

R-1060



最終報告書

試験表題：4-ビニルピリジンのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験

試験番号：R-1060

試験期間：2010年7月7日～2011年6月17日

試験施設

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

R-1060

GLP 陳述書

試験番号 : R-1060

試験表題 : 4-ビニルピリジンのラットを用いた経口投与による
簡易生殖毒性試験

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 20 年 7 月 4 日最終改正)

2011 年 6 月 17 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

1. 目次

GLP 陳述書	2
1. 目次	3
2. 試験実施概要	7
2.1 試験計画書	7
2.2 試験目的	7
2.3 試験委託者	7
2.4 試験受託者	7
2.5 試験実施施設	7
2.6 被験物質	7
2.7 試験日程	8
2.8 試験責任者	8
2.9 試験担当者	8
2.10 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	8
2.11 資料保存	8
2.12 試験責任者の記名・なつ印	9
3. 要約	10
3.1 反復投与毒性	10
3.2 生殖発生毒性	10
4. 緒言	12
4.1 GLP	12
4.2 毒性試験ガイドライン	12
4.3 動物の福祉	12
5. 試験材料及び方法	13
5.1 被験物質及び媒体	13
5.1.1 被験物質	13
5.1.2 媒体	14
5.2 投与液の調製及び保存方法	14
5.2.1 対照群投与液の採取	14
5.2.2 被験液の調製及び保存	15
5.2.3 被験液の安定性	15
5.2.4 被験液の濃度確認	15
5.3 試験動物種及び系統の選択理由	18
5.4 試験動物	18
5.5 飼育条件	18
5.6 動物の識別	19
5.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由	19

5.8	投与方法	19
5.9	投与量及び群構成	19
5.10	投与量の設定根拠	20
5.11	観察及び検査の方法.....	20
5.11.1	一般状態の観察	20
5.11.2	体重測定	21
5.11.3	摂餌量測定	21
5.11.4	膣垢検査	21
5.11.5	交配方法	21
5.11.6	分娩及び哺育観察	21
5.11.7	病理学検査	22
5.12	統計解析	23
5.12.1	パラメータの算出	23
5.12.2	検定.....	24
6.	試験結果.....	25
6.1	一般状態 (Table 1-1~1-6、Appendix 1-1~1-24)	25
6.1.1	死亡及び瀕死期殺動物.....	25
6.1.2	生存動物	25
6.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)	25
6.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)	26
6.4	器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-12)	26
6.5	剖検所見 (Table 5-1~5-5、Appendix 5-1~5-96)	26
6.5.1	雌雄の生存動物 (投与期間終了時)	26
6.5.2	雌の未分娩動物	26
6.5.3	授乳期間中に全児が死亡した母動物	27
6.5.4	死亡及び瀕死期殺動物.....	27
6.6	病理組織学検査 (Table 6-1~6-6、Appendix 5-1~5-96)	27
6.6.1	雌雄の生存動物 (投与期間終了時)	27
6.6.2	雌の未分娩動物	28
6.6.3	授乳期間中に全児が死亡した母動物	28
6.6.4	死亡及び瀕死期殺動物.....	28
6.7	性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)	28
6.8	交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)	29
6.9	分娩成績及び授乳状態 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)	29
6.10	出生児の性比及び外表観察 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)	29
6.11	出生児の生存率 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)	29
6.12	出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)	30
6.13	出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)	30

7.	考察	31
7.1	反復投与毒性.....	31
7.2	生殖発生毒性.....	32
8.	文献	34

添付資料

添付資料 1	特性試験成績書（4-ビニルピリジン）
添付資料 2	試験成績書（4-ビニルピリジン、投与期間終了後）
添付資料 3	試験成績書（被験液中 4-ビニルピリジンの安定性）
添付資料 4	試験成績書（被験液中 4-ビニルピリジンの濃度、投与 1 週）
添付資料 5	試験成績書（被験液中 4-ビニルピリジンの濃度、投与 6 週）
添付資料 6	4-ビニルピリジンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）における所見

図

Fig. 1、2	体重
Fig. 3、4	摂餌量

表

Table 1-1~1-6	一般状態
Table 2-1~2-4	体重
Table 3-1~3-4	摂餌量
Table 4-1、4-2	器官重量
Table 5-1~5-5	剖検所見
Table 6-1~6-6	病理組織学検査
Table 7	性周期
Table 8	交配成績
Table 9	分娩成績
Table 10	出生児の性比及び外表観察
Table 11	出生児の生存率
Table 12	出生児の体重
Table 13	出生児の生後 4 日剖検所見

個体別表

Appendix 1-1~1-24	一般状態
Appendix 2-1~2-16	体重
Appendix 3-1~3-16	摂餌量
Appendix 4-1~4-12	器官重量

R-1060

Appendix 5-1~5-96	剖検所見及び病理組織学検査
Appendix 6-1~6-4	性周期
Appendix 7-1~7-4	交配成績
Appendix 8-1~8-4	分娩成績
Appendix 9-1~9-4	出生児の性比及び外表観察
Appendix 10-1~10-4	出生児の生存率
Appendix 11-1~11-4	出生児の体重
Appendix 12-1~12-4	出生児の生後 4 日剖検所見

信頼性保証書

2. 試験実施概要

2.1 試験計画書

試験番号 : R-1060

試験表題 : 4-ビニルピリジンのラットを用いた経口投与による
簡易生殖毒性試験

(A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine)

2.2 試験目的

4-ビニルピリジンを、雄には交配前 14 日間に加えて交配期間を通して剖検前日まで、
雌には交配前 14 日間に加えて交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで投与し、反
復投与による一般毒性学的な影響を検索するとともに、雌雄動物の性腺機能、交尾行
動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響の概略を明らかにすることを目的とし
た。

2.3 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

2.4 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

2.5 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

運営管理者 : [REDACTED] (2010 年 8 月 25 日まで)

[REDACTED] (2010 年 8 月 26 日以降)

2.6 被験物質

購入元 : [REDACTED]
製造者 : [REDACTED]
名称 : 4-ビニルピリジン (安定剤 : 4-*tert*-ブチルカテコール)
英語名称 : 4-Vinylpyridine (stabilized with 4-*tert*-Butylcatechol)
CAS 番号 : 100-43-6
官報公示整理番号 : 5-717
入手日 : 2010 年 2 月 12 日

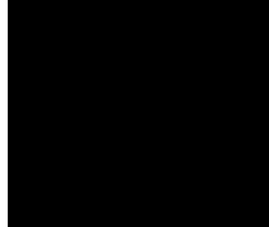
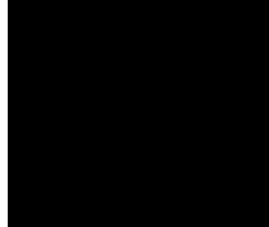
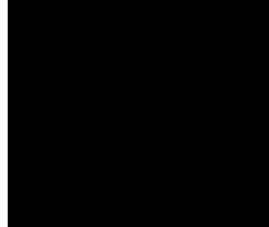
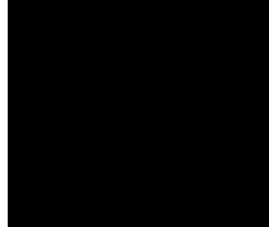
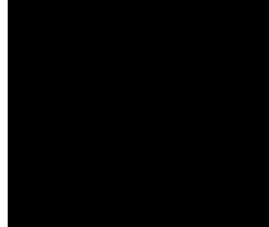
2.7 試験日程

試験開始日 : 2010年 7月 7日
被験物質出庫日 : 2010年 7月 23日
動物入荷日 : 2010年 7月 14日
実験開始日（投与開始日） : 2010年 8月 2日
交配開始日 : 2010年 8月 16日
分娩開始日 : 2010年 9月 8日
母動物剖検開始日 : 2010年 9月 13日
雄動物剖検日 : 2010年 9月 13日
動物試験終了日 : 2010年 9月 17日
実験終了日（病理組織学検査終了日） : 2010年 11月 9日
試験終了日 : 2011年 6月 17日

2.8 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


2.9 試験担当者

試験主担当者 : 
被験物質保存責任者 : 
化学分析責任者 : 
病理検査責任者 : 
統計解析責任者 : 

2.10 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

飼育室の湿度が 2010年 7月 30日に試験計画書で規定された範囲（湿度 50±20%）を一時的に上回った（72%）。その程度はわずか 2%であり、約 5 分で正常な範囲に復帰しており、いずれも動物の一般状態に異常が認められなかったことから、試験成績の信頼性への影響はない判断した。

他には本試験において、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

2.11 資料保存

株式会社ボゾリサーチセンターの保存方法に従い、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、報告書類（最終報告書は原本）及び標本（被験物質保存サンプルを含む）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

R-1060

施設に最終報告書提出後 10 年間保存する。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。ただし、長期保存に耐えられない膿垢標本については、
試験終了までに廃棄する。

2.12 試験責任者の記名・なつ印

2011 年 6 月 17 日

3. 要約

4-ビニルピリジンの 0 (対照群: 注射用水)、8、30 及び 120 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで (40~46 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。

3.1 反復投与毒性

死亡又は瀕死期殺動物が投与期間中の投与 3 日から投与 33 日の間に 120 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 10 例にみられた。これら動物の多くは死亡前に糞量の減少、流涎、自発運動の減少、呼吸数の減少、尿道口周囲被毛の汚れ、口腔周囲被毛の汚れあるいは体温低下を呈し、体重減少及びあるいは摂餌量の減少を示した。剖検では主に前胃に壁の肥厚、穿孔、境界縁の暗赤色巣、腺胃の暗赤色巣、あるいは胃と腹腔内諸臓器の癒着がみられ、組織学的に前胃に潰瘍、水腫及び扁平上皮過形成などの傷害及び修復像、あるいは腺胃にびらん/潰瘍が観察され、死因は被験物質投与の刺激性に起因する胃病変と考えられた。さらに炎症の波及像と全身状態の悪化に起因する二次的変化がみられた。

生存動物の一般状態では、30 mg/kg 投与群の雄及び 120 mg/kg 投与群の雌雄で流涎、120 mg/kg 投与群の雄で糞量の減少、自発運動の減少あるいは呼吸数の減少、同群の雌で哺育行動の低下がみられた。

体重では、120 mg/kg 投与群の雌雄で体重減少及び体重増加の抑制が認められた。

摂餌量では、120 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期に摂餌量の減少が認められた。

病理学検査では、120 mg/kg 投与群の雄で副腎重量の高値が認められ、組織学的に副腎皮質細胞の肥大が観察された。また、肉眼的に 30 mg/kg 投与群の雌で前胃の白色巣、120 mg/kg 投与群で前胃壁の肥厚、前胃の穿孔、肝臓及び肺の白色巣がみられ、組織学的に 30 mg/kg 投与群の雌と 120 mg/kg 投与群の雌雄に前胃の扁平上皮過形成、120 mg/kg 投与群の雌雄で前胃の潰瘍、同群の雄で肝臓の皮膜炎、肺の限局性炎症が観察された。

3.2 生殖発生毒性

120 mg/kg 投与群では、発情休止期が連続する性周期の異常がみられたが、雌雄の受胎能及び授精能に被験物質の影響は認められなかった。また、生存した雌 2/2 例は正常に分娩したが、1/2 例に黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率の低値、哺育行動の低下がみられ、全ての生存出生児が死亡した。残りの 1/2 例については出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率、授乳状態、出生児では、出生時の外表観察、出生時の雌雄体重並びに性比及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかつたが、生後 4 日生存率及び生後 4 日の雌雄体重は低値であった。

30 mg/kg 以下の投与群では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、30 mg/kg は雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと判断した。出生児の出生時の外観観察、出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに性比、生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与の影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下で 4-ビニルピリジンを反復経口投与することにより、雌雄の 30 mg/kg 以上で口腔（流涎）及び胃に被験物質の刺激性に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄で 8 mg/kg と判断した。

また、雌親動物の 120 mg/kg で性周期異常、1/2 例に黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率の低値、哺育行動の低下がみられた。出生児は 120 mg/kg で生後 4 日生存率及び体重が低値を示した。したがって、本被験物質の生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は雄で 120 mg/kg、雌で 30 mg/kg、児動物で 30 mg/kg と判断した。

4. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の委託により、4-ビニルピリジンのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボゾリサーチセンターで実施した。

4.1 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、環保企発第 031121004 号、平成 20 年 7 月 4 日最終改正)

4.2 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、環保企発第 031121002 号、平成 18 年 11 月 20 日最終改正)
- ・ 「OECD Guideline for Testing of Chemicals 421」
(OECD 理事会 : 1995 年 7 月 27 日)

4.3 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、最終改正: 平成 18 年 6 月 2 日法律第 50 号)
- ・ 「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)

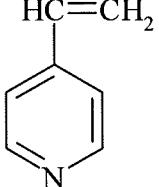
当試験は、株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を経て、試験施設で定めている実験動物の管理及び福祉に関する指針（㈱ボゾリサーチセンター動物実験指針）に従って実施した。

5. 試験材料及び方法

5.1 被験物質及び媒体

5.1.1 被験物質

4-ビニルピリジンは [REDACTED] から以下の情報とともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2271、添付資料1）。

購入元	:	[REDACTED]
製造者	:	[REDACTED]
名称	:	4-ビニルピリジン（安定剤：4- <i>tert</i> -ブチルカテコール）
英語名称	:	4-Vinylpyridine (stabilized with 4- <i>tert</i> -Butylcatechol)
CAS番号	:	100-43-6
官報公示整理番号	:	5-717
構造式又は示性式	:	
分子式	:	C ₇ H ₇ N
分子量	:	105.14
常温における性状	:	無色～うすい黄色透明液体
臭い	:	刺激臭
沸点/沸騰範囲	:	59°C/1.6kPa
融点	:	-63°C
引火点	:	56°C
発火点	:	440°C
爆発限界下限	:	1.3%
爆発限界上限	:	10.7%
蒸気圧	:	0.2kPa/25°C
蒸気密度	:	3.6
溶解性	:	可溶；アルコール、クロロホルム 微溶；水 (29 g/1L 20°C) 、エーテル
オクタノール/水分配係数	:	1.71
ロット番号	:	CXSXC
純度 (GC)	:	96.9%
不純物	:	不明
比重 (20/20)	:	0.9866
屈折率 n _{20/D}	:	1.5522

入手量	:	1000 mL (500 mL ; 2 本)
保存方法	:	冷蔵（許容値：1~10°C 実測値：4~6°C）、遮光、密栓、開封後は窒素充填し、保存した。
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室
取扱い上の注意	:	火気厳禁とし、作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防止した。取り扱い後は手、顔等を良く洗い、うがいをした。
安定性	:	株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で投与期間終了後に残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった（添付資料2）。
残量の処理	:	被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所被験物質保存室に保存した。動物試験及び分析終了後の残量は全て焼却処分した。

5.1.2 媒体

名称	:	注射用水
製造者	:	株式会社大塚製薬工場
規格	:	日本薬局方
ロット番号	:	OC80
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、媒体については、本試験に先立って実施した「4-ビニルピリジンの被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（媒体：注射用水）」（株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：A-2305）において、注射用水中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、注射用水を選択した。

5.2 投与液の調製及び保存方法

5.2.1 対照群投与液の採取

被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に、対照群投与液として必要量の媒体を褐色ガラス瓶に貼付したラベルを確認しながら分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

5.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに必要量の被験物質を秤取し、媒体を加え溶解させた後、規定量にメスアップして、0.8、3 及び 12 mg/mL 液（低、中及び高用量群投与液）をそれぞれ調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：4~8°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

5.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 0.5 及び 20 mg/mL 溶液（媒体：注射用水）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 10 日間、その後室温で 24 時間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（株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：A-2305、添付資料 3）。

5.2.4 被験液の濃度確認

雄の投与 1 週と投与 6 週の 2 回、投与に用いる各濃度の被験液について、投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所で GC 法により濃度確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は 97.0~101.7% であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合； $100.0 \pm 10.0\%$ ）であった（添付資料 4、5）。分析法の概略を以下に示す。

[測定対象標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	:	4-ビニルピリジン
ロット番号	:	CXSXC
純度	:	96.9%
保存方法	:	冷蔵（許容値：1~10°C、実測値：2~8°C）、遮光、密栓、開封後は窒素充填し、保存した
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
アセトン	試薬特級	和光純薬工業株式会社

[使用機器]

1) GC システム

機器名及び型式		メーカー
GC	HP6890N	Agilent Technologies
インジェクタ	G2613A	
オートサンプルトレイ	G2614A	
データ処理ソフト	GC ChemStation G2070AJ	

2) 天秤

機器名及び型式		メーカー
分析用上皿電子天秤	AE240	Mettler-Toledo AG

[標準原液の調製]

以下に示すように、標準原液を n=1 用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (g)	定容量 (mL)	調製濃度 (mg/mL)
標準原液	4-ビニルピリジン	0.5000	20	25

溶媒：アセトン

[標準溶液の調製]

以下に示すように、標準溶液を n=1 用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (mL)	定容量 (mL)	調製濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
標準溶液-2	標準原液	2	50	1000
標準溶液-1	標準溶液-2	2.5	50	50.0

