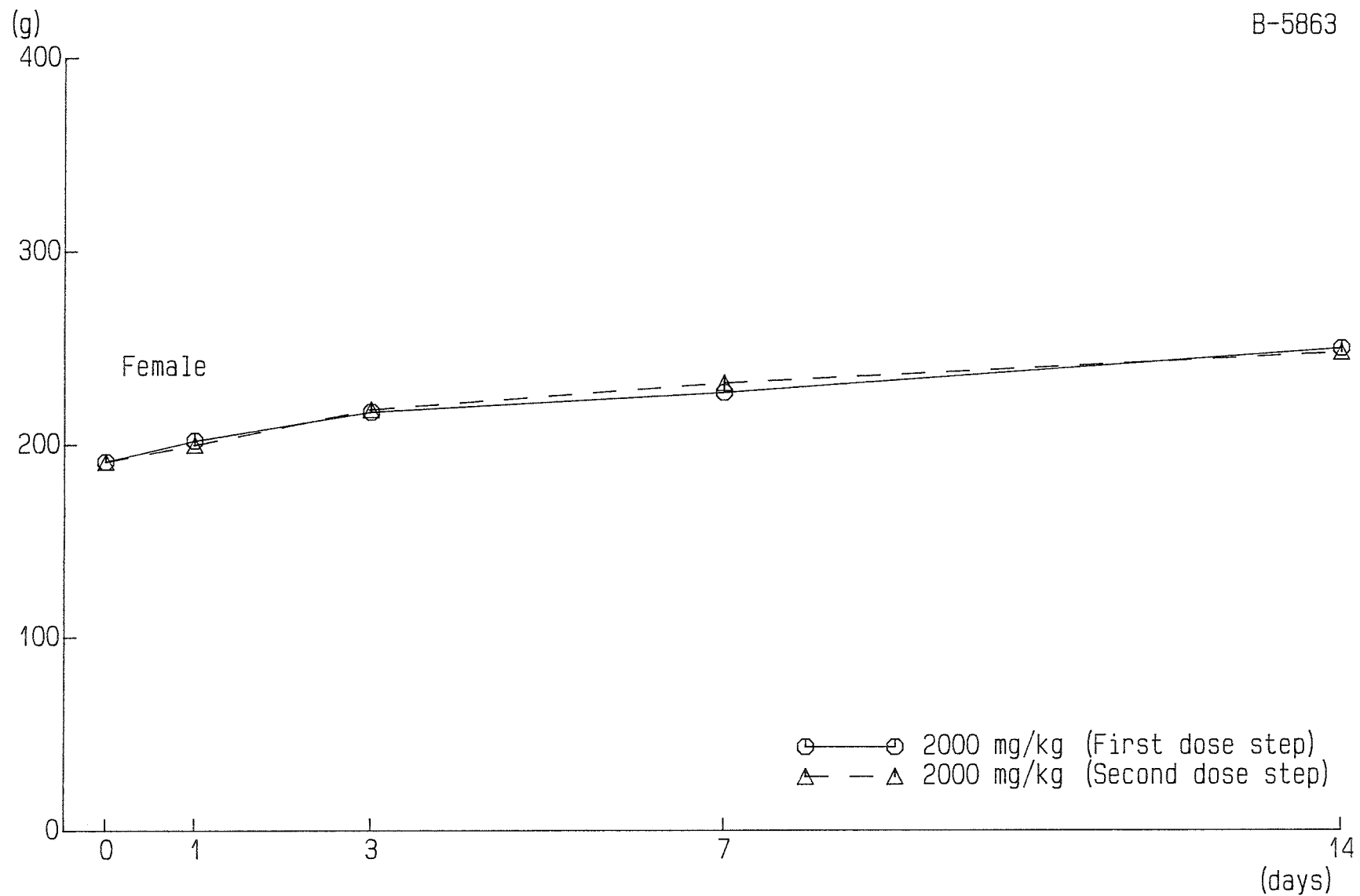


Fig.1 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats

—— Body weight ——

Table 1 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats  
 Mortality and LD<sub>50</sub> values  
 Sex : Female

| Dose<br>mg/kg | Number<br>of<br>animals | Distribution of death |     |     |       |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    | Mortality | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |    |    |    |    |     |        |
|---------------|-------------------------|-----------------------|-----|-----|-------|----|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------|--------------------------|----|----|----|----|-----|--------|
|               |                         | minutes               |     |     | hours |    |    |    | days |   |   |   |   |   |   |   |   |    |           |                          |    |    |    |    |     |        |
|               |                         | i~5                   | ~15 | ~30 | ~1    | ~2 | ~4 | ~6 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |           |                          | 11 | 12 | 13 | 14 |     |        |
| 2000 (1)      | 3                       | 0                     | 0   | 0   | 0     | 0  | 0  | 0  | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0         | 0                        | 0  | 0  | 0  | 0  | 0/3 | > 2000 |
| 2000 (2)      | 3                       | 0                     | 0   | 0   | 0     | 0  | 0  | 0  | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0         | 0                        | 0  | 0  | 0  | 0  | 0/3 |        |

