

B-5862



最 終 報 告 書

試験名：4-ビニルピリジンのラットを用いた急性経口毒性試験

試験番号：B-5862

試験期間：2007年1月30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-5862

1. 陳述書

試験番号 : B-5862

試験表題 : 4-ビニルピリジン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-5862

| | | |
|-------|-----------------------------|----|
| 6.7.3 | 病理学検査..... | 13 |
| 6.8 | LD ₅₀ 値の推定 | 13 |
| 7. | 試験結果..... | 14 |
| 7.1 | LD ₅₀ 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 4-ビニルピリジン安定性試験成績書 |
| 添付資料 4~6 | 4-ビニルピリジンの被験液中濃度測定成績書 |

図

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

表

| | |
|------------|---------------------------|
| Table 1 | 死亡状況及び LD ₅₀ 値 |
| Table 2~4 | 一般状態 |
| Table 5~7 | 体重 |
| Table 8~10 | 剖検所見 |

信頼性保証書

B-5862

3. 試験実施概要

3.1 試験計画書

試験番号 : B-5862
試験表題 : 4-ビニルピリジン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LD₅₀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^{注)}

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

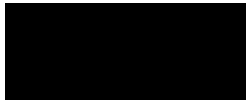
3.6 試験日程

試験開始日 : 2007年 1月 30日
被験物質受領日 : 2007年 2月 16日
動物入荷日 : 2007年 2月 12日
実験開始日 (第1段階投与日)
: 2007年 2月 21日
実験終了日 (観察終了剖検日)
: 2007年 3月 12日
試験終了日 : 2018年 4月 5日

B-5862

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)

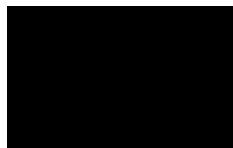
2018年3月20日から)

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

:

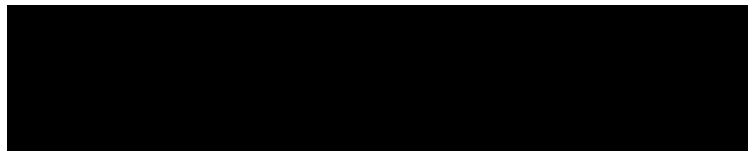
被験物質保存責任者

:

試験従事者

検疫・馴化、群分け

:



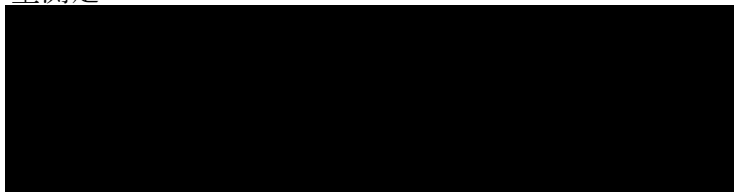
被験液の調製及び分析

:



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-5862

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

4. 要約

4-ビニルピリジン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、50 mg/kgの投与量で2段階に、300 mg/kgの投与量で1段階に投与した。

1) LD₅₀ 値

300 mg/kgの投与段階において全例(3/3例)が死亡した。一方、50 mg/kgの2投与段階に死亡動物は認められなかった。したがって、LD₅₀値は50 mg/kg超300 mg/kg以下と推定された。また、GHS(万国共通分類法)のクラスはCategory 3に分類された。

2) 一般状態

投与30分後から300 mg/kgの投与段階に症状が発現し、自発運動の減少、流涎、呼吸促迫及び腹臥/横臥がみられ、投与4~6時間後に全例が死亡した。

3) 体重

生存動物の体重推移に異常は認められなかった。

4) 剖検

死亡及び生存動物とも、剖検に異常は認められなかった。

5. 緒言

4-ビニルピリジン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

4-ビニルピリジンは [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、試験成績を添付資料1に示した。

| | | |
|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------|
| 名称 | : | 4-ビニルピリジン (安定剤 : TBC) 4-Vinylpyridine (stabilized with TBC) |
| 製造者 | : | [REDACTED] |
| CAS 番号 | : | 100-43-6 |
| 分子式 | : | C ₇ H ₇ N |
| 分子量 | : | 105.14 |
| 純度 | : | 96.1% |
| 入手量 | : | 50g |
| ロット番号 | : | G5DPB |
| 性状 | : | 無色~うすい黄色の透明液体 |
| 沸点 | : | 59°C /1.6kPa |
| 融点 | : | -63°C |
| 保存方法 | : | 冷蔵 (保存期間中の実測値 : 3~7°C)、遮光、密栓、開封後は窒素充填 |
| 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 | : | ポリエチレングリコール 400 |
| メーカー | : | 和光純薬工業株式会社 |
| ロット番号 | : | LTN7720 |
| 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 |