溶媒：アセトン

[測定実測試料の調製]

0.8、3 及び 12 mg/mL 被験液をそれぞれ n=1 で採取し、以下の表に示すように測定実測試料を用時調製した。

測定試料 (mg/mL)	希釀		
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	希釀率
0.8	1	20	20
3	1	50	50
12	0.5	100	200

溶媒：アセトン

[GC 測定条件]

- カラム : DB-1 (0.32 mm I.D.×30 m、膜厚 0.25 μm 、
Agilent Technologies Inc.)
- キャリアガス : He
- 流量モード : コンスタントプレッシャモード
- 平均線速度 : 34 cm/sec
- 注入口 : スプリット注入口

スプリット比	:	5:1
注入口温度	:	200°C
検出器	:	Flame ionization detector (FID)
検出器温度	:	200°C
H ₂ 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
Make up ガス	:	N ₂
Make up ガスモード	:	Col+mkup=const モード
Makeup ガス流量	:	Col+mkup=20 mL/min
オーブン温度	:	60°C (Hold 0 分) → 160°C (20°C/min、 Hold 0 分) → 300°C (20°C/min、 Hold10 分)
注入量	:	1 μL
注入順序	:	

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液-1 (システム適合性用)
2	3	標準溶液-1 (定量用)
3	1	測定実測試料 (0.8 mg/mL)
4	1	測定実測試料 (3 mg/mL)
5	1	測定実測試料 (12 mg/mL)

[測定システム適合性]

測定開始時に標準溶液-1を3回連続注入し、4-ビニルピリジンの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。

評価基準：保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が5%以下。

その結果、4-ビニルピリジンの保持時間の相対標準偏差は0.1%以下、ピーク面積の相対標準偏差は1.8%以下であった。評価基準を満たす結果を得られたことから、本測定の結果に問題はなかったと考えられる。

[被験液中4-ビニルピリジン濃度の算出]

標準溶液-1をGCへ3回注入して4-ビニルピリジンのピーク面積の平均値(Q_s)を求めた。別に測定実測試料をGCへ1回注入して4-ビニルピリジンのピーク面積(Q_t)を求め、以下の式により測定試料中の4-ビニルピリジン濃度を求め、その濃度を用いて表示値に対する割合(%)を算出した。

$$\text{測定試料中4-ビニルピリジン濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F - \frac{1}{1000}$$

Q_t：測定実測試料中の4-ビニルピリジンのピーク面積

Q_s：標準溶液-1の4-ビニルピリジンの平均ピーク面積

A：標準溶液中-1の4-ビニルピリジン濃度 (μg/mL)

F：希釈率

5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた試験が必要とされていることからラットを選択した。また、この試験に使用された系統のラットは一般毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、かつ、その特性がよく知られており、背景資料が豊富であることから選択した。

5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄 62 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 19 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1回/日）、体重測定（馴化 1、3、10、17 及び 19 日の 5 回）及び膣垢検査（馴化 4 から 17 日の 14 日間）を実施した。その結果、一般状態及び性周期に異常がなく、体重増加が良好な雌雄 48 匹を選択し、10 週齢で投与に使用した。なお、性周期については、膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重～群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。投与開始時の体重範囲は雄で 396 ~ 458g（平均体重：424 g）、雌で 233 ~ 278 g（平均体重：251 g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 2 例は投与開始翌日に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育し、3 匹は交配に使用し、交配に用いなかった 9 匹は、交配終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

注) : 試験計画書に従い、動物発注数は雌雄各 60 匹であったが、実際には雌雄各 62 匹が納入された。

5.5 飼育条件

動物は、温度 23±3°C（実測値：20~23°C）、相対湿度 50±20%（実測値：45~72%、なお、72%は 5 分で復帰した）、換気回数 10~15 回/時間、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：801 号室）でブラケット式金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（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）に 1 腹単位で収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100415、100518、100611、100713）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御

殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料は日本食品分析センターあるいは Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果をそれぞれ入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice で定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社（旧社名：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、結果を入手した。これらのデータが試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

5.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に 4 枠の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄）、交尾成立日（雌雄）及び分娩日（雌）を明記した。

5.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 421 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は雄で 42 日間（交配前 14 日間、交配期間を通して剖検前日まで）、交配群の雌で 42~46 日間（交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで）とした。ただし、不妊であった動物（動物番号：2105 及び 3106）については 41 又は 40 日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 回/日（7 回/週）とした。

5.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 10 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、09:01~12:07 の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:24~15:16 の間に投与した。対照群には媒体（注射用水）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1 mL、小数第二位を四捨五入）は、最近時の体重を基準に算出した。

5.9 投与量及び群構成

投与量 8、30 及び 120mg/kg の 3 用量とし、媒体を投与する対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は各群で雌雄各 12 匹とした。群構成を表 11-1.に示した。

表 11-1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	8	0.8	10	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	30	3	10	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	120	12	10	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

5.10 投与量の設定根拠

投与量は、先に実施した「4-ビニルピリジンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）、株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：C-R145、投与量：30、60 及び 120 mg/kg」の結果（添付資料 4）を参考に設定した。投与量設定試験では、120 mg/kg 投与群の雌雄で、網赤血球率の高値、雄で白血球数の高値、AST の低値、雌で一過性の摂餌量の低値、白血球数の高値傾向、総たん白質の低値、肝臓及び副腎重量の高値が認められた。肉眼的に雌雄で前胃の壁肥厚、雄で腺胃の白色巣、雌で前胃漿膜面と周辺組織との癒着、腺胃の暗赤色巣がみられた。60 mg/kg 投与群の雄で AST の低値が認められ、肉眼的に雌雄で前胃の壁肥厚、雌で腺胃の暗赤色巣がみられた。30 mg/kg 投与群では、被験物質投与の影響は認められなかった。また、28 日間反復投与毒性試験（投与量：20、40 及び 80 mg/kg）において、無影響量は雄で 20 mg/kg/day、雌で 40 mg/kg/day との報告がある¹⁾。したがって、簡易生殖毒性試験における投与量は明らかな被験物質投与の影響が予想される 120 mg/kg を高用量とし、以下公比約 4 で除して 30 及び 8 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

5.11 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を授乳 0 日、出産日（出生日）を哺育 0 日（生後 0 日）とし、以下に示す項目について、それぞれ記載の時期に観察及び検査を実施した。

5.11.1 一般状態の観察

全個体について、馴化期間中は毎日 1 回、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与約 2 時間後）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、妊娠期間中の動物を手に持つ定期的な観察は、妊娠 0、7、14 及び 20 日に行った。

5.11.2 体重測定

馴化期間中は全個体について、馴化 1、3、10、17 及び 19 日に体重を測定した。投与開始後については、雄は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、雌は投与 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は交配期間中の 18 及び 22 日）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日、授乳 0 及び 4 日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定（13:46~16:45）を除き、08:32~10:54 の間に体重測定を行った。剖検日には、相対器官重量算出に備えて、全個体の体重を 07:56~08:26 の間に測定した。

5.11.3 摂餌量測定

全個体について、雄は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:32~11:26 の間に行った。

5.11.4 膀胱検査

馴化期間中は全個体について、膀胱を採取し鏡検した。投与期間中は交配群の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膀胱を採取し、鏡検した。膀胱像は発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、馴化期間中は性周期異常の有無を、交配前投与期間中は発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

5.11.5 交配方法

交配前投与期間終了後、同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 9 日間であった。雄は、120 mg/kg 投与群の雌 4 例（4101、4102、4109、4112）が同居期間 0~6 日の間に死亡したため、交配すべき相手がいなかった同じ投与群の雌 1 例と無処置雌 3 例と継続し交配させた。無処置雌との交配で得られたデータは雄の交尾率、授精率及び受胎率の算出のみに用いたが、その他の無処置雌のデータは参考データとした。

5.11.6 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

交尾の確認された雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 日から 25 日までの午前と午後の 1 日 2 回（（妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）行った。妊娠期間は 0.5 日単位で表示し、1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。分娩が終了した母動物は授乳 4 日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣

及び授乳を指標として哺育状態を観察した。分娩した母動物は授乳 5 日に病理学検査に供した。なお、妊娠 25 日の 10 時までに分娩が終了しなかった 8 及び 30 mg/kg 投与群の各 1 例（動物番号：2105 及び 3106）は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、剖検を行い、妊娠の有無を確認した。その結果、着床が認められなかったため不妊とし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

2) 出生児の観察

出生日（生後 0 日）に出生児数及び死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に哺育させた。出生児の生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部、腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注)：頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下頸、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸腔部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

5.11.7 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日に全ての生存動物について、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、それぞれ体外表、頭部、胸部、腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、肝臓、副腎、精巣及び精巣上体の重量を測定した。器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、副腎、精巣及び精巣上体については左右別々に測定し、その合計値で評価した。瀕死期剖検動物、妊娠 25 日未分娩動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については放血致死させた後、剖検した。また、死亡動物は、可及的速やかに剖検を行った。なお、これら動物から得られたデータについては、統計解析に含めなかった。

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す全検査対象器官/組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。異常部位の肺には固定時にリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液を注入した。精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換し保存した。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（個体識別部（耳標を装着した耳介）は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行った。鏡検は、対照群及び高用量群の全個体、妊娠 25 日未分娩雌動物（動物番号 2105、3106）、全哺育児が死亡した母動物（動物番号 1111、4107）の全検査対象器官/組織並びに全動物の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、副腎は片側、精巣、精巣上体、精嚢及び卵巣は両側を、子宮は両角部を鏡検した。その結果、高用量群で肝臓、副腎及び胃に被験物質投与による変化が

疑われたため、中及び低用量群を含め全例について鏡検した。なお、精巣についてはH·E染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS染色標本による観察は行わなかつた。

肝臓、副腎、胃、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、肉眼的異常部位、個体識別部（耳標を装着した耳介）

5.12 統計解析

5.12.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率は群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後4日生存率、生後0及び4日の出生児の性比は母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重は母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率}(\%) = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{授精率}(\%) = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{受胎率}(\%) = (\text{妊娠した雌の数}/\text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{妊娠期間(日)} = \text{妊娠0日から分娩した日までの日数}$$

$$\text{出産率}(\%) = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率}(\%) = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率}(\%) = (\text{死産児数}/\text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率}(\%) = (\text{外表異常児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{出生率}(\%) = (\text{出生児数}/\text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{生後4日生存率}(\%) = (\text{生後4日の生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

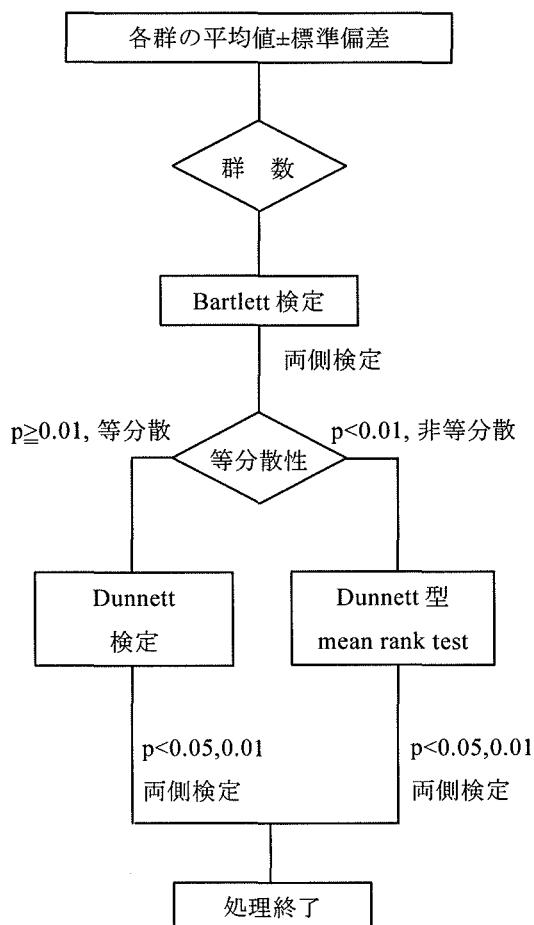
$$\text{生後0日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

$$\text{生後4日の性比} = \text{生後4日の雄生存児数}/\text{生後4日の生存児数}$$

5.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄：投与 1~42 日、雌：投与 1~15 日、妊娠 0~20 日及び授乳 0~4 日、出生児：生後 0~4 日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後 0 及び 4 日）及び器官重量（含、剖検時体重）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2), 3), 4)}。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Dunnett 型 mean rank test により平均順位の差の検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数より算出し、Yeates の連続修正による χ^2 検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。ただし、期待度数が 5 以下のセルがみられる場合には Fisher の直接確率計算法により検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）⁴⁾。

6. 試験結果

6.1 一般状態 (Table 1-1~1-6、Appendix 1-1~1-24)

6.1.1 死亡及び瀕死期殺動物

死亡及び瀕死期殺動物は 120 mg/kg 投与群の雄 6 例(死亡動物番号 4002、4003、4004、4006、4008、4011) と雌 10 例(死亡動物番号 4102、4103、4105、4106、4108、4109、4110、4111、瀕死期殺動物番号 4101、4112) にみられた。雄では、6 例中 2 例に異常症状はみられなかつたが体重減少し、投与 3 日に死亡した。残りの雄 4 例は死亡前に糞量の減少、流涎、自発運動の減少、呼吸数の減少あるいは尿道口周囲被毛の汚れを呈し、投与 4 (1 例)、5 (1 例) 及び 7 日 (2 例) に死亡した。なお、これら動物も死亡前に体重減少あるいは摂餌量の低値がみられた。

雌は流涎、自発運動の減少、呼吸数の減少、糞量の減少、尿道口周囲被毛の汚れ、口腔周囲被毛の汚れあるいは体温低下を呈し、交配前投与期間中の投与 4 (1 例)、5 (2 例)、7 (2 例) 及び 15 日 (1 例) に、交配期間中の投与 16 (1 例)、17 (1 例) 及び 21 日 (1 例) に、妊娠期間中の投与 33 日 (妊娠 9 日、1 例) に死亡/瀕死期殺した。なお、これら動物のうち投与 7 日までの死亡例 (5 例) は体重減少した。その後に死亡/瀕死期殺した 5 例は投与初期に体重減少、その後体重増加の抑制又は体重増加を示した後、再び体重減少した。また、死亡前に摂餌量の測定がある場合は摂餌量も減少した。その他、後肢の腫脹が 120 mg/kg 投与群の雌 1 例で投与 15 及び 16 日にみられたが、発現状況から被験物質投与との関連はないと判断した。

6.1.2 生存動物

雄では 120 mg/kg 投与群で投与 3 日以降、流涎が 6 例全例に投与期間中ほぼ毎日みられ、6 例中 2 例で投与初期に糞量の減少、自発運動の減少あるいは呼吸数の減少が一過性又は一時的にみられた。30 mg/kg 投与群では投与 18 日以降、流涎が 3 例に一過性又は一時的にみられた。8 mg/kg 投与群では異常はみられなかつた。

雌では 120 mg/kg 投与群で投与 3 日以降、流涎が 2 例全例に投与期間中ほぼ毎日みられ、1/2 例には呼吸数の減少が投与 5 及び 6 日にみられた。また、哺育行動の低下が授乳 2 日に 1 例 (動物番号 4107) みられた。8 及び 30 mg/kg 投与群では、異常はみられなかつた。対照群では、哺育行動の低下が授乳 1 日に 1 例 (動物番号 1111)、切歯の破損が投与 11~17 日に 1 例 (動物番号 1107) みられた。

6.2 体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)

雄では、120 mg/kg 投与群で投与 4 日に体重減少、その後体重増加の抑制がみられ、投与 4 日以降に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量も有意に低かつた。30 mg/kg 以下の投与群では対照群との間に有意差は認められなかつた。

雌では、120 mg/kg 投与群で投与 4 日に体重減少による有意な低値が認められ、その後増加抑制がみられ、交配前投与期間中の体重増加量も低かつた。妊娠期間中では

体重の重い3例が受胎し(1/3例は妊娠9日に死亡)、妊娠0日に有意な高値が認められたが、その後は体重増加の抑制がみられ、妊娠期間中の体重増加量は低かった。なお、授乳期間中は哺育行動の低下が1/2例にみられ、哺育児全例が死亡したため母動物を剖検したことにより、残りの生存母動物は1例のみとなった。30mg/kg以下の投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

6.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 3-1~3-4, Appendix 3-1~3-16)

雄では、120mg/kg投与群で摂餌量減少に伴い、投与4及び8日に有意な低値が認められた。30mg/kg以下の投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

雌では、120mg/kg投与群で摂餌量減少に伴い、投与4日に有意な低値が認められた。その後は対照群との間に有意差は認められなかった。30mg/kg投与群では投与1日に有意な低値が認められたが、投与開始前の一過性の低値であり、偶発性と判断した。8mg/kg投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

6.4 器官重量 (Table 4-1, 4-2, Appendix 4-1~4-12)

雄では、120mg/kg投与群で副腎及び肝臓の相対重量の有意な高値が認められた。30mg/kg投与群では肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。8mg/kg投与群ではいずれの器官重量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