(1): First dose step  
 (2): Second dose step  
 i : Immediately after dosing

Table 2 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (First dose step)

| Animal<br>number | minutes |     |     | hours |    |    |    | days |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |   |
|------------------|---------|-----|-----|-------|----|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|---|
|                  | i~5     | ~15 | ~30 | ~1    | ~2 | ~4 | ~6 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |   |
| 1101             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 1102             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 1103             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |

i : Immediately after dosing

- : No abnormality

A : Decrease, spontaneous movement

Table 3 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Second dose step)

| Animal<br>number | minutes |     |     | hours |    |    |    | days |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |   |
|------------------|---------|-----|-----|-------|----|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|---|
|                  | i~5     | ~15 | ~30 | ~1    | ~2 | ~4 | ~6 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |   |
| 2101             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 2102             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 2103             | -       | -   | A   | A     | A  | A  | -  | -    | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | - |

i : Immediately after dosing

- : No abnormality

A : Decrease, spontaneous movement

Table 4 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (First dose step)

| Animal<br>number | Day after administration |     |     |     |     | Gain<br>0-14 |
|------------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|--------------|
|                  | 0                        | 1   | 3   | 7   | 14  |              |
| 1101             | 190                      | 200 | 211 | 227 | 255 | 65           |
| 1102             | 191                      | 206 | 219 | 230 | 256 | 65           |
| 1103             | 191                      | 201 | 220 | 224 | 240 | 49           |
| Mean             | 191                      | 202 | 217 | 227 | 250 | 60           |
| S.D.             | 1                        | 3   | 5   | 3   | 9   | 9            |

Unit : g



Table 5 Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Second dose step)

| Animal<br>number | Day after administration |     |     |     |     | Gain<br>0-14 |
|------------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|--------------|
|                  | 0                        | 1   | 3   | 7   | 14  |              |
| 2101             | 192                      | 203 | 215 | 230 | 242 | 50           |
| 2102             | 191                      | 196 | 217 | 228 | 254 | 63           |
| 2103             | 190                      | 200 | 223 | 237 | 249 | 59           |
| Mean             | 191                      | 200 | 218 | 232 | 248 | 57           |
| S.D.             | 1                        | 4   | 4   | 5   | 6   | 7            |

Unit : g

Table 6                    Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats  
 Gross pathological findings  
 Sex                        : Female  
 Dose (mg/kg) : 2000 (First dose step)

| Organs                   | Findings | Animal number |      |      |
|--------------------------|----------|---------------|------|------|
|                          |          | 1101          | 1102 | 1103 |
| External appearance      |          | -             | -    | -    |
| Brain                    |          | -             | -    | -    |
| Spinal cord              |          | -             | -    | -    |
| Sciatic nerve            |          | -             | -    | -    |
| Pituitary                |          | -             | -    | -    |
| Salivary gland           |          | -             | -    | -    |
| Submandibular lymph node |          | -             | -    | -    |
| Trachea                  |          | -             | -    | -    |
| Thyroid                  |          | -             | -    | -    |
| Thoracic cavity          |          | -             | -    | -    |
| Thymus                   |          | -             | -    | -    |
| Heart                    |          | -             | -    | -    |
| Lung                     |          | -             | -    | -    |
| Abdominal cavity         |          | -             | -    | -    |
| Liver                    |          | -             | -    | -    |
| Spleen                   |          | -             | -    | -    |
| Pancreas                 |          | -             | -    | -    |
| Kidney                   |          | -             | -    | -    |
| Adrenal                  |          | -             | -    | -    |
| Esophagus                |          | -             | -    | -    |
| Stomach                  |          | -             | -    | -    |
| Small intestine          |          | -             | -    | -    |
| Large intestine          |          | -             | -    | -    |
| Mesenteric lymph node    |          | -             | -    | -    |
| Bone marrow              |          | -             | -    | -    |
| Femoral muscle           |          | -             | -    | -    |
| Urinary bladder          |          | -             | -    | -    |
| Ovary                    |          | -             | -    | -    |
| Uterus                   |          | -             | -    | -    |
| Vagina                   |          | -             | -    | -    |
| Other tissues or organs  |          | -             | -    | -    |