B-5862

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。調製は用時とした。

6.2.2 被験液の保存方法

褐色ガラス容器に入れ、調製後直ちに使用した。

6.2.3 被験液の安定性

0.5 及び 200mg/mL 濃度の被験液について、室温で 6 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-1980）。

6.2.4 被験液の濃度確認

5 及び 30mg/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結果、濃度はいずれも許容範囲内であった（添付資料 4~6）。

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^{注)} を 7 週齢で入手し、当所で 1 週間以上検疫・馴化飼育した後、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 188~203g であった。群分けは投与前日あるいは投与 2 日前に行い、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：108 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）で個別収容し、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：061208）

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 41~60%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

開始投与量は 300 mg/kg とした。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 及び第 3 投与段階の投与量は 50 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 | 300 | 30 | 10 | 雌 | 3 | 1101~1103 |
| 第 2 | 50 | 5 | 10 | 雌 | 3 | 2101~2103 |
| 第 3 | 50 | 5 | 10 | 雌 | 3 | 3101~3103 |

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（08：40~10：20）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（08：50~10：10）した。投与日の体重を投与液量算出の基準にした。

B-5862

6.7.3 病理学検査

死亡動物は発見しだい速やかに、生存動物は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 LD₅₀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LD₅₀値を推定した。

7. 試験結果

7.1 LD₅₀ 値

死亡状況及び LD₅₀ 値を Table 1 に示した。

300mg/kg の第 1 投与段階で全例 (3/3 例) が死亡した。一方、50 mg/kg の第 2 及び第 3 投与段階に死亡動物は認められなかった。したがって、LD₅₀ 値は 50 mg/kg 超 300 mg/kg 以下と推定された。

7.2 一般状態

一般状態を Table 2~4 に示した。

50 mg/kg の投与段階では、いずれの動物にも観察期間を通じて一般状態に異常は認められなかった。

300 mg/kg の投与段階では、投与 30 分後から自発運動の減少及び流涎が、投与 2 時間後から呼吸促迫が、投与 4 時間後から腹臥/横臥が認められ、投与 4 あるいは 6 時間後に全例が死亡した。

7.3 体重

体重変化を Fig. 1、Table 5~7 に示した。

生存動物は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 8~10 に示した。

死亡及び生存動物のいずれにも、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。

8. 考察

4-ビニルピリジン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、50 mg/kgの投与量で2段階に、300 mg/kgの投与量で1段階に投与した。

300 mg/kgの投与段階において全例(3/3例)が死亡したものの、50 mg/kgの2投与段階に死亡動物は認められなかった。したがって、LD₅₀値は50 mg/kg超300 mg/kg以下と推定された。また、GHS(万国共通分類法)のクラスはCategory 3に分類された。

一般状態では、投与30分後から300 mg/kgの投与段階に症状が発現し、自発運動の減少、流涎、呼吸促迫及び腹臥/横臥がみられ、全例が投与4~6時間後に死亡した。なお、50 mg/kgの投与段階に異常は観察されず、被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、生存動物の体重推移に異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

剖検では、死亡動物に異常はなく、死因となるような変化は認められなかった。また、生存動物においても異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

B-5862
添付資料 1



三立ケミー(株) 御中

試験成績書

2007年02月19日

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
TEL:03(5640)8860、FAX:03(5640)80

| 製品名 : 4-ヒキルピリジン | | | |
|------------------------|---------|-----------------|---------|
| 製品コード : V0025 | 等級 : EP | 製品ロット : G5DPB | 判定 : 合格 |
| | | 数量 : 25ml×2PC | |
| 項目 | 結果 | 規格値 | |
| 純度 (GC) | 96.1 % | 95.0 %以上 | |
| 比重 (20/20) | 0.9865 | 0.9850 ~ 0.9880 | |
| 屈折率 n ₂₀ /D | 1.5510 | 1.5500 ~ 1.5530 | |

B-5862
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.R0022

2007年 03月 28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



4-Vinylpyridine の分析につきましてご報告致します。

1. 分析試料

4-Vinylpyridine (ロット：G5DPB) (貴社ご提供品)

2. 分析結果

純度(GC)

(1) 分析条件

カラム：PEG20M (Polyethylene glycol 20M)

2.0 μ × 15m × 0.32mm

カラム温度：最初 110°Cにし、その後 10°C/min で 210°Cまで昇温し、
その温度に 10 分間保つ。

気化室温度：220°C

検出器温度：220°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 : 300)