授乳4日の母動物では、8及び30mg/kg投与群の肝臓及び副腎の絶対及び相対重量には対照群との間に有意差は認められなかった。120mg/kg投与群については、1例のみであり、統計解析は行わなかった。

6.5 剖検所見 (Table 5-1~5-5, Appendix 5-1~5-96)

6.5.1 雌雄の生存動物 (投与期間終了時)

120mg/kg投与群では、生存動物雄6例と雌1例のうち、前胃壁の肥厚が雄4例と雌1例に、前胃の穿孔が雄6例に、肝臓の白色巣が雄2例に、肺の白色巣が雄1例にみられた。

30mg/kg投与群では、前胃の白色巣が雌1例にみられた。

8mg/kg投与群では、異常はみられなかった。

その他、Table及びAppendixに示す所見がみられたが、いずれもその発現状況から偶発性変化と判断した。

6.5.2 雌の未分婉動物

未分婉動物は8及び30mg/kg投与群で各1例(動物番号2105、3106)みられたが、異常はなかった。

6.5.3 授乳期間中に全児が死亡した母動物

全児が死亡した母動物は対照群及び 120 mg/kg 投与群で各 1 例（動物番号 1111、4107）みられた。これらの母動物では乳腺の未発達がみられ、さらに、120 mg/kg 投与群では前胃壁の肥厚、胃と肝臓及び脾臓との癒着がみられた。

6.5.4 死亡及び瀕死期殺動物

死亡及び瀕死期殺動物は 120 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 10 例にみられた。

体外表	:	低栄養状態及び口腔周囲被毛の汚れが各雌 1 例に、尿道口周囲被毛の汚れが雄 1 例と雌 4 例にみられた。
腹腔内	:	腹水貯留が雌雄各 2 例にみられた。
回腸	:	腸重積が雄 1 例にみられた。
胃	:	前胃壁の肥厚が雄 3 例と雌 9 例に、前胃の穿孔が雄 1 例と雌 2 例に、腺胃の暗赤色巣が雄 4 例と雌 2 例に、胃と腹腔内諸臓器の癒着が雄 3 例と雌 6 例に、境界縁の暗赤色巣が雌 1 例にみられた。
胸腺	:	小型化が雌 3 例にみられた。
胸腔内	:	胸水貯留が雌 1 例にみられた。
脾臓	:	小型化が雌 1 例にみられた。

その他、Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況から偶発性変化と判断した。

6.6 病理組織学検査 (Table 6-1~6-6、Appendix 5-1~5-96)

被験物質投与の影響と考えられる変化が胃、副腎、肝臓、肺、脾臓及び胸腺にみられた。

6.6.1 雌雄の生存動物（投与期間終了時）

副腎	:	軽微な皮質細胞の肥大が 120 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例にみられた。
肝臓	:	中等度な皮膜炎が 120 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
肺	:	軽度な限局性炎症が 120 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
胃	:	前胃の軽度又は高度な潰瘍が 120 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 1 例に、前胃の軽微から中等度な扁平上皮過形成が 30 mg/kg 投与群の雌 1 例、120 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 1 例にみられた。

6.6.2 雌の未分娩動物

未分娩動物は 8 及び 30 mg/kg 投与群で各 1 例（動物番号 2105、3106）みられたが、異常はなかった。

6.6.3 授乳期間中に全児が死亡した母動物

全児が死亡した母動物は対照群及び 120 mg/kg 投与群で各 1 例（動物番号 1111、4107）みられた。

対照群の 1 例は肉眼的に乳腺の未発達がみられ、組織学的に軽度な乳汁分泌減少が観察されたが、偶発的変化と判断した。

120 mg/kg 投与群の 1 例は肉眼的な乳腺の未発達に加え、前胃壁の肥厚、胃と肝臓及び脾臓の癒着がみられ、組織学的に中等度な乳汁分泌減少、軽微な副腎皮質細胞の肥大、前胃の高度な潰瘍、穿孔部と肝臓、脾臓及び脾臓の癒着、前胃の軽度な扁平上皮過形成が観察された。

6.6.4 死亡及び瀕死期殺動物

死亡及び瀕死期殺動物は 120 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 10 例にみられた。

副腎	:	軽微な皮質細胞の肥大が雄 5 例と雌 7 例にみられた。
肝臓	:	軽微から中等度な皮膜炎が雄 1 例と雌 5 例、グリソン鞘の軽度な炎症が雌 2 例にみられた。
脾臓	:	軽度な白脾髄の萎縮が雌 1 例にみられた。
胃	:	前胃の軽微又は軽度な水腫が雄 4 例と雌 2 例に、腺胃の軽微から中等度なびらん又は潰瘍が雄 5 例と雌 4 例に、前胃の中等度又は高度な潰瘍が雄 4 例と雌 9 例に、前胃の軽微から中等度な扁平上皮過形成が雄 5 例と雌 10 例にみられた。
胸 腺	:	軽度な萎縮が雌 3 例にみられた。

その他、Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況及び病理組織学的性状から偶発性変化と判断した。

6.7 性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)

120 mg/kg 投与群では、交配前投与期間中に死亡/瀕死期殺動物が 5 例みられた。交配前投与期間中に生存していた 7 例では、1 例を除き発情休止期が連續し、発情期像発現回数に有意な低値と平均性周期日数に有意な延長が認められた。

30 mg/kg 以下の投与群では、性周期異常の動物はみられず、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

6.8 交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)

120 mg/kg 投与群では、交配開始時に雄 6 匹が生存し、同群の雌と交配したが、交尾成立前に 4 例が死亡/瀕死期殺となつたため、最終的に雄 6 例は同群の雌（3 例）又は無処置雌（3 例）と交配した。その結果、雌 1 例（動物番号 4110）は交配開始後 9 日に交尾し、交尾成立後 9 日（妊娠 9 日）に死亡したため、妊娠の成否は不明であったが、他の雌 2 例と無処置雌 3 例は交配開始後 1 回目の発情期に交尾し、妊娠したことから、受胎率及び授精率には対照群との間に有意差は認められなかつた。しかし、雄の交尾までに要した日数は交配開始後 4 日（同群の雌 2 例）、5 日（無処置雌 1 例）、6 日（無処置雌 1 例）、8 日（無処置雌 1 例）、及び 9 日（同群の雌 1 例）であり、有意に延長した。

30 mg/kg 以下の投与群では、交配開始後 4 日までに交尾が認められ、交尾率は 100% であった。交尾は認められたが雌不妊動物が 8 mg/kg 投与群で 1 例（動物番号：2105）及び 30 mg/kg 投与群で 1 例（動物番号：3106）みられたが、受胎率及び授精率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかつた。なお、雌不妊動物の発現については、用量との関連がないことから、偶發的変化と判断した。

6.9 分娩成績及び授乳状態 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)

ほとんどの妊娠動物が妊娠 22 日に正常に分娩し、妊娠期間及び出産率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかつた。30 mg/kg 以下の投与群では、出産児の生死数に異常はなく、黄体数、着床痕数、生存出生児数、着床率、死産児率及び出生率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかつた。しかし、120 mg/kg 投与群では、1/2 例（動物番号 4107）で着床率と出生率の低値（着床率 27.3%（黄体数 22 個、着床数 6 個）、出生率 66.7%（死産児数 0、生存出生児数 4））がみられ、黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率が低値であった。

授乳状態では、哺育行動の低下が対照群の 1 例（動物番号 1111）と 120 mg/kg 投与群で 1 例（動物番号 4107）にみられ、出生児全例が死亡した。

6.10 出生児の性比及び外表観察 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)

出生児の出生時及び生後 4 日の性比には対照群と 30 mg/kg 以下の投与群との間に有意差は認められなかつた。120 mg/kg 投与群における出生児の出生時及び生後 4 日の性比は対照群と大差なかつた。外表異常を有する出生児はみられなかつた。

6.11 出生児の生存率 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

哺育行動の低下による出生児全例の死亡が対照群の 1 例（動物番号 1111、出生児 14 例）にみられ、授乳期間中の死亡児は対照群、8 及び 30 mg/kg 投与群でそれぞれ 16、1 及び 0 例となつた。しかし、生後 4 日生存率には対照群と 30 mg/kg 以下の投与群との間に有意差は認められなかつた。なお、120 mg/kg 投与群における哺育行動の低下による出生児全例の死亡が 1 例（動物番号 4107、出生児 4 例）みられ、生後 4 日

R-1060

生存率は 50%に低下した。

6.12 出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と 30 mg/kg 以下の投与群との間に有意差は認められなかった。なお、120 mg/kg 投与群における出生時の雌雄体重は対照群とほぼ同等値であったが、生後 4 日の雌雄体重は低く、生後 0~4 日の間の体重増加量も対照群より低かった。

6.13 出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

いずれの出生児にも異常はなかった。

7. 考察

4-ビニルピリジンの 0 (対照群: 注射用水)、8、30 及び 120 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで (40~46 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。

7.1 反復投与毒性

120 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 10 例が投与期間中の投与 3 日から投与 33 日の間に死亡/瀕死期殺された。投与 3 日に死亡した雄 2 例を除き、死亡前に糞量の減少、流涎、自発運動の減少、呼吸数の減少、尿道口周囲被毛の汚れ、口腔周囲被毛の汚れあるいは体温低下を呈し、体重減少及びあるいは摂餌量の減少もみられた。剖検では前胃に壁の肥厚、穿孔、境界縁の暗赤色巣、腺胃の暗赤色巣、あるいは胃と腹腔内諸臓器の瘻着、さらに低栄養状態及び口腔周囲被毛の汚れ、尿道口周囲被毛の汚れ、腹水貯留、胸水貯留、回腸の重積、胸腺の小型化、あるいは脾臓の小型化がみられた。組織学的に前胃に潰瘍、水腫及び扁平上皮過形成などの傷害及び修復像、あるいは腺胃にびらん/潰瘍、さらに副腎皮質細胞の肥大、肝臓の皮膜炎、グリソン鞘の炎症、脾臓の白脾髄の萎縮、胸腺の萎縮が観察された。これらのことから、死因は被験物質の刺激性に起因する胃病変と判断した。なお、前述の低栄養状態及び口腔周囲被毛の汚れ、尿道口周囲被毛の汚れ、腹水貯留、胸水貯留、回腸の重積、胸腺の小型化、脾臓の小型化、組織学的な副腎皮質細胞の肥大、脾臓の白脾髄の萎縮、胸腺の萎縮は胃の変化に起因した一般状態の悪化に伴う二次的変化、肝臓の皮膜炎及びグリソン鞘の炎症は、胃の変化に起因した炎症の波及と考えられた。

生存動物では、一般状態で流涎が 120 mg/kg 投与群の雌雄で投与 3 日以降投与期間中ほぼ毎日、30 mg/kg 投与群の雄で投与 18 日以降少数例に一過性又は一時的にみられ、被験液の刺激性が示唆された。また、投与初期に糞量の減少、自発運動の減少あるいは呼吸数の減少が 120 mg/kg 投与群の雄で一過性又は一時的に、哺育行動の低下が 120 mg/kg 投与群の雌 1 例で授乳 2 日にみられ、体重及び摂餌量の減少を伴つてのことから、被験物質投与による全身状態の悪化に起因する二次的変化と考えられた。

体重では、120 mg/kg 投与群の雌雄で体重減少及び体重増加の抑制が認められた。

摂餌量では、120 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期に摂餌量の減少が認められた。

病理学検査では、120 mg/kg 投与群の雄で副腎の相対重量に高値が認められた。本変化は同群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成及び前胃の潰瘍が観察され、副腎皮質細胞の肥大がみられていることから、胃の病変に起因した一般状態の悪化に伴うストレス変化と考えられた。また、30 及び 120 mg/kg 投与群の雄に肝臓の相対重量の高値が認められたが、絶対重量に有意差はなく、組織学的に重量増加を示唆する異常がみられないことから、毒性学的意義はないと考えるが、予備試験でも肝臓重量の高値が認められ、被験物質投与の影響を完全に否定できない。剖検では 30 mg/kg 投与群の雌で

前胃の白色巣、120 mg/kg 投与群で前胃壁の肥厚、前胃の穿孔、肝臓及び肺の白色巣がみられ、組織学的に 30 mg/kg 投与群の雌と 120 mg/kg 投与群の雌雄に前胃の扁平上皮過形成、120 mg/kg 投与群の雌雄で前胃の潰瘍、同群の雄で肝臓の皮膜炎、肺の限局性炎症が観察された。これら変化のうち、胃の変化は被験物質の刺激性変化、肝臓及び肺の変化はいずれも前胃に穿孔性潰瘍のみられた動物にみられていることから、胃の穿孔による炎症の二次的変化と考えられた。

7.2 生殖発生毒性

30 mg/kg 以下の投与群では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、30 mg/kg は雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと判断した。出生児の出生時の外表観察、出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに性比、生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与の影響は認められなかった。

120 mg/kg 投与群では、雌 1/7 例（動物番号 4110）を除き交配前投与期間中に発情休止期が連続したが、生存していた雄は全例交尾したもの、生存していた雌 7 例中 4 例は交尾成立前に死亡し、交尾が成立したのは 3 例であった。交尾が成立した雌 1/3 例（動物番号 4110）は交尾成立後 9 日（妊娠 9 日）に死亡したため、妊娠の成否は不明であったが、他の雌 2/3 例と無処置雌 3 例は 1 回目の発情期に交尾し、妊娠したことから雌雄の受胎能及び授精能に被験物質の影響はないと考えられた。妊娠した雌 2/2 例は正常に分娩したが、1/2 例（動物番号 4107）に黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率の低値がみられた。

授乳状態では、哺育行動の低下が 1/2 例（動物番号 4107）にみられ、出生児全例が死亡した。この母動物は肉眼的な乳腺の未発達に加え、前胃壁の肥厚、胃と肝臓及び脾臓の癒着がみられ、組織学的に中等度な乳汁分泌減少、軽微な副腎皮質細胞の肥大、前胃の高度な潰瘍、穿孔部と肝臓、脾臓及び脾臓の癒着、前胃の軽度な扁平上皮過形成が観察された。上記の雌 6/7 例の発情休止期の継続、母動物 1/2 例の黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率の低値と哺育行動の低下は、前胃の高度な潰瘍、穿孔部と肝臓、脾臓及び脾臓の癒着、前胃の軽度な扁平上皮過形成が観察されていることから、被験物質投与による胃病変に起因する全身状態の悪化で惹起されたと考えられた。残りの母動物 1/2 例の出生児の性比、外表観察及び授乳 4 日剖検に被験物質投与の影響は認められなかつたが、生後 4 日生存率及び体重は低値であった。

これらの結果から、本試験条件下で 4-ビニルピリジンを反復経口投与することにより、雌雄の 30 mg/kg 以上で口腔（流涎）及び胃に被験物質の刺激性に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性

R-1060

に対する無影響量及び無毒性量は雌雄で 8 mg/kg と判断した。

また、雌親動物の 120 mg/kg で性周期異常、1/2 例に黄体数の高値、着床数、着床率、生存出生児数及び出生率の低値、哺育行動の低下がみられた。出生児は 120 mg/kg で生後 4 日生存率及び体重が低値を示した。したがって、本被験物質の生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は雄で 120 mg/kg、雌で 30 mg/kg、児動物で 30 mg/kg と判断した。

8. 文献

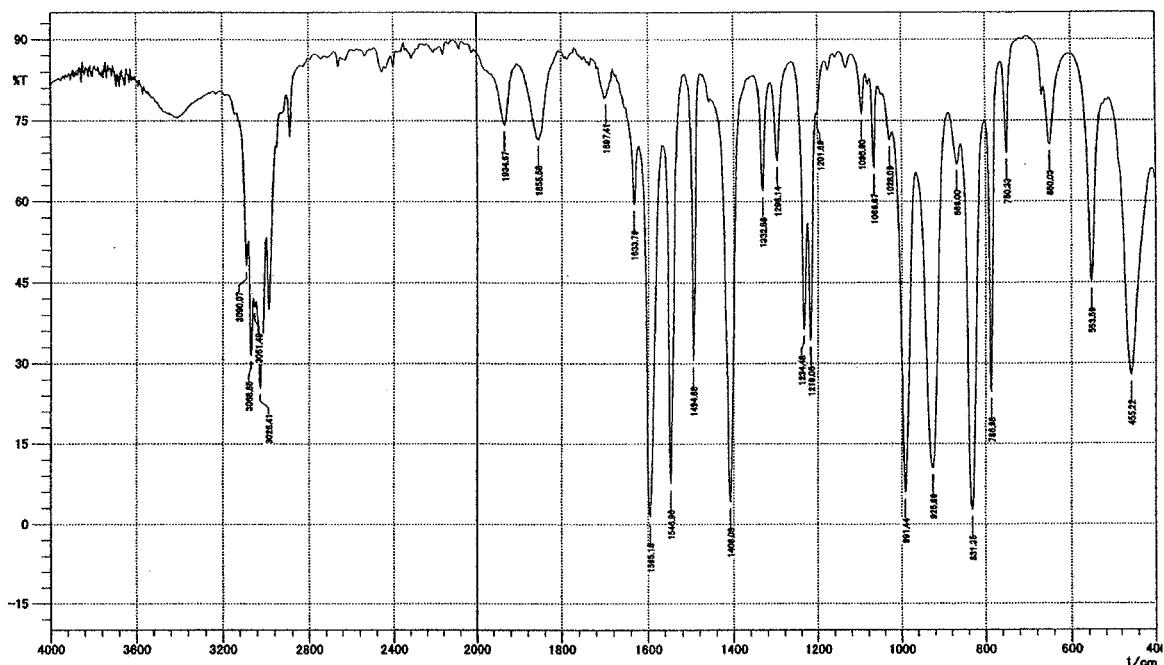
- 1) [REDACTED] : 4-ビニルピリジンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験
(株式会社化学物質安全性研究所、試験番号 : SR06111、2007 年)
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価—計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