- : No abnormality

Table 7                    Acute oral toxicity study of 2-Nitro-p-cresol in rats  
 Gross pathological findings  
 Sex                        : Female  
 Dose (mg/kg) : 2000 (Second dose step)

| Organs                   | Findings | Animal number |      |      |
|--------------------------|----------|---------------|------|------|
|                          |          | 2101          | 2102 | 2103 |
| External appearance      |          | -             | -    | -    |
| Brain                    |          | -             | -    | -    |
| Spinal cord              |          | -             | -    | -    |
| Sciatic nerve            |          | -             | -    | -    |
| Pituitary                |          | -             | -    | -    |
| Salivary gland           |          | -             | -    | -    |
| Submandibular lymph node |          | -             | -    | -    |
| Trachea                  |          | -             | -    | -    |
| Thyroid                  |          | -             | -    | -    |
| Thoracic cavity          |          | -             | -    | -    |
| Thymus                   |          | -             | -    | -    |
| Heart                    |          | -             | -    | -    |
| Lung                     |          | -             | -    | -    |
| Abdominal cavity         |          | -             | -    | -    |
| Liver                    |          | -             | -    | -    |
| Spleen                   |          | -             | -    | -    |
| Pancreas                 |          | -             | -    | -    |
| Kidney                   |          | -             | -    | -    |
| Adrenal                  |          | -             | -    | -    |
| Esophagus                |          | -             | -    | -    |
| Stomach                  |          | -             | -    | -    |
| Small intestine          |          | -             | -    | -    |
| Large intestine          |          | -             | -    | -    |
| Mesenteric lymph node    |          | -             | -    | -    |
| Bone marrow              |          | -             | -    | -    |
| Femoral muscle           |          | -             | -    | -    |
| Urinary bladder          |          | -             | -    | -    |
| Ovary                    |          | -             | -    | -    |
| Uterus                   |          | -             | -    | -    |
| Vagina                   |          | -             | -    | -    |
| Other tissues or organs  |          | -             | -    | -    |

- : No abnormality

B-5863

## 信頼性保証書 (1/2)

試験番号 : B-5863

試験表題 : 2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた急性経口毒性試験

本試験は以下に示す基準に従って実施されたことを保証致します。

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成 15 年 11 月 21 日：薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環  
保企発第 031121004 号、平成 17 年 4 月 1 日最終改正)

なお、調査は下記の通り実施し、報告致しました。

### 試験における調査

| 項目                            | 担当者 | 調査日         | 試験責任者及び<br>運営管理者への<br>報告日 |
|-------------------------------|-----|-------------|---------------------------|
| 試験計画書                         |     | 2006年10月26日 | 2006年10月26日               |
| 試験計画書変更書(1)                   |     | 2006年11月6日  | 2006年11月7日                |
| 調製・被験物質の保存                    |     | 2006年11月6日  | 2006年11月7日                |
| 群分け                           |     | 2006年11月6日  | 2006年11月7日                |
| 被験液の濃度確認                      |     | 2006年11月6日  | 2006年11月7日                |
| 体重測定・投与・一般状態の観察               |     | 2006年11月7日  | 2006年11月7日                |
| 剖検                            |     | 2006年11月21日 | 2006年11月24日               |
| 生データ(入荷～剖検・飼育関係<br>・被験液の濃度確認) |     | 2007年1月29日  | 2007年1月30日                |
| 最終報告書草案・図・表                   |     | 2007年1月29日  | 2007年1月30日                |
| 改善確認                          |     | 2007年2月1日   | 2007年2月2日                 |
| 生データ(被験物質関係)                  |     | 2014年10月7日  | 2014年10月7日                |

## 信頼性保証書 (2/2)

| 項目           | 担当者 | 調査日          | 試験責任者及び<br>運営管理者への<br>報告日 |
|--------------|-----|--------------|---------------------------|
| 試験計画書変更書 (2) |     | 2018年 3月 22日 | 2018年 3月 23日              |
| 最終報告書        |     | 2018年 4月 5日  | 2018年 4月 5日               |

## プロセス調査

| 項目         | 試験番号   | 担当者 | 調査日           | 部門責任者及び<br>運営管理者への<br>報告日 |
|------------|--------|-----|---------------|---------------------------|
| 動物入荷       | M-1252 |     | 2006年 10月 2日  | 2006年 10月 2日              |
| 検疫・馴化・飼育管理 | M-1252 |     | 2006年 10月 2日  | 2006年 10月 2日              |
|            | M-1252 |     | 2006年 10月 10日 | 2006年 10月 13日             |
|            | M-1252 |     | 2006年 10月 10日 |                           |
|            |        |     | 2006年 10月 12日 | 2006年 10月 13日             |

2018年 4月 5日

株式会社ボゾリサーチセンター

信頼性保証部門