注入量：0.1 μ l

定量法：未補正面積百分率法

機器：HP6890

(2) 結果

①96.24% ②96.25% 平均 96.3%

B-5862
添付資料 3

被験液中 4-ビニルピリジン安定性試験成績書

試験番号 : A-1980
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 : 2007年 2月 19日 (調製直後)
 2007年 2月 19日 (室温 6時間保存)
測定方法 : GC

被験物質 : 4-ビニルピリジン (Lot No. G5DPB)
媒体 : ポリエチレングリコール 400
調製濃度 : 0.5 及び 200 mg/mL
調製形態 : 溶液
調製日 : 2007年 2月 19日
保存条件 : 褐色ガラス瓶に入れ、室温にて保存


評価基準
安定性 : 残存率 (調製直後の測定濃度の平均値を初期値 (100) 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 (mg/mL) | 測定濃度 (mg/mL) | |
|-----------------|--------------|----------|
| | 調製直後 | 室温 6時間保存 |
| 0.500 | 0.500 | 0.504 |
| | 0.504 | 0.507 |
| | 0.504 | 0.511 |
| Mean | 0.503 | 0.507 |
| 残存率(%) | 100 | 100.8 |
| 200 | 203 | 206 |
| | 197 | 203 |
| | 197 | 203 |
| Mean | 199 | 204 |
| 残存率(%) | 100 | 102.5 |

判定 : 本被験液は室温 6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、環保企発第 031121004号、平成 17年 4月 1日最終改正)

試験責任者 :  2007年 2月 22日

B-5862
添付資料 4

4-ビニルピリジンの被験液中濃度測定成績書

試験番号 : B-5862
測定実施施設 : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
測定年月日 : 2007年2月21日
測定方法 : GC

被験液
被験物質 : 4-ビニルピリジン (Lot No. G5DPB)
媒体 : ポリエチレングリコール 400
表示値 : 30 mg/mL
調製形態 : 溶液
調製年月日 : 2007年2月21日

判定基準 : 表示値に対する割合 100±10%

結果 :

| 表示値 (mg/mL) | 測定濃度 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | 表示値に 対する割合 (%) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------------|
| 30 | 30.2 | 30.1 | 100.3 |
| | 30.0 | | |
| | 30.2 | | |

判定 : 適

化学分析責任者 :



2007年2月22日

B-5862
添付資料 5

4-ビニルピリジンの被験液中濃度測定成績書

試験番号 : B-5862
測定実施施設 : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
測定年月日 : 2007年2月23日
測定方法 : GC


被験液
被験物質 : 4-ビニルピリジン (Lot No. G5DPB)
媒体 : ポリエチレングリコール 400
表示値 : 5 mg/mL
調製形態 : 溶液
調製年月日 : 2007年2月23日

判定基準 : 表示値に対する割合 100±10%

結果 :

| 表示値 (mg/mL) | 測定濃度 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | 表示値に 対する割合 (%) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------------|
| 5 | 4.97 | 4.99 | 99.8 |
| | 5.00 | | |
| | 5.00 | | |

判定 : 適

化学分析責任者 :  2007年2月23日

B-5862
添付資料 6

4-ビニルピリジンの被験液中濃度測定成績書

試験番号 : B-5862
測定実施施設 : 株式会社ポリサーチセンター 御殿場研究所
測定年月日 : 2007年2月26日
測定方法 : GC


被験液
被験物質 : 4-ビニルピリジン (Lot No. G5DPB)
媒体 : ポリエチレングリコール 400
表示値 : 5 mg/mL
調製形態 : 溶液
調製年月日 : 2007年2月26日

判定基準 : 表示値に対する割合 100±10%

結果 :

| 表示値 (mg/mL) | 測定濃度 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | 表示値に 対する割合 (%) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------------|
| 5 | 4.97 | 4.94 | 98.8 |
| | 4.94 | | |
| | 4.90 | | |