特性試験成績書
(4-ビニルピリジン)

試験番号 : A-2271
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
被験物質 : 4-ビニルピリジン (ロット番号: CXSXC)
測定日 : 2010年5月10日

試験項目 : 被験物質の特性

結果 : 赤外吸収スペクトルを以下に示す。



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20年7月4日最終改正)

試験責任者 : [REDACTED] 2010年6月2日

試験成績書
(4-ビニルピリジン)

ステージ : 投与期間終了後

測定日 : 2010年9月29日
2010年5月10日 [参照スペクトル (A-2271)]

被験物質 : 4-ビニルピリジン (ロット番号; CXSXC)

試験項目 : 赤外吸収スペクトルの確認 (ATR法) 液膜 録入2010/11/13 6/13 AM 11

判定基準 : 参照スペクトル (A-2271) と同一波数のところに同様な強度の吸収が得られること。

結果 : 参照スペクトルと同一波数のところに同様な強度の吸収が得られた。なお、赤外吸収スペクトルは次のページに示す。

判定 : 適

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20年7月4日最終改正)

[REDACTED]
化学分析責任者
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

2010 年 10 月 6 日

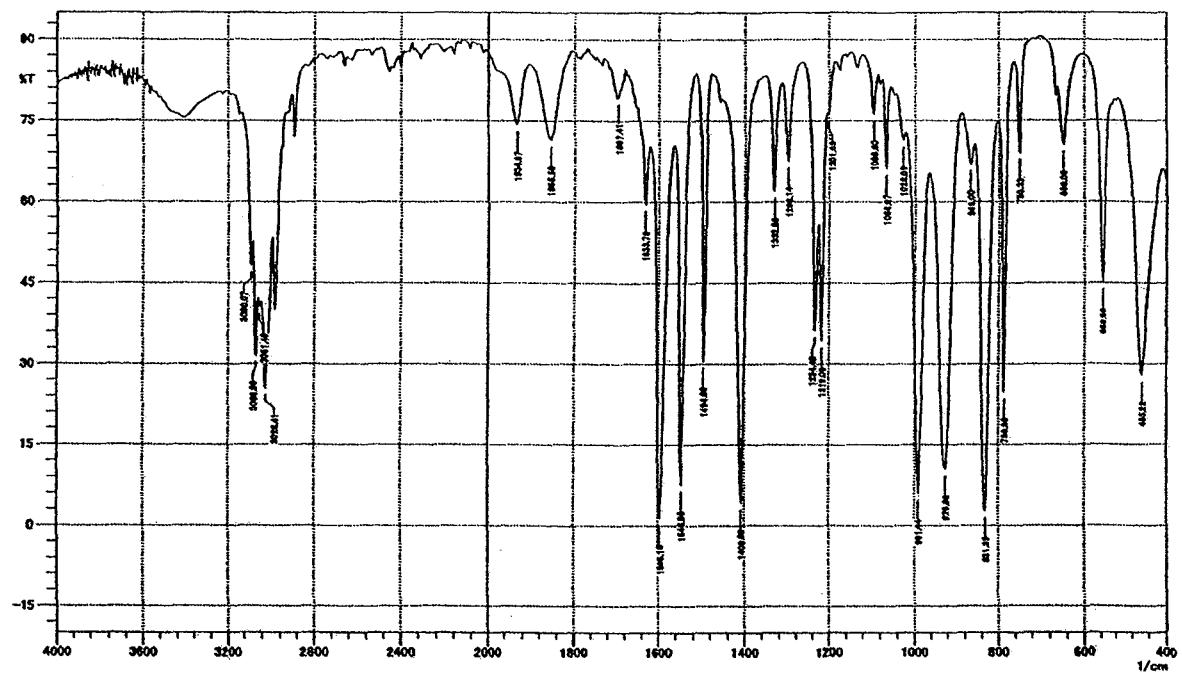
R-1060

添付資料 2 (2/2)

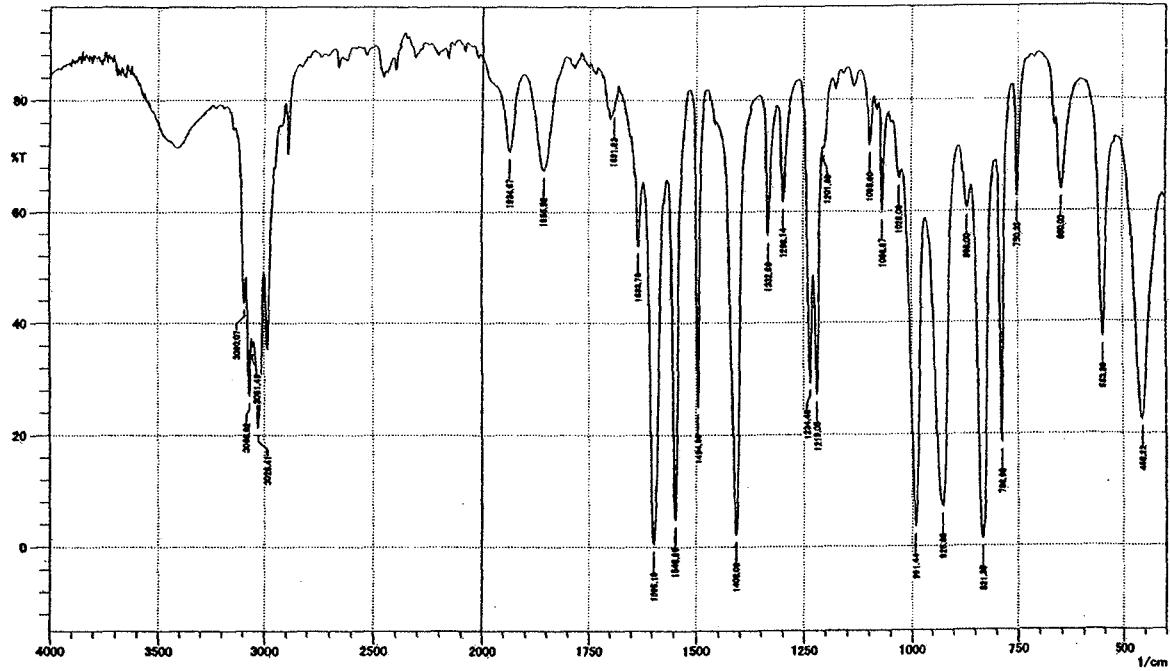
試験番号 R-1060 (1/2)

結果

： 赤外吸収スペクトル



[参照スペクトル (A-2271)]



(投与期間終了後)

試験番号 : A-2305

試験成績書
(被験液中 4-ビニルピリジンの安定性)

被験物質 : 4-ビニルピリジン (ロット番号 ; CXSXC)
形態 (媒体) : 溶液 (注射用水)
評価基準
安定性 : 残存率 [調製直後 (100) の測定濃度の平均値に対する保存後の測定濃度の平均値の割合] が $100 \pm 10\%$ 以内。

結果 :

調製濃度 (mg/mL)	測定濃度 (mg/mL)		
	調製直後	冷所 10 日間+ 室温 24 時間	保存後
0.500	0.500	0.503	
	0.497	0.503	
	0.497	0.495	
平均値	0.498	0.500	
残存率 (%)	100	100.4	
20.0	20.4	19.9	
	20.0	20.1	
	20.0	20.0	
平均値	20.1	20.0	
残存率 (%)	100	99.5	

判定 : 被験液中の 4-ビニルピリジンは、褐色ガラス瓶中で
冷所 (冷蔵庫内) 10 日間+室温 24 時間安定であった。

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 20 年 7 月 4 日最終改正)

[REDACTED]
試験責任者
株式会社ボソリサーチセンター 生化学部

2010 年 6 月 17 日

R-1060
添付資料 4

試験番号 : R-1060

試験成績書
(被験液中 4-ビニルピリジンの濃度)

ステージ : 投与 1 週
分析日 : 2010 年 7 月 29 日

測定試料

被験物質 : 4-ビニルピリジン
(ロット番号 ; CXSXC)
形態 (媒体) : 溶液 (注射用水)
調製日 : 2010 年 7 月 28 日

評価基準

濃度許容範囲 : 表示値に対する割合 ; $100.0 \pm 10.0\%$

結果 :

表示値 (mg/mL)	測定濃度 (mg/mL)	表示値に 対する割合 (%)
0.8	0.776	97.0
3	2.98	99.3
12	12.2	101.7

判定 : 適

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 20 年 7 月 4 日最終改正)

[REDACTED]
化学分析責任者
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

2010 年 8 月 3 日

R-1060
添付資料 5

試験番号 : R-1060

試験成績書
(被験液中 4-ビニルピリジンの濃度)

ステージ : 投与 6 週
分析日 : 2010 年 9 月 2 日

測定試料

被験物質 : 4-ビニルピリジン
(ロット番号 ; CXSXC)
形態 (媒体) : 溶液 (注射用水)
調製日 : 2010 年 9 月 1 日

評価基準

濃度許容範囲 : 表示値に対する割合 ; $100.0 \pm 10.0\%$

結果 :

表示値 (mg/mL)	測定濃度 (mg/mL)	表示値に 対する割合 (%)
0.8	0.777	97.1
3	2.98	99.3
12	12.1	100.8

判定 : 適

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 20 年 7 月 4 日最終改正)

[REDACTED]
化学分析責任者
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

2010 年 10 月 6 日

4-ビニルピリジンのラットを用いた14日間
反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）における所見

試験番号：C-R145

被験物質	媒体 ^{a)}	4-ビニルピリジン		
投与量 (mg/kg)	0	30	60	120
投与容量 (mL/kg)	5	5	5	5
使用動物数 (♂/♀)	5/5	5/5	5/5	5/5
死亡動物数 (♂/♀)	0/0	0/0	0/0	0/0
一般状態	--	--	--	--
体重	--	--	--	--
摂餌量	--	--	--	7day : ♀↓
血液学検査	--	--	--	Retic : ♂↑↑ ♀↑ WBC : ♂↑ ♀高値傾向
血液化学検査	--	AST : ♂↓	--	AST : ♂↓↓ TP : ♀↓↓
器官重量 (絶対重量)	--	--	--	肝臓 : ♀↑↑ 副腎 : ♀↑↑
器官重量 (相対重量)	--	--	--	肝臓 : ♀↑↑ 副腎 : ♀↑↑
剖検			前胃： 壁肥厚 (♂3♀4) 腺胃： 暗赤色巣(♀1)	前胃： 壁肥厚 (♂5♀5), 周辺組織との癒着(♀3) 腺胃： 白色巣 (♂1), 暗赤色巣(♀1)

a) : ポリエチレングリコール 400

-- : 著変なし

↑又は↓ ; p<0.05, ↑↑又は↓↓ ; p<0.01, (対照群との間に有意差あり)

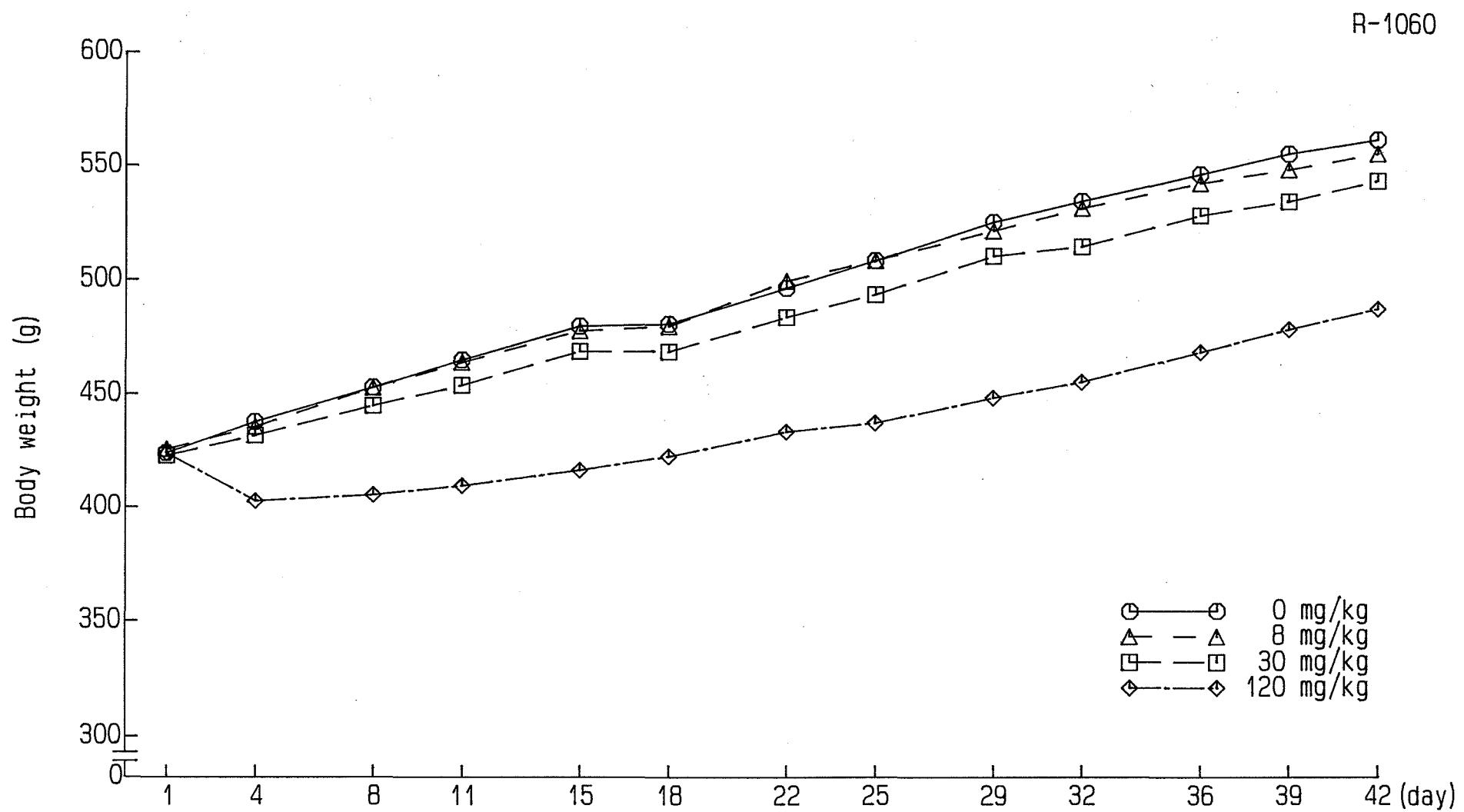


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine
Body weight of male rats