判定 : 適

化学分析責任者 :  2007年2月26日

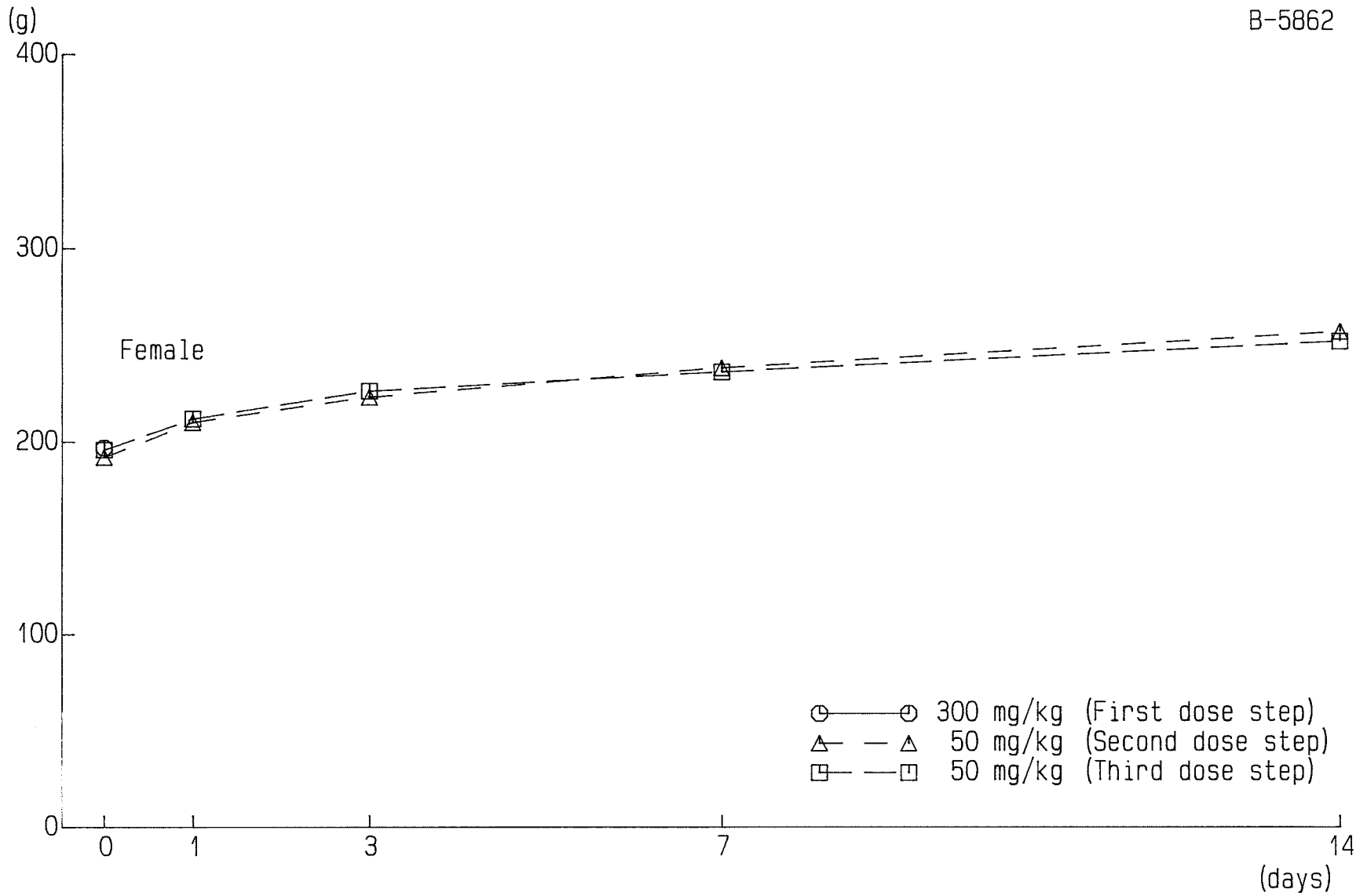


Fig.1 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

— Body weight —

Table 1 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Mortality and LD₅₀ values

Sex : Female

| Dose mg/kg | Number of animals | Distribution of death | | | | | | | | | | | | | | | | | | Mortality | LD ₅₀ (mg/kg) | | | | |
|---------------|-------------------------|-----------------------|----|----|-------|---|---|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-----------|--------------------------|----|----|-----|------------|
| | | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | | 12 | 13 | 14 | |
| 300 (1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3/3 | |
| 50 (2) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | > 50 - 300 |
| 50 (3) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | |

(1): First dose step

(2): Second dose step

(3): Third dose step

i : Immediately after dosing

Table 2 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Animal 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 | - | - | AP | AP | AH | + | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1102 | - | - | AP | AP | AH | FH | + | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1103 | - | - | AP | AP | AH | FH | + | | | | | | | | | | | | | | | |

i : Immediately after dosing

- : No abnormality

A : Decrease, spontaneous movement

F : Prone/Lateral position

H : Tachypnea

P : Salivation

+ : Died

Table 3 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 50 (Second dose step)

| Animal 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 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2102 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2103 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after dosing
- : No abnormality

Table 4 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 50 (Third dose step)

| Animal 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 |
| 3101 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3102 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3103 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after dosing
- : No abnormality

Table 5 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Animal number | Day after administration | | | | | Gain 0-14 |
|------------------|--------------------------|---|---|---|----|--------------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | |
| 1101 | 192 | D | | | | |
| 1102 | 203 | D | | | | |
| 1103 | 195 | D | | | | |
| Mean | 197 | | | | | |
| S.D. | 6 | | | | | |

Unit : g

D : Died

Table 6 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 50 (Second dose step)

| Animal number | Day after administration | | | | | Gain 0-14 |
|------------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|--------------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | |
| 2101 | 188 | 208 | 219 | 237 | 261 | 73 |
| 2102 | 194 | 214 | 223 | 237 | 251 | 57 |
| 2103 | 193 | 209 | 226 | 240 | 259 | 66 |
| Mean | 192 | 210 | 223 | 238 | 257 | 65 |
| S.D. | 3 | 3 | 4 | 2 | 5 | 8 |

Unit : g

Table 7 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 50 (Third dose step)

| Animal number | Day after administration | | | | | Gain 0-14 |
|---------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | |
| 3101 | 201 | 216 | 230 | 242 | 255 | 54 |
| 3102 | 192 | 203 | 218 | 220 | 238 | 46 |
| 3103 | 195 | 218 | 230 | 246 | 264 | 69 |
| Mean | 196 | 212 | 226 | 236 | 252 | 56 |
| S.D. | 5 | 8 | 7 | 14 | 13 | 12 |

Unit : g

Table 8 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats
 Gross pathological findings
 Sex : Female
 Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Organs | Findings | Animal number | | |
|--------------------------|----------|---------------|-------|-------|
| | | 1101D | 1102D | 1103D |
| 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 D : Died

Table 9 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats
 Gross pathological findings
 Sex : Female
 Dose (mg/kg) : 50 (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

Table 10 Acute oral toxicity study of 4-Vinylpyridine in rats
 Gross pathological findings
 Sex : Female
 Dose (mg/kg) : 50 (Third dose step)

| Organs | Findings | Animal number | | |
|--------------------------|----------|---------------|------|------|
| | | 3101 | 3102 | 3103 |
| 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-5862

信頼性保証書 (1/2)

試験番号 : B-5862

試験表題 : 4-ビニルピリジン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 運営管理者への 報告日 |
|--------------------------------|-----|--------------|---------------------------|
| 試験計画書 | | 2007年 1月 30日 | 2007年 1月 30日 |
| 試験計画書変更書 (1) | | 2007年 2月 19日 | 2007年 2月 19日 |
| 試験計画書変更書 (2) | | 2007年 2月 20日 | 2007年 2月 21日 |
| 群分け | | 2007年 2月 20日 | 2007年 2月 20日 |
| 調製・被験物質の保存 | | 2007年 2月 21日 | 2007年 2月 21日 |
| 体重測定・投与・一般状態の観察 | | 2007年 2月 21日 | 2007年 2月 21日 |
| 被験液の濃度確認 | | 2007年 2月 21日 | 2007年 2月 21日 |
| 剖検 | | 2007年 3月 9日 | 2007年 3月 9日 |
| 試験計画書変更書 (3) | | 2007年 4月 25日 | 2007年 4月 26日 |
| 生データ (入荷～剖検・飼育関係 ・被験液の濃度確認) | | 2007年 5月 14日 | 2007年 5月 15日 |
| 最終報告書草案・図・表 | | 2007年 5月 14日 | 2007年 5月 15日 |
| 改善確認 | | 2007年 5月 17日 | 2007年 5月 18日 |

信頼性保証書 (2/2)

| 項目 | 担当者 | 調査日 | 試験責任者及び 運営管理者への 報告日 |
|---------------|-----|--------------|---------------------------|
| 生データ (被験物質関係) | | 2010年 7月 7日 | 2010年 7月 8日 |
| 改善確認 | | 2010年 7月 22日 | 2010年 7月 22日 |
| 試験計画書変更書 (4) | | 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 運営管理者への 報告日 |
|------------|--------|-----|--------------|---------------------------|
| 動物入荷 | M-1254 | | 2007年 2月 5日 | 2007年 2月 6日 |
| 検疫・馴化・飼育管理 | M-1254 | | 2007年 2月 5日 | 2007年 2月 6日 |
| | M-1254 | | 2007年 2月 13日 | 2007年 2月 14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