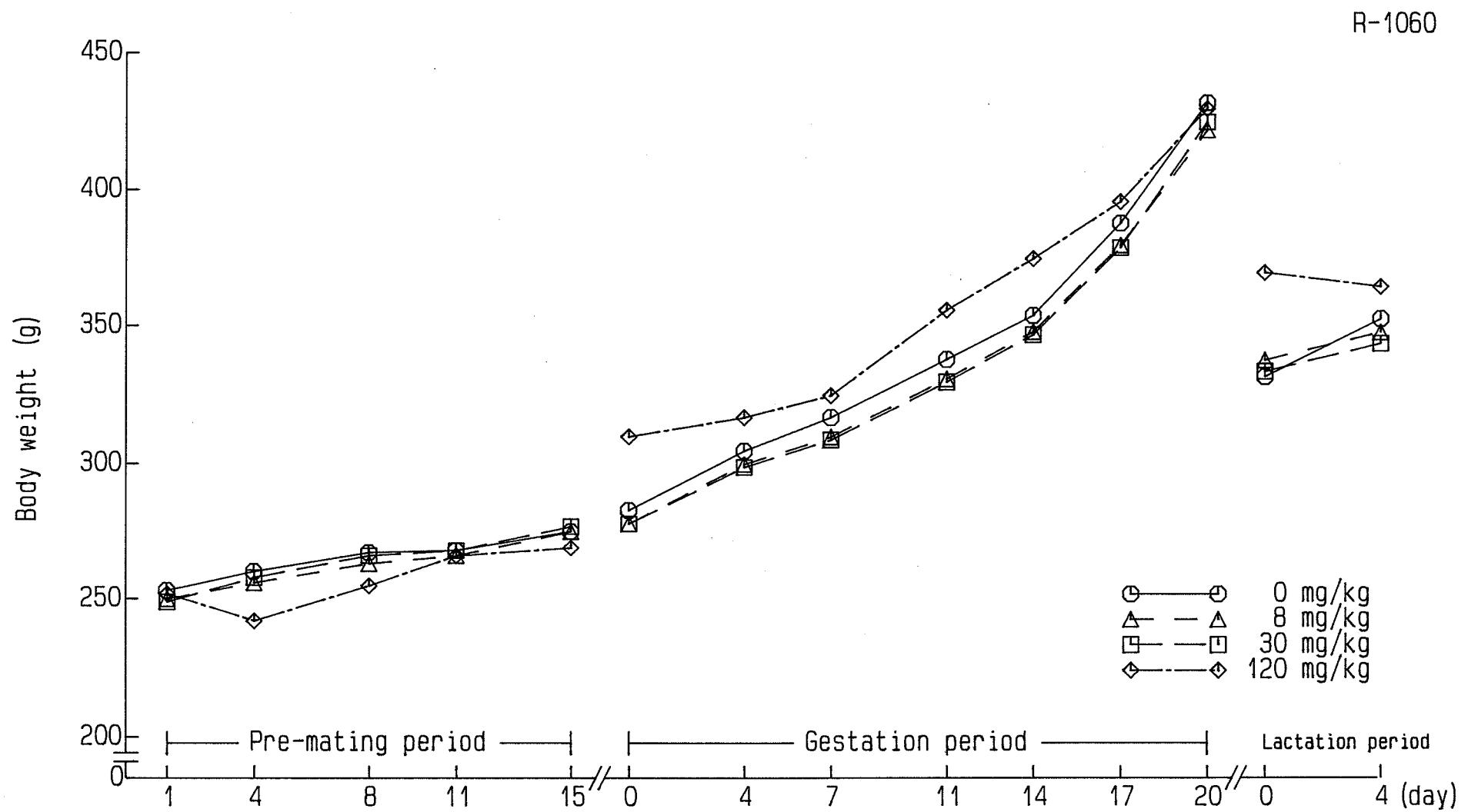


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Body weight of female rats

R-1060

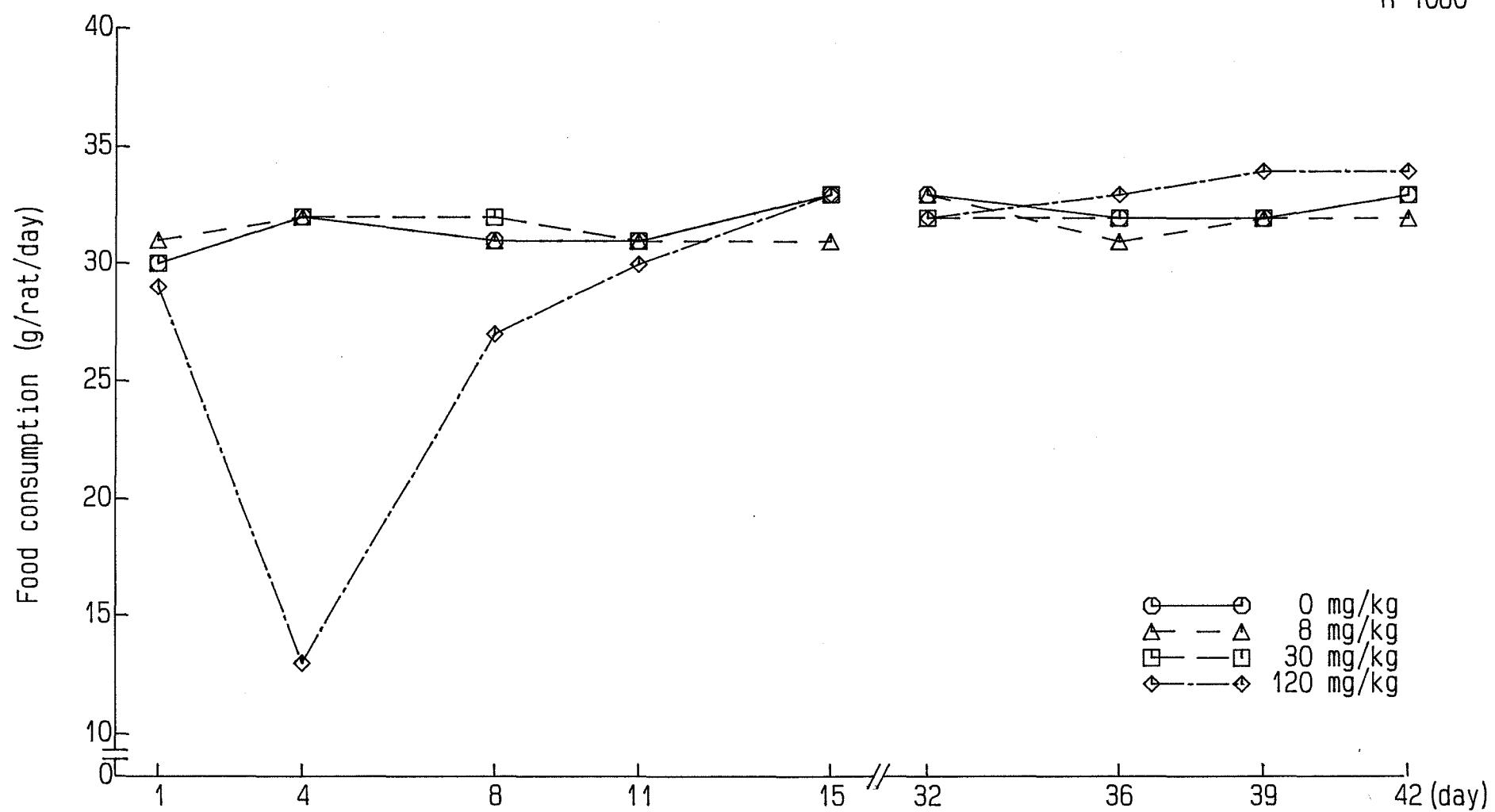


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Food consumption of male rats

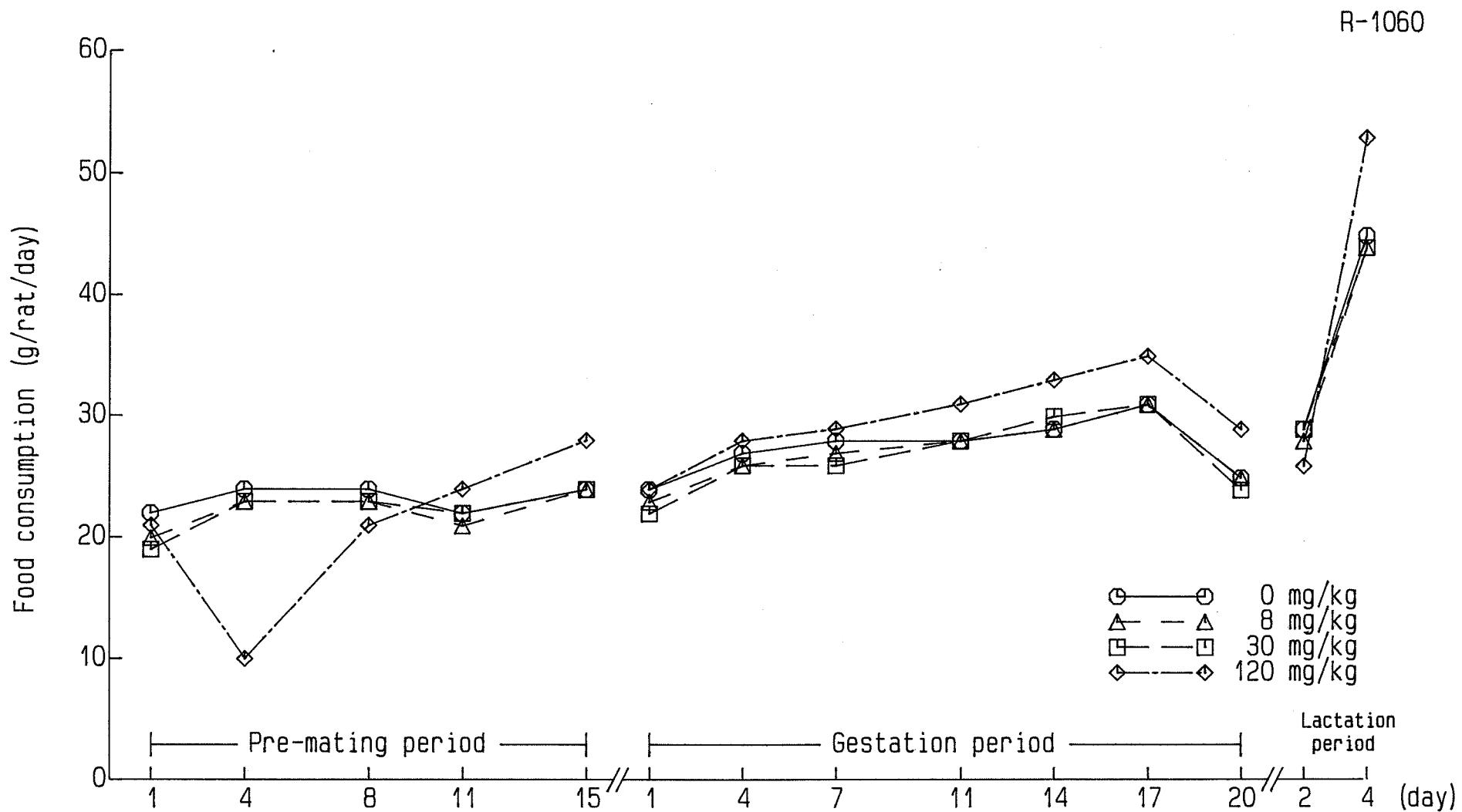


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Food consumption of female rats

Table 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Clinical signs in male rats

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration																					
		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
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
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	0	0
8	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
8	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
30	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
30	No. of animals with abnormal findings	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
30	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
120	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
120	No. of animals with abnormal findings	6	6	6	6	4	5	5	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	0
120	Salivation	6	6	6	6	4	5	5	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0

a): Day of necropsy

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Table 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Clinical signs in female rats during the mating period

Dose mg/kg	Signs	Day of administration							
		16	17	18	19	20	21	22	23
0	No. of animals	10	9	3	0				
	No. of animals with abnormal findings	1	1	0					
	Fracture, incisors	1	1	0					
8	No. of animals	12	7	3	0				
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0					
30	No. of animals	10	6	2	0				
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0					
120	No. of animals	6	5	4	2	2	2	1	1
	No. of animals with abnormal findings	6	5	4	2	2	2	1	1
	Salivation	5	5	4	2	2	1	1	1
	Decrease, spontaneous movement	1	2	1	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	1	0	0	0	0	0	0
	Soiled fur, around the urethral opening	1	1	0	0	0	0	0	0
	Swelling, hind limb	1	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled fur, Perioral	1	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	1	1	0	0	0	0	0	0
	Dead/Sacrificed	1	1	0	0	0	1	0	0

Table 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)	
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	4	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
8	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	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
30	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5	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
120	No. of dams	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0
	No. of dams with abnormal findings	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Salivation	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Gestation day

Table 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4	5a)
0	No. of dams	12	12	12	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	1	0	0	0	0
	Decrease in nursing behavior	0	1	0	0	0	0
8	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
30	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
120	No. of dams	2	2	2	1	1	1
	No. of dams with abnormal findings	1	2	2	1	0	0
	Salivation	1	2	2	1	0	0
	Decrease in nursing behavior	0	0	1	0	0	0

a): Lactation day

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Body weight of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	424	438	453	465	480	481	497	509	526	535	547	556	562
	S.D.	19	21	20	23	25	25	27	32	31	32	35	35	20
8	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	426	436	453	464	478	480	500	509	522	532	543	549	556
	S.D.	20	23	27	29	32	31	36	37	39	41	39	41	25
30	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	423	432	445	454	469	469	484	494	511	515	529	535	544
	S.D.	18	19	21	22	23	23	26	25	28	27	27	26	14
120	No.	12	9 ^{b)}	6 ^{c)}	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	424	403**	406**	410**	417**	423**	434**	438**	449**	456**	469**	479**	488**
	S.D.	18	29D	19D	17D	18D	16D	22D	29D	31D	32D	34D	31D	30D

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

b): Two animals(Animal number 4004 and 4008) died on day 3 of administration, and one animal(Animal number 4002) died on day 4 of administration.

c): One animal(Animal number 4006) died on day 5 of administration, and two animals(Animal number 4003 and 4011) died on day 7 of administration.

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

D: Dunnett's test

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	253	260	267	268	275
	S.D.	12	12	13	15	17
8	No.	12	12	12	12	12
	Mean	250	256	263	266	275
	S.D.	12	12	14	17	18
30	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	258	266	268	277
	S.D.	8	9	9	12	13
120	No.	12	12	7 ^{a)}	7	7
	Mean	252	242**	255	266	269
	S.D.	12	16D	26	32	37

Unit: g

No.: No. of animals

a): One animal(Animal number 4108) died on day 4 of administration, and two animals(Animal number 4105 and 4106) died on day 5 of administration, and two animals(Animal number 4103 and 4111) died on day 7 of administration.

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

D: Dunnett's test

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	283	305	317	338	354	388	432
	S.D.	17	20	20	22	21	23	28
8	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	278	300	310	331	348	380	422
	S.D.	13	12	11	16	16	21	23
30	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	278	299	309	330	347	379	425
	S.D.	11	14	15	17	18	18	19
120	No.	3	3	3	2 ^{b)}	2	2	2
	Mean	310*	317	325	356	375	396	430
	S.D.	27D	33	32	33	33	21	1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

b): One dam(Animal number 4110) died on day 33 of administration.

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

D: Dunnett's test

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		
	0	4a)	Gain 0-4
0	No.	12	11 ^{b)}
	Mean	332	353
	S.D.	28	22
8	No.	11	11
	Mean	338	348
	S.D.	20	21
30	No.	11	11
	Mean	334	344
	S.D.	22	21
120	No.	2	1 ^{c)}
	Mean	370	365
	S.D.	29	16

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam(Animal number 1111) was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): One dam(Animal number 4107) was necropsied on lactation day 3 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	32	31	31	33	32	32	33
	S.D.	3	4	3	3	3	3	3	4
8	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	31	32	31	31	31	31	32	32
	S.D.	2	3	2	3	3	2	2	3
30	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	32	32	31	33	32	32	33
	S.D.	2	3	3	3	3	3	2	3
120	No.	12	9 ^{b)}	6 ^{c)}	6	6	6	6	6
	Mean	29	13**	27*	30	33	32	33	34
	S.D.	2	13DT	3D	5	3	4	5	5

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

b): Two animals(Animal number 4004 and 4008) died on day 3 of administration, and one animal(Animal number 4002) died on day 4 of administration.

c): One animal(Animal number 4006) died on day 5 of administration, and two animals(Animal number 4003 and 4011) died on day 7 of administration.

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

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	22	24	24	24
	S.D.	2	3	2	4
8	No.	12	12	12	12
	Mean	20	23	23	24
	S.D.	3	2	2	3
30	No.	12	12	12	12
	Mean	19*	23	23	24
	S.D.	3D	2	3	3
120	No.	12	12	7 ^{a)}	7
	Mean	21	10**	21	24
	S.D.	2	7DT	5	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): One animal(Animal number 4108) died on day 4 of administration, and two animals(Animal number 4105 and 4106) died on day 5 of administration, and two animals(Animal number 4103 and 4111) died on day 7 of administration.

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

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	24	27	28	28	29	31
	S.D.	2	2	3	4	3	2
8	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	23	26	27	28	29	31
	S.D.	2	2	3	4	4	3
30	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	22	26	26	28	30	31
	S.D.	4	2	2	3	3	2
120	No.	3	3	3	2 ^{b)}	2	2
	Mean	24	28	29	31	33	35
	S.D.	4	6	2	5	4	6

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

b): One dam(Animal number 4110) died on day 33 of administration.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No. 11 ^{b)} Mean 29 S.D. 5	11 45 8
8	No. 11 Mean 28 S.D. 7	11 44 6
30	No. 11 Mean 29 S.D. 11	11 44 5
120	No. 2 Mean 26 S.D. 9	1 ^{c)} 53

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam(Animal number 1111) was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): One dam(Animal number 4107) was necropsied on lactation day 3 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Organ weight of male rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Liver (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testes (R+L) g(g/100g BW)	Epididymides (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12	12
		Mean	564	19.68	66	3.47
		S.D.	36	2.48	10	0.15
	8	No.	12	12	12	12
		Mean	561	19.87	62	3.34
		S.D.	42	2.30	9	0.70
	30	No.	12	12	12	12
		Mean	547	20.60	60	3.51
		S.D.	28	1.62	8	0.32
	120	No.	6	5 ^{a)}	6	6
		Mean	494**	19.47	90	3.23
		S.D.	31D	1.88	26	0.53
Relative	0	No.	12	12	12	12
		Mean	3.48	12	0.62	232
		S.D.	0.30	2	0.05	17
	8	No.	12	12	12	12
		Mean	3.54	11	0.60	223
		S.D.	0.25	2	0.13	39
	30	No.	12	12	12	12
		Mean	3.76*	11	0.64	243
		S.D.	0.22D	2	0.06	20
	120	No.	5 ^{a)}	6	6	6
		Mean	3.91**	18*	0.65	246
		S.D.	0.19D	6DT	0.09	31

a): Measured, except for the site of adhesion data was excluded from statistical analysis.

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

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine
Organ weight of female rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	11	11
		Mean	359	86
		S.D.	18	17
	8	No.	11	11
		Mean	357	81
		S.D.	21	10
	30	No.	11	11
		Mean	362	80
		S.D.	27	13
	120	No.	1	1
		Mean	373	123
		S.D.		
Relative	0	No.	11	11
		Mean	4.44	24
		S.D.	0.27	4
	8	No.	11	11
		Mean	4.47	23
		S.D.	0.46	3
	30	No.	11	11
		Mean	4.70	22
		S.D.	0.37	3
	120	No.	1	1
		Mean	6.04	33
		S.D.		

No significant difference in any treated groups from control group

Table 5-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Gross pathological findings (End of administration period : D42)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 8 12	M 30 12	M 120 6
Epididymis					
Nodule		0	0	1	0
Focus,white		1	1	0	0
Liver					
Focus,white		0	0	0	2
Hepatodiaphragmatic nodule		0	1	0	0
Lung(bronchus)					
Focus,white		0	0	0	1
Stomach					
Thickening,wall,forestomach		0	0	0	4
Perforation,forestomach		0	0	0	6

M : Male

Table 5-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Gross pathological findings (End of administration period : L4)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 8 11	F 30 11	F 120 1
Stomach					
Thickening,wall,forestomach		0	0	0	1
Focus,white,forestomach		0	0	1	0

F : Female

Table 5-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 8 1	F 30 1
All tissues Not remarkable		1	1

F : Female

Table 5-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Gross pathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 1	F 120 1
Mammary gland Undevelopment		1	1
Stomach Thickening, wall, forestomach Adhesion		0 0	1 1

F : Female

Table 5-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Gross pathological findings (Found dead and Moribund sacrifice)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 120 6	F 120 10
General descriptions			
Undernourishment		0	1
Smudge, perioral		0	1
Smudge, around urethral openings		1	4
Abdominal cavity			
Excess fluid		2	2
Hindlimb		0	1
Swelling		1	0
Intestine, ileum		0	1
Intussusception		0	1
Kidney			
Focus, dark red		0	1
Stomach			
Thickening, wall, forestomach		3	9
Perforation, forestomach		1	2
Focus, dark red, glandular stomach		4	2
Adhesion		3	6
Focus, dark red, limiting ridge		0	1
Thymus			
Small		0	3
Thoracic cavity			
Excess fluid		0	1
Spleen			
Small		0	1

M : Male, F : Female

Table 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Histopathological findings (End of administration period : D42)

Organs	Sex: Findings	Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 8 12	M 30 12	M 120 6
Adrenal						
Number examined		12	12	12		6
Not remarkable		12	12	11		4
Vacuolation,cortical cell	minimal	0	0	1		0
Hypertrophy,cortical cell	minimal	0	0	0		2
Epididymis						
Number examined		12	1	1		6
Not remarkable		11	0	0		5
Granuloma,spermatic	mild	1	1	1		0
moderate	0	0	0	0		0
Cell debris,lumen	minimal	0	0	0		1
Liver						
Number examined		12	12	12		6
Not remarkable		9	10	10		2
Hepatodiaphragmatic nodule	mild	0	1	0		0
Necrosis,focal	minimal	1	0	0		0
Granuloma	moderate	0	0	0		1
Microgranuloma	minimal	2	1	2		2
Capsulitis	moderate	2	1	2		2
Lung(bronchus)						
Number examined		0	0	0		1
Inflammation,focal	mild	0	0	0		1
Prostate						
Number examined		12	0	0		6
Not remarkable		6	0	0		5
Cell infiltration,lymphocytic	minimal	5	0	0		1
Cell infiltration,inflammatory	minimal	1	0	0		0
Seminal vesicle						
Number examined		12	0	0		6
Not remarkable		12	0	0		6
Stomach						
Number examined		12	12	12		6
Not remarkable		12	12	12		0
Ulcer,forestomach	severe	0	0	0		6
Hyperplasia,squamous,forestomach	mild	0	0	0		5
moderate	0	0	0	0		3
Testis						
Number examined		12	0	0		6
Not remarkable		11	0	0		5
Atrophy,seminiferous tubular	minimal	1	0	0		1
	mild	0	0	0		0

M : Male

Table 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Histopathological findings (End of administration period : L4)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 8 11	F 30 11	F 120 1
Adrenal					
Number examined		11	11	11	1
Not remarkable		11	11	11	0
Hypertrophy,cortical cell minimal		0	0	0	1
0		0	0	0	1
Liver					
Number examined		11	11	11	1
Not remarkable		9	11	9	1
Hematopoiesis,extramedullary minimal		2	0	2	0
2		0	0	2	0
Ovary					
Number examined		11	0	0	1
Not remarkable		10	0	0	1
Cyst minimal		1	0	0	0
1		0	0	0	0
Stomach					
Number examined		11	11	11	1
Not remarkable		11	11	10	0
Ulcer,forestomach mild		0	0	0	1
0		0	0	0	1
Hyperplasia,squamous,forestomach minimal mild		0	0	1	0
0		0	0	0	1
Uterus					
Number examined		11	0	0	1
Not remarkable		11	0	0	1
Vagina					
Number examined		11	0	0	1
Not remarkable		11	0	0	1

F : Female

Table 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 8 1	F 30 1
Adrenal			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Liver			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Ovary			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Stomach			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Uterus			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Vagina			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1

F : Female

Table 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Histopathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 1	F 120 1
Adrenal			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	0
Hypertrophy, cortical cell minimal		0	1
0		0	1
Liver			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Mammary gland			
Number examined		1	1
Decreased, lactation mild		1	0
moderate		1	1
Ovary			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Stomach			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	0
Ulcer, forestomach severe		0	1
Hyperplasia, squamous, forestomach mild		0	1
Uterus			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1
Vagina			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	1

F : Female

Table 6-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
Histopathological findings (Found dead and Moribund sacrifice)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 120 6	F 120 10
Adrenal			
Number examined		6	10
Not remarkable		1	3
Hypertrophy,cortical cell minimal		5	7
5			7
Epididymis			
Number examined		6	-
Not remarkable		5	-
Granuloma,spermatic mild		1	-
1			-
Hindlimb			
Number examined		0	1
Inflammation moderate		0	1
0			1
Intestine,ileum			
Number examined		1	0
Not remarkable		1	0
Kidney			
Number examined		0	1
Not remarkable		0	1
Liver			
Number examined		6	10
Not remarkable		4	5
Necrosis,focal mild		1	0
1			5
Capsulitis minimal		1	3
mild		0	2
moderate		0	0
Inflammation,Glisson's sheath mild		0	2
0			2
Ovary			
Number examined		-	10
Not remarkable		-	10
Prostate			
Number examined		6	-
Not remarkable		5	-
Cell infiltration,lymphocytic minimal		1	-
1			-
Seminal vesicle			
Number examined		6	-
Not remarkable		6	-
Spleen			
Number examined		0	1
Atrophy,white pulp mild		0	1
0			1
Stomach			
Number examined		6	10
Edema,forestomach minimal		4	2
2			1
mild			1

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 6-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine
 Histopathological findings (Found dead and Moribund sacrifice)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 120 6	F 120 10
Stomach (continued)			
Erosion/ulcer,glandular stomach		5	4
minimal		0	2
mild		4	0
moderate		1	2
Ulcer,forestomach		4	9
moderate		1	1
severe		3	8
Hyperplasia,squamous,forestomach		5	10
minimal		2	2
mild		3	4
moderate		0	4
Testis			
Number examined		6	-
Not remarkable		6	-
Thymus			
Number examined		0	3
Atrophy		0	3
mild		0	3
Uterus			
Number examined		-	10
Not remarkable		-	10
Vagina			
Number examined		-	10
Not remarkable		-	10

M : Male, F : Female
 - : Not applicable

Table 7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus						Mean duration of cycles Mean+S.D.
		0	1	2	3	4	Mean+S.D.	
0	12	0	0	0	3	9	3.8±0.5	4.1±0.2
8	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.1±0.2
30	12	0	0	1	7	4	3.3±0.6	4.3±0.4
120	7	0	3	3	1	0	1.7±0.8**D	8.5±4.7*DT

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

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female		
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)
0	12	2.8±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.8±1.0	12/12(100.0)
8	12	2.8±0.8	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.8±0.8	12/12(100.0)
30	12	2.5±1.0	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.5±1.0	12/12(100.0)
120	6	6.0±2.1**D	6/ 6(100.0)	5/ 6(83.3)	3	5.7±2.9**D	3/ 3(100.0)
							2/ 2(100.0)d)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males) × 100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) × 100

d): One animal(Animal number 4110) died on day 33 of administration (Died on gestation day 9).

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

D: Dunnett's test

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	22.0 0.4	197	192	97.4 3.3	2 (1.1)	170	88.7 16.1
	Mean					16.4	16.0		(2.5)	14.2	
	S.D.					1.8	1.9			2.9	
8	Total	11	11	100.0	22.0 0.0	167	166	99.2 2.5	0 (0.0)	153	92.2 5.3
	Mean					15.2	15.1		(0.0)	13.9	
	S.D.					1.9	2.1			2.1	
30	Total	11	11	100.0	22.0 0.0	172	163	95.2 12.3	5 (3.3)	151	92.9 5.8
	Mean					15.6	14.8		(5.6)	13.7	
	S.D.					1.5	2.1			1.8	
120	Total	2	2	100.0	22.0 0.0	38	22	63.7 51.4	0 (0.0)	19	80.3 19.2
	Mean					19.0	11.0		(0.0)	9.5	
	S.D.					4.2	7.1			7.8	

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females) × 100

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

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

No significant difference in any treated groups from control group

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	12e)	Total	82	88	76	78	0.49	0 (0.0)
		Mean	6.8	7.3	6.9	7.1	0.11	(0.0)
		S.D.	2.4	1.9	2.4	2.0		
8	11	Total	67	86	66	86	0.43	0 (0.0)
		Mean	6.1	7.8	6.0	7.8	0.14	(0.0)
		S.D.	2.2	2.2	2.2	2.2		
30	11	Total	82	69	82	69	0.55	0 (0.0)
		Mean	7.5	6.3	7.5	6.3	0.15	(0.0)
		S.D.	1.9	2.2	1.9	2.2		
120	2f)	Total	9	10	7	8	0.47	0 (0.0)
		Mean	4.5	5.0	7.0	8.0	0.00	(0.0)
		S.D.	3.5	4.2	0.0	0.0		

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

e): One dam(Animal number 1111) was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

f): One dam(Animal number 4107) was necropsied on lactation day 3 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12 ^{b)}	170	154
	Mean		14.2	12.8
	S.D.		2.9	5.1
8	Total	11	153	152
	Mean		13.9	13.8
	S.D.		2.1	2.2
30	Total	11	151	151
	Mean		13.7	13.7
	S.D.		1.8	1.8
120	Total	2 ^{c)}	19	15
	Mean		9.5	7.5
	S.D.		7.8	10.6

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

b): One dam(Animal number 1111) was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): One dam(Animal number 4107) was necropsied on lactation day 3 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	12	11 ^{b)}	11	12	11 ^{b)}
	Mean	6.5	10.1	3.5	6.2	9.8
	S.D.	0.6	1.4	1.0	0.6	1.6
8	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.6	10.2	3.5	6.4	9.9
	S.D.	0.4	0.5	0.5	0.3	0.7
30	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.7	9.8	3.1	6.3	9.3
	S.D.	0.4	1.0	0.9	0.2	0.8
120	No.	2	1 ^{b)}	1	2	1 ^{b)}
	Mean	7.1	8.6	2.1	6.7	8.9
	S.D.	0.8		0.4		2.5

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): One dam(Animal number 1111) was necropsied on lactation day 2 because all pups died, and one dam(Animal number 4107) was necropsied on lactation day 3 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	8	30	120
Male					
No. of pups examined		76	66	82	7
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		78	86	69	8
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

-: No abnormality

Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormality

Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormality

Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	-	-	
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	-	
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

-: No abnormality

B: Salivation

Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	B	-	-	-	-	-	-	-	B	B	B	-	B	-	B	-	B	-	B	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormality

B: Salivation

Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
4001	-	-	-	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4002	-	-	B	+																	
4003	-	-	B	BDEF	ABDEF	ABDEF	+														
4004	-	-	+																		
4005	-	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4006	-	-	B	ABDE	ABDE	+															
4007	-	-	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-	B	B	B	B	B	-	
4008	-	-	+																		
4009	-	-	-	BD	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4010	-	-	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4011	-	-	AB	ABDE	ABDE	BDE	+														
4012	-	-	AB	BD	BDE	BDE	BDE	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	

-: No abnormality

A: Decrease, feces

B: Salivation

D: Decrease, spontaneous movement

E: Bradypnea

F: Soiled fur, around the urethral opening

+: Dead

Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
4001	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-
4002																					
4003																					
4004																					
4005	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-
4006																					
4007	B	B	B	B	-	-	-	B	B	B	B	-	B	B	B	B	B	B	B	B	-
4008																					
4009	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-
4010	B	B	B	B	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-
4011																					
4012	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-

a): Day of necropsy

-: No abnormality

B: Salivation

Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	G	G	G	G
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

G: Fracture, incisors

Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	-	-	-	BD	B	B	B	B	B	B	B	B	B	-	DFH
4102	-	-	-	BDE	BDE	BDE	BDE	BDE	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BDF+
4103	-	-	BD	BDE	BDE	BDEF	+								
4104	-	-	B	B	BE	BE	B	B	B	B	B	B	B	B	
4105	-	-	-	BDE	+										
4106	-	-	-	ABDE	+										
4107	-	-	B	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4108	-	-	B	D+											
4109	-	-	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4110	-	-	B	DE	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
4111	-	-	-	BDE	BDE	BDE	B+								
4112	-	-	AD	D	B	B	B	BD	B	BD	B	B	B	B	

-: No abnormality

A: Decrease, feces

B: Salivation

D: Decrease, spontaneous movement

E: Bradypnea

F: Soiled fur, around the urethral opening

H: Swelling, hind limb

+: Dead

Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration						
	16	17	18	19	20	21	22
1101	-	-	-				
1102							
1103	-	-					
1104	-	-					
1105	-	-					
1106	-	-					
1107	G	G	-				
1108	-	-					
1109	-						
1110	-	-					
1111	-						
1112	-	-	-				

-: No abnormality

G: Fracture, incisors

Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the mating period

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration						
	16	17	18	19	20	21	22
2101	-	-	-				
2102	-						
2103	-						
2104	-	-					
2105	-						
2106	-						
2107	-	-					
2108	-	-					
2109	-	-					
2110	-	-	-				
2111	-	-	-				
2112	-						

-: No abnormality

Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the mating period

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration						
	16	17	18	19	20	21	22
3101							
3102	-	-					
3103	-	-	-				
3104	-						
3105	-	-					
3106							
3107	-	-	-				
3108	-	-					
3109	-						
3110	-	-					
3111	-						
3112	-						

-: No abnormality

Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in female rats during the mating period

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration							
	16	17	18	19	20	21	22	23
4101	DFHIJ+							
4102a)								
4103b)								
4104	B	B	B					
4105c)								
4106c)								
4107	B	B	B					
4108d)								
4109	B	BD	BD	B	B	+		
4110	B	B	B	B	B	B	B	
4111b)								
4112	B	BDEFJ+						

a): Died on day 15 of administration

b): Died on day 7 of administration

c): Died on day 5 of administration

d): Died on day 4 of administration

B: Salivation

D: Decrease, spontaneous movement

E: Bradypnea

F: Soiled fur, around the urethral opening

H: Swelling, hind limb

I: Soiled fur, Perioral

J: Hypothermia

+: Dead/Sacrificed

Appendix 1-17

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-18

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2105	Non-pregnant																						
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-19

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3106	Non-pregnant																						
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-20

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
4101b)																								
4102c)																								
4103d)																								
4104	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	d	
4105e)																								
4106e)																								
4107	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	d	
4108f)																								
4109g)																								
4110	B	B	B	B	B	B	B	BD	+															
4111d)																								
4112h)																								

- a): Gestation day
- b): Sacrificed on day 16 of administration
- c): Died on day 15 of administration
- d): Died on day 7 of administration
- e): Died on day 5 of administration
- f): Died on day 4 of administration
- g): Died on day 21 of administration
- h): Sacrificed on day 17 of administration
- B: Salivation
- D: Decrease, spontaneous movement
- +: Dead
- d: Delivery

Appendix 1-21

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
1101	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-
1111b)	-	K	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

-: No abnormality

K: Decrease in nursing behavior

Appendix 1-22

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
2101	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-
2105	Non-pregnant					
2106	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormality

Appendix 1-23

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
3101	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-
3106	Non-pregnant					
3107	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormality

Appendix 1-24

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
4101b)						
4102c)						
4103d)						
4104	B	B	B	B	-	-
4105e)						
4106e)						
4107f)	-	B		BK		
4108g)						
4109h)						
4110i)						
4111d)						
4112j)						

a): Lactation day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): Necropsied on lactation day 3 because all pups died

g): Died on day 4 of administration

h): Died on day 21 of administration

i): Died on day 33 of administration

j): Sacrificed on day 17 of administration

-: No abnormality

B: Salivation

K: Decrease in nursing behavior

Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
1001	406	427	439	449	467	471	479	481	506	512	515	528	529	123
1002	396	407	424	427	442	441	453	459	475	480	484	493	492	96
1003	417	422	441	453	460	459	477	487	500	514	523	533	549	132
1004	430	441	456	467	483	479	495	507	523	535	549	549	560	130
1005	456	472	482	503	517	516	540	554	576	582	597	603	606	150
1006	414	421	433	445	456	464	482	485	507	515	527	532	540	126
1007	403	416	433	444	463	464	475	486	498	507	519	528	534	131
1008	410	426	445	458	470	473	488	502	518	526	540	554	557	147
1009	448	466	481	502	524	524	543	559	572	583	598	606	614	166
1010	439	452	464	470	487	479	502	514	532	544	564	574	581	142
1011	434	452	462	474	492	502	515	538	557	569	579	592	601	167
1012	435	455	471	483	496	503	514	537	546	556	567	577	582	147
Mean	424	438	453	465	480	481	497	509	526	535	547	556	562	138
S.D.	19	21	20	23	25	25	27	32	31	32	35	35	36	20

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
2001	441	456	473	487	499	502	529	532	552	563	573	578	593	152
2002	420	442	458	468	480	494	515	529	542	544	558	562	571	151
2003	408	414	422	430	446	445	466	473	485	498	515	523	529	121
2004	434	440	459	471	484	482	506	510	519	527	536	552	560	126
2005	412	419	436	444	454	458	483	485	497	504	521	524	527	115
2006	458	468	496	508	526	518	543	565	581	588	598	607	610	152
2007	442	458	473	489	515	506	535	539	557	580	588	594	606	164
2008	431	439	460	465	481	489	504	511	532	540	545	553	552	121
2009	406	414	433	439	453	461	470	479	486	489	501	501	511	105
2010	454	466	486	505	516	524	547	558	569	581	589	598	609	155
2011	397	398	410	422	429	422	433	445	456	463	476	481	485	88
2012	414	414	430	439	448	456	468	479	493	502	510	516	518	104
Mean	426	436	453	464	478	480	500	509	522	532	543	549	556	130
S.D.	20	23	27	29	32	31	36	37	39	41	39	41	43	25

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
3001	442	453	463	461	478	478	506	517	533	538	545	551	562	120
3002	398	402	414	421	437	432	445	455	469	472	487	493	501	103
3003	411	421	431	440	455	455	459	474	489	494	505	506	518	107
3004	404	411	422	427	442	441	453	464	478	485	498	504	515	111
3005	417	427	439	455	473	474	494	501	516	518	533	542	546	129
3006	436	449	459	477	495	495	515	527	546	550	559	569	580	144
3007	423	426	445	449	467	468	471	476	488	496	512	523	529	106
3008	458	465	482	487	505	508	524	534	550	554	571	574	584	126
3009	407	421	434	445	463	466	481	492	514	516	533	537	543	136
3010	426	447	462	469	482	474	491	498	518	520	538	544	565	139
3011	411	418	425	432	437	444	465	476	487	497	508	516	525	114
3012	437	445	463	479	491	496	505	513	538	544	556	555	556	119
Mean	423	432	445	454	469	469	484	494	511	515	529	535	544	121
S.D.	18	19	21	22	23	23	26	25	28	27	27	26	27	14

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
4001	422	423	427	435	446	449	453	458	474	480	495	502	514	92
4002b)	418													
4003c)	449	407												
4004d)	432													
4005	430	395	384	395	398	413	423	415	417	420	438	461	471	41
4006e)	398	361												
4007	407	414	399	400	419	417	439	445	449	461	461	463	468	61
4008d)	430													
4009	453	438	428	425	423	423	438	439	450	462	475	491	493	40
4010	434	437	409	411	422	432	456	474	491	496	516	521	530	96
4011c)	399	362												
4012	414	386	390	392	396	404	395	394	410	418	427	435	451	37
Mean	424	403	406	410	417	423	434	438	449	456	469	479	488	61
S.D.	18	29	19	17	18	16	22	29	31	32	34	31	30	27

Unit: g

a): Day of administration

b): Died on day 4 of administration

c): Died on day 7 of administration

d): Died on day 3 of administration

e): Died on day 5 of administration

Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
1101	276	291	301	299	315	39
1102	269	264	279	294	298	29
1103	252	259	265	266	277	25
1104	258	264	264	269	273	15
1105	256	265	272	278	284	28
1106	236	244	253	252	257	21
1107	262	266	272	262	264	2
1108	252	262	262	265	274	22
1109	236	249	259	260	264	28
1110	242	249	254	256	263	21
1111	252	252	260	267	276	24
1112	246	252	257	251	257	11
Mean	253	260	267	268	275	22
S.D.	12	12	13	15	17	10

Unit: g

Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
2101	261	257	266	258	267	6
2102	237	240	246	246	260	23
2103	233	246	249	256	263	30
2104	257	262	270	277	289	32
2105	275	283	294	308	317	42
2106	257	268	276	279	287	30
2107	246	258	260	269	277	31
2108	256	262	273	270	281	25
2109	249	251	257	253	266	17
2110	243	252	254	254	263	20
2111	244	244	251	249	251	7
2112	236	252	263	269	279	43
Mean	250	256	263	266	275	26
S.D.	12	12	14	17	18	12

Unit: g

Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
3101	246	263	269	267	279	33
3102	247	250	264	276	289	42
3103	261	274	287	293	297	36
3104	241	247	255	257	263	22
3105	248	255	260	259	261	13
3106	245	260	269	275	281	36
3107	241	248	256	252	261	20
3108	254	257	264	261	266	12
3109	260	270	278	279	294	34
3110	258	261	262	275	284	26
3111	254	262	271	273	280	26
3112	235	249	257	253	266	31
Mean	249	258	266	268	277	28
S.D.	8	9	9	12	13	9

Unit: g

Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
4101	262	243	253	263	254	-8
4102	249	228	208	208	208	-41
4103a)	241	226				
4104	253	256	272	284	287	34
4105b)	238	227				
4106b)	262	243				
4107	278	284	293	313	326	48
4108c)	250	236				
4109	253	243	255	270	284	31
4110	258	242	262	271	277	19
4111a)	237	243				
4112	247	229	245	252	250	3
Mean	252	242	255	266	269	12
S.D.	12	16	26	32	37	30

Unit: g

a): Died on day 7 of administration

b): Died on day 5 of administration

c): Died on day 4 of administration

Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
1101	325	354	361	387	399	438	484	159
1102	303	327	339	357	367	402	440	137
1103	287	312	323	348	373	407	469	182
1104	284	299	319	344	358	384	424	140
1105	285	307	320	343	362	399	451	166
1106	264	281	293	308	329	361	414	150
1107	278	309	322	344	356	401	450	172
1108	284	301	314	339	355	394	434	150
1109	263	288	292	312	326	362	399	136
1110	272	289	298	315	332	366	411	139
1111	278	295	305	323	342	371	411	133
1112	270	301	318	331	348	370	397	127
Mean	283	305	317	338	354	388	432	149
S.D.	17	20	20	22	21	23	28	17

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
2101	283	301	305	322	345	381	424	141
2102	251	277	295	308	321	341	373	122
2103	268	291	301	319	341	374	417	149
2104	289	310	330	351	369	407	455	166
2105	Non-pregnant							
2106	290	303	309	328	348	377	434	144
2107	284	298	304	324	339	366	403	119
2108	297	313	323	346	359	393	437	140
2109	277	306	318	348	365	407	424	147
2110	267	285	296	312	327	357	399	132
2111	265	298	308	326	349	381	429	164
2112	282	314	321	353	369	397	442	160
Mean	278	300	310	331	348	380	422	144
S.D.	13	12	11	16	16	21	23	16

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
3101	282	301	314	334	351	385	425	143
3102	283	306	316	339	353	390	443	160
3103	293	321	322	344	366	381	410	117
3104	259	279	288	313	320	350	399	140
3105	265	281	292	305	330	367	416	151
3106	Non-pregnant							
3107	280	295	304	318	336	369	419	139
3108	270	283	290	306	329	362	405	135
3109	295	319	334	359	376	405	448	153
3110	279	309	319	338	352	385	431	152
3111	274	295	305	327	338	367	416	142
3112	276	303	318	344	370	411	462	186
Mean	278	299	309	330	347	379	425	147
S.D.	11	14	15	17	18	18	19	17

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
4101b)								
4102c)								
4103d)								
4104	297	309	320	333	351	381	429	132
4105e)								
4106e)								
4107	341	354	360	379	398	411	431	90
4108f)								
4109g)								
4110h)	292	289	296					
4111d)								
4112i)								
Mean	310	317	325	356	375	396	430	111
S.D.	27	33	32	33	33	21	1	30

Unit: g

a): Gestation day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): Died on day 4 of administration

g): Died on day 21 of administration

h): Died on day 33 of administration

i): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	362	413	51
1102	369	345	-24
1103	343	361	18
1104	369	358	-11
1105	322	357	35
1106	316	337	21
1107	293	357	64
1108	352	345	-7
1109	287	336	49
1110	304	331	27
1111b)	328		
1112	340	341	1
Mean	332	353	20
S.D.	28	22	28

Unit: g

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101	313	328	15
2102	321	325	4
2103	347	348	1
2104	368	394	26
2105	Non-pregnant		
2106	353	329	-24
2107	330	337	7
2108	341	352	11
2109	351	370	19
2110	307	331	24
2111	358	357	-1
2112	324	361	37
Mean	338	348	11
S.D.	20	21	16

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	324	350	26
3102	343	341	-2
3103	363	362	-1
3104	290	317	27
3105	329	319	-10
3106	Non-pregnant		
3107	320	327	7
3108	325	326	1
3109	355	384	29
3110	337	347	10
3111	322	343	21
3112	367	368	1
Mean	334	344	10
S.D.	22	21	14

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101b)			
4102c)			
4103d)			
4104	349	365	16
4105e)			
4106e)			
4107f)		390	
4108g)			
4109h)			
4110i)			
4111d)			
4112j)			
Mean	370	365	16
S.D.	29		

Unit: g

a): Lactation day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): Necropsied on lactation day 3 because all pups died

g): Died on day 4 of administration

h): Died on day 21 of administration

i): Died on day 33 of administration

j): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
1001	25	31	29	31	35	32	28	30	30
1002	29	26	29	25	28	29	28	27	26
1003	28	30	29	29	32	31	30	31	34
1004	30	31	28	31	29	34	30	26	29
1005	33	39	32	33	32	31	31	32	33
1006	30	29	27	28	30	31	32	35	35
1007	28	28	30	31	33	31	31	31	30
1008	33	34	36	35	32	33	33	35	31
1009	34	37	36	34	35	36	37	33	37
1010	30	30	30	29	32	29	31	29	31
1011	32	33	35	35	35	36	37	34	38
1012	33	38	36	36	38	38	32	36	36
Mean	30	32	31	31	33	33	32	32	33
S.D.	3	4	3	3	3	3	3	3	4

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
2001	34	34	32	34	32	36	32	32	33
2002	29	35	33	30	31	30	32	35	35
2003	32	31	28	25	30	32	30	33	30
2004	30	31	28	29	28	31	28	30	31
2005	31	32	32	32	29	32	31	31	29
2006	30	33	35	34	36	37	32	35	29
2007	30	37	32	35	37	39	36	36	38
2008	32	31	31	30	29	34	31	31	33
2009	31	31	32	30	30	28	28	29	30
2010	35	33	29	34	30	31	31	30	30
2011	27	25	27	30	29	32	29	30	29
2012	30	34	31	30	34	36	33	31	32
Mean	31	32	31	31	31	33	31	32	32
S.D.	2	3	2	3	3	3	2	2	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
3001	32	37	34	27	33	32	29	33	34
3002	27	29	30	30	31	30	31	30	30
3003	28	31	30	30	29	27	29	30	30
3004	29	29	30	28	32	32	31	30	30
3005	28	31	30	30	33	31	32	32	31
3006	31	34	31	33	35	35	33	34	36
3007	29	35	37	35	37	37	35	36	35
3008	32	31	35	30	33	30	31	31	35
3009	28	32	30	31	32	33	32	32	32
3010	30	35	35	35	34	34	39	33	37
3011	28	30	27	28	28	32	30	31	28
3012	34	28	31	32	34	36	34	33	32
Mean	30	32	32	31	33	32	32	32	33
S.D.	2	3	3	3	2	3	3	2	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
4001	29	34	27	30	34	32	32	36	42
4002b)	31								
4003c)	32	1							
4004d)	26								
4005	29	4	29	36	36	26	33	33	31
4006e)	27	1							
4007	28	25	22	23	29	30	25	28	29
4008d)	29								
4009	31	10	31	33	31	37	38	41	37
4010	25	27	25	33	35	32	31	33	31
4011c)	30	3							
4012	33	11	28	25	32	34	37	31	34
Mean	29	13	27	30	33	32	33	34	34
S.D.	2	13	3	5	3	4	5	4	5

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

b): Died on day 4 of administration

c): Died on day 7 of administration

d): Died on day 3 of administration

e): Died on day 5 of administration

Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
1101	24	28	25	23	26
1102	25	22	24	26	30
1103	20	23	24	21	26
1104	23	27	24	24	24
1105	23	26	26	25	27
1106	20	25	24	21	23
1107	23	24	25	16	16
1108	21	22	21	22	24
1109	18	23	23	22	24
1110	19	23	21	21	24
1111	22	19	21	23	27
1112	21	26	25	18	18
Mean	22	24	24	22	24
S.D.	2	3	2	3	4

Unit: g/rat/day

Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
2101	24	23	23	19	22
2102	20	21	21	18	25
2103	14	21	20	20	22
2104	21	25	23	18	24
2105	23	23	24	27	29
2106	19	23	25	24	24
2107	21	23	23	21	29
2108	22	22	24	21	24
2109	18	21	21	20	23
2110	23	25	21	20	22
2111	19	22	21	16	19
2112	16	25	24	23	25
Mean	20	23	23	21	24
S.D.	3	2	2	3	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
3101	18	24	22	18	24
3102	20	20	23	24	27
3103	22	28	27	21	24
3104	16	23	21	22	22
3105	21	20	20	18	17
3106	13	24	25	29	26
3107	22	22	22	21	22
3108	19	24	22	19	21
3109	17	24	24	21	27
3110	21	23	17	22	26
3111	21	25	24	22	23
3112	17	23	23	21	27
Mean	19	23	23	22	24
S.D.	3	2	3	3	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
4101	24	9	18	21	23
4102	21	5	12	18	28
4103a)	19	9			
4104	22	16	23	26	26
4105b)	20	11			
4106b)	23	1			
4107	23	23	22	29	33
4108c)	22	9			
4109	22	11	23	24	29
4110	17	4	26	25	24
4111a)	17	20			
4112	21	6	23	26	33
Mean	21	10	21	24	28
S.D.	2	7	5	4	4

Unit: g/rat/day

a): Died on day 7 of administration

b): Died on day 5 of administration

c): Died on day 4 of administration

Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
1101	28	28	25	29	25	33	25
1102	27	31	33	29	27	32	25
1103	25	28	29	36	34	36	29
1104	22	27	32	28	29	35	28
1105	24	26	28	26	32	33	24
1106	22	24	25	23	26	29	25
1107	23	28	30	31	27	28	26
1108	23	25	27	28	30	30	24
1109	24	26	22	22	27	31	24
1110	21	26	24	24	28	29	22
1111	27	27	26	27	27	27	23
1112	26	28	31	30	31	30	28
Mean	24	27	28	28	29	31	25
S.D.	2	2	3	4	3	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
2101	21	27	25	24	24	31	23
2102	20	25	26	28	29	29	22
2103	23	22	23	26	29	29	27
2104	23	26	30	31	32	34	30
2105	Non-pregnant						
2106	24	24	26	26	28	31	28
2107	23	28	28	27	29	29	24
2108	22	26	32	30	30	30	25
2109	23	29	28	36	37	37	25
2110	23	23	22	21	23	25	25
2111	24	26	27	27	27	29	29
2112	28	30	25	32	33	34	20
Mean	23	26	27	28	29	31	25
S.D.	2	2	3	4	4	3	3

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
3101	24	29	26	27	26	29	21
3102	23	26	27	29	31	32	25
3103	23	25	26	29	33	33	28
3104	23	25	26	30	27	26	23
3105	15	23	23	25	29	31	24
3106	Non-pregnant						
3107	25	27	26	24	26	29	26
3108	20	22	24	23	33	32	21
3109	27	28	28	31	30	30	25
3110	20	27	26	27	30	32	26
3111	17	24	25	28	27	26	21
3112	28	29	29	34	34	36	26
Mean	22	26	26	28	30	31	24
S.D.	4	2	2	3	3	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
4101b)							
4102c)							
4103d)							
4104	23	25	27	27	30	30	29
4105e)							
4106e)							
4107	29	34	31	34	35	39	29
4108f)							
4109g)							
4110h)	21	24	28				
4111d)							
4112i)							
Mean	24	28	29	31	33	35	29
S.D.	4	6	2	5	4	6	0

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): Died on day 4 of administration

g): Died on day 21 of administration

h): Died on day 33 of administration

i): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	32	56
1102	19	36
1103	29	45
1104	23	35
1105	37	48
1106	31	43
1107	33	56
1108	24	39
1109	34	47
1110	32	50
1111b)		
1112	28	37
Mean	29	45
S.D.	5	8

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101	26	47
2102	31	38
2103	20	38
2104	39	48
2105	Non-pregnant	
2106	18	37
2107	26	42
2108	22	42
2109	35	49
2110	32	42
2111	29	45
2112	35	56
Mean	28	44
S.D.	7	6

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	26	48
3102	14	41
3103	21	41
3104	26	44
3105	55	39
3106	Non-pregnant	
3107	20	46
3108	30	37
3109	34	56
3110	30	41
3111	34	44
3112	27	43
Mean	29	44
S.D.	11	5

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101b)		
4102c)		
4103d)		
4104	32	53
4105e)		
4106e)		
4107f)	19	
4108g)		
4109h)		
4110i)		
4111d)		
4112j)		
Mean	26	53
S.D.	9	

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): Necropsied on lactation day 3 because all pups died

g): Died on day 4 of administration

h): Died on day 21 of administration

i): Died on day 33 of administration

j): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight g	Liver		Adrenal (R)		Adrenal (L)		Adrenal (R+L)		Testis (R)		Testis (L)		Testis (R+L)	
		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)				
Absolute	1001	536	17.63	30	34	64	1.72	1.66	3.38						
	1002	494	15.83	30	32	62	1.80	1.82	3.62						
	1003	550	20.49	44	47	91	1.77	1.82	3.59						
	1004	560	18.48	28	33	61	1.68	1.64	3.32						
	1005	615	22.41	31	31	62	1.62	1.68	3.30						
	1006	540	17.77	25	28	53	1.75	1.74	3.49						
	1007	534	16.77	36	38	74	1.66	1.64	3.30						
	1008	565	23.74	29	35	64	1.88	1.86	3.74						
	1009	614	22.45	30	33	63	1.68	1.66	3.34						
	1010	582	19.08	33	38	71	1.76	1.76	3.52						
	1011	600	20.46	34	33	67	1.74	1.71	3.45						
	1012	581	21.04	26	28	54	1.81	1.82	3.63						
Mean		564	19.68	31	34	66	1.74	1.73	3.47						
S.D.		36	2.48	5	5	10	0.07	0.08	0.15						
Relative	1001		3.29	6	6	12	0.32	0.31	0.63						
	1002		3.20	6	6	13	0.36	0.37	0.73						
	1003		3.73	8	9	17	0.32	0.33	0.65						
	1004		3.30	5	6	11	0.30	0.29	0.59						
	1005		3.64	5	5	10	0.26	0.27	0.54						
	1006		3.29	5	5	10	0.32	0.32	0.65						
	1007		3.14	7	7	14	0.31	0.31	0.62						
	1008		4.20	5	6	11	0.33	0.33	0.66						
	1009		3.66	5	5	10	0.27	0.27	0.54						
	1010		3.28	6	7	12	0.30	0.30	0.60						
	1011		3.41	6	6	11	0.29	0.29	0.58						
	1012		3.62	4	5	9	0.31	0.31	0.62						
Mean			3.48	6	6	12	0.31	0.31	0.62						
S.D.			0.30	1	1	2	0.03	0.03	0.05						

Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
1001	626	620	1246
1002	631	644	1275
1003	720	732	1452
1004	658	657	1315
1005	673	658	1331
1006	644	669	1313
Absolute	1007	609	556
	1008	662	659
	1009	628	612
	1010	711	617
	1011	674	651
	1012	703	652
	Mean	662	644
	S.D.	36	42
	1001	117	116
	1002	128	130
	1003	131	133
	1004	118	117
Relative	1005	109	107
	1006	119	124
	1007	114	104
	1008	117	117
	1009	102	100
	1010	122	106
	1011	112	109
	1012	121	112
	Mean	118	115
	S.D.	8	10
			17

Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 8

Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	
Absolute	2001	595	22.08	34	33	67	1.52	1.55	3.07
	2002	579	19.60	29	30	59	2.02	1.95	3.97
	2003	535	17.60	34	42	76	1.90	1.87	3.77
	2004	565	18.71	29	31	60	1.75	1.76	3.51
	2005	539	19.21	28	31	59	0.66	0.57	1.23
	2006	619	25.29	31	27	58	1.87	1.82	3.69
	2007	609	21.36	29	29	58	1.74	1.86	3.60
	2008	560	20.05	35	38	73	1.76	1.77	3.53
	2009	509	18.67	31	31	62	1.76	1.73	3.49
	2010	608	19.96	36	38	74	1.83	1.78	3.61
	2011	491	16.22	21	25	46	1.66	1.63	3.29
	2012	521	19.72	25	26	51	1.67	1.65	3.32
Mean		561	19.87	30	32	62	1.68	1.66	3.34
S.D.		42	2.30	4	5	9	0.35	0.36	0.70
Relative	2001		3.71	6	6	11	0.26	0.26	0.52
	2002		3.39	5	5	10	0.35	0.34	0.69
	2003		3.29	6	8	14	0.36	0.35	0.70
	2004		3.31	5	5	11	0.31	0.31	0.62
	2005		3.56	5	6	11	0.12	0.11	0.23
	2006		4.09	5	4	9	0.30	0.29	0.60
	2007		3.51	5	5	10	0.29	0.31	0.59
	2008		3.58	6	7	13	0.31	0.32	0.63
	2009		3.67	6	6	12	0.35	0.34	0.69
	2010		3.28	6	6	12	0.30	0.29	0.59
	2011		3.30	4	5	9	0.34	0.33	0.67
	2012		3.79	5	5	10	0.32	0.32	0.64
Mean			3.54	5	6	11	0.30	0.30	0.60
S.D.			0.25	1	1	2	0.06	0.06	0.13

Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 8

	Animal number	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	2001	631	599	1230
	2002	701	641	1342
	2003	610	644	1254
	2004	657	637	1294
	2005	300	294	594
	2006	675	614	1289
	2007	871	656	1527
	2008	604	607	1211
	2009	642	621	1263
	2010	702	690	1392
	2011	656	644	1300
	2012	662	602	1264
Mean		643	604	1247
S.D.		128	101	222
Relative	2001	106	101	207
	2002	121	111	232
	2003	114	120	234
	2004	116	113	229
	2005	56	55	110
	2006	109	99	208
	2007	143	108	251
	2008	108	108	216
	2009	126	122	248
	2010	115	113	229
	2011	134	131	265
	2012	127	116	243
Mean		115	108	223
S.D.		22	19	39

Appendix 4-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Body weight g	Liver	Adrenal (R)	Adrenal (L)	Adrenal (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	
		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	
Absolute	3001	572	21.96	32	33	65	1.75	1.70	3.45
	3002	498	19.13	29	33	62	1.67	1.70	3.37
	3003	522	19.16	23	25	48	1.86	1.92	3.78
	3004	518	18.92	25	28	53	1.71	1.70	3.41
	3005	558	21.88	27	29	56	2.11	2.10	4.21
	3006	578	21.84	31	32	63	1.72	1.68	3.40
	3007	538	23.02	38	41	79	1.70	1.73	3.43
	3008	588	21.43	28	26	54	1.91	1.96	3.87
	3009	544	20.79	31	30	61	1.58	1.55	3.13
	3010	563	19.52	30	31	61	1.73	1.71	3.44
	3011	521	17.82	25	26	51	1.79	1.75	3.54
	3012	565	21.67	32	34	66	1.53	1.50	3.03
Mean		547	20.60	29	31	60	1.76	1.75	3.51
S.D.		28	1.62	4	4	8	0.15	0.17	0.32
Relative	3001		3.84	6	6	11	0.31	0.30	0.60
	3002		3.84	6	7	12	0.34	0.34	0.68
	3003		3.67	4	5	9	0.36	0.37	0.72
	3004		3.65	5	5	10	0.33	0.33	0.66
	3005		3.92	5	5	10	0.38	0.38	0.75
	3006		3.78	5	6	11	0.30	0.29	0.59
	3007		4.28	7	8	15	0.32	0.32	0.64
	3008		3.64	5	4	9	0.32	0.33	0.66
	3009		3.82	6	6	11	0.29	0.28	0.58
	3010		3.47	5	6	11	0.31	0.30	0.61
	3011		3.42	5	5	10	0.34	0.34	0.68
	3012		3.84	6	6	12	0.27	0.27	0.54
Mean			3.76	5	6	11	0.32	0.32	0.64
S.D.			0.22	1	1	2	0.03	0.03	0.06

Appendix 4-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 30

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	3001	637	622
	3002	575	612
	3003	632	654
	3004	710	695
	3005	751	725
	3006	636	601
	3007	656	672
	3008	686	723
	3009	886	598
	3010	684	693
	3011	643	626
	3012	616	600
Mean		676	652
S.D.		81	48
Relative	3001	111	109
	3002	115	123
	3003	121	125
	3004	137	134
	3005	135	130
	3006	110	104
	3007	122	125
	3008	117	123
	3009	163	110
	3010	121	123
	3011	123	120
	3012	109	106
Mean		124	119
S.D.		15	10

Appendix 4-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Body weight g	Liver	Adrenal (R)	Adrenal (L)	Adrenal (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	
		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	
Absolute	4001	516	19.93	32	32	64	1.75	1.75	3.50
	4002a)	357	14.40	48	48	96	1.52	1.53	3.05
	4003b)	370	16.20	75	75	150	1.40	1.39	2.79
	4004c)	422	16.68	46	45	91	1.31	1.24	2.55
	4005	480	18.49e)	66	67	133	1.62	1.66	3.28
	4006d)	348	12.99	49	50	99	1.37	1.28	2.65
	4007	473	17.64	34	38	72	1.03	1.18	2.21
	4008c)	411	12.20	34	38	72	1.52	1.53	3.05
	4009	501	21.19	52	54	106	1.68	1.61	3.29
	4010	540	21.25	36	38	74	1.90	1.86	3.76
	4011b)	333	15.33	43	53	96	1.69	1.59	3.28
	4012	456	17.36	41	50	91	1.65	1.68	3.33
Mean		494	19.47	44	47	90	1.61	1.62	3.23
S.D.		31	1.88	13	13	26	0.30	0.23	0.53
Relative	4001		3.86	6	6	12	0.34	0.34	0.68
	4002a)		4.03	13	13	27	0.43	0.43	0.85
	4003b)		4.38	20	20	41	0.38	0.38	0.75
	4004c)		3.95	11	11	22	0.31	0.29	0.60
	4005		3.85e)	14	14	28	0.34	0.35	0.68
	4006d)		3.73	14	14	28	0.39	0.37	0.76
	4007		3.73	7	8	15	0.22	0.25	0.47
	4008c)		2.97	8	9	18	0.37	0.37	0.74
	4009		4.23	10	11	21	0.34	0.32	0.66
	4010		3.94	7	7	14	0.35	0.34	0.70
	4011b)		4.60	13	16	29	0.51	0.48	0.98
	4012		3.81	9	11	20	0.36	0.37	0.73
Mean			3.91	9	10	18	0.33	0.33	0.65
S.D.			0.19	3	3	6	0.05	0.04	0.09

- a): Died on day 4 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 b): Died on day 7 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 c): Died on day 3 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 d): Died on day 5 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 e): Measured, except for the site of adhesion data was excluded from statistical analysis

Appendix 4-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
4001	730	710	1440
4002a)	553	523	1076
4003b)	436	396	832
4004c)	426	399	825
4005	563	572	1135
4006d)	438	410	848
Absolute 4007	442	470	912
4008c)	527	521	1048
4009	675	561	1236
4010	666	682	1348
4011b)	493	440	933
4012	624	616	1240
Mean	617	602	1219
S.D.	102	87	183
4001	141	138	279
4002a)	155	146	301
4003b)	118	107	225
4004c)	101	95	195
4005	117	119	236
4006d)	126	118	244
Relative 4007	93	99	193
4008c)	128	127	255
4009	135	112	247
4010	123	126	250
4011b)	148	132	280
4012	137	135	272
Mean	124	122	246
S.D.	18	15	31

a): Died on day 4 of administration (Data was excluded from statistical analysis)

b): Died on day 7 of administration (Data was excluded from statistical analysis)

c): Died on day 3 of administration (Data was excluded from statistical analysis)

d): Died on day 5 of administration (Data was excluded from statistical analysis)

Appendix 4-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	1101	397	17.85	56	62	118
	1102	360	15.98	48	60	108
	1103	368	15.36	39	45	84
	1104	352	14.83	40	45	85
	1105	367	17.39	42	49	91
	1106	352	16.57	31	35	66
	1107	372	15.78	35	42	77
	1108	362	15.23	47	48	95
	1109	333	16.16	33	38	71
	1110	350	16.34	42	46	88
	1111a)	326	15.53	39	40	79
	1112	336	13.82	33	33	66
		Mean	359	15.94	41	86
		S.D.	18	1.14	8	17
Relative	1101		4.50	14	16	30
	1102		4.44	13	17	30
	1103		4.17	11	12	23
	1104		4.21	11	13	24
	1105		4.74	11	13	25
	1106		4.71	9	10	19
	1107		4.24	9	11	21
	1108		4.21	13	13	26
	1109		4.85	10	11	21
	1110		4.67	12	13	25
	1111a)		4.76	12	12	24
	1112		4.11	10	10	20
		Mean		4.44	11	24
		S.D.		0.27	2	4

a): Necropsied on lactation day 2 because all pups died (Data was excluded from statistical analysis)

Appendix 4-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 8

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	2101	349	17.51	46	52	98
	2102	318	13.10	33	39	72
	2103	357	16.53	39	40	79
	2104	389	15.66	35	43	78
	2105a)	395	14.85	59	58	117
	2106	351	15.35	38	40	78
	2107	331	15.55	31	36	67
	2108	373	13.93	43	51	94
	2109	379	17.17	34	38	72
	2110	350	14.29	34	41	75
	2111	378	19.84	41	43	84
	2112	352	16.74	44	46	90
Mean		357	15.97	38	43	81
S.D.		21	1.89	5	5	10
Relative	2101		5.02	13	15	28
	2102		4.12	10	12	23
	2103		4.63	11	11	22
	2104		4.03	9	11	20
	2105a)		3.76	15	15	30
	2106		4.37	11	11	22
	2107		4.70	9	11	20
	2108		3.73	12	14	25
	2109		4.53	9	10	19
	2110		4.08	10	12	21
	2111		5.25	11	11	22
	2112		4.76	13	13	26
Mean			4.47	11	12	23
S.D.			0.46	1	2	3

a): Non-pregnant (Data was excluded from statistical analysis)

Appendix 4-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 30

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	3101	356	17.38	36	40	76
	3102	374	20.09	45	45	90
	3103	355	16.02	32	34	66
	3104	333	14.10	41	38	79
	3105	334	16.39	32	34	66
	3106a)	323	10.49	36	40	76
	3107	339	15.69	35	38	73
	3108	344	15.28	38	42	80
	3109	420	19.78	45	50	95
	3110	369	15.50	43	44	87
	3111	371	17.17	34	32	66
	3112	391	20.25	50	57	107
Mean		362	17.06	39	41	80
S.D.		27	2.11	6	7	13
Relative	3101		4.88	10	11	21
	3102		5.37	12	12	24
	3103		4.51	9	10	19
	3104		4.23	12	11	24
	3105		4.91	10	10	20
	3106a)		3.25	11	12	24
	3107		4.63	10	11	22
	3108		4.44	11	12	23
	3109		4.71	11	12	23
	3110		4.20	12	12	24
	3111		4.63	9	9	18
	3112		5.18	13	15	27
Mean			4.70	11	11	22
S.D.			0.37	1	2	3

a): Non-pregnant (Data was excluded from statistical analysis)

Appendix 4-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 120

Animal number	Body weight g	Liver	Adrenal (R)	Adrenal (L)	Adrenal (R+L)
		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
4101a)	230	-j)	79	76	155
4102b)	197	10.74	74	82	156
4103c)	213	12.15	58	66	124
4104	373	22.54	61	62	123
4105d)	220	10.89	50	51	101
4106d)	238	8.79	60	56	116
Absolute 4107e)	389	-j)	81	86	167
4108f)	238	11.46	55	58	113
4109g)	276	24.28	89	102	191
4110h)	255	-j)	74	96	170
4111c)	221	10.29	55	55	110
4112i)	220	9.44	59	67	126
Mean	373	22.54	61	62	123
S.D.					
4101a)			34	33	67
4102b)		5.45	38	42	79
4103c)		5.70	27	31	58
4104		6.04	16	17	33
4105d)		4.95	23	23	46
4106d)		3.69	25	24	49
Relative 4107e)			21	22	43
4108f)		4.82	23	24	47
4109g)		8.80	32	37	69
4110h)			29	38	67
4111c)		4.66	25	25	50
4112i)		4.29	27	30	57
Mean		6.04	16	17	33
S.D.					

- a): Sacrificed on day 16 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 b): Died on day 15 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 c): Died on day 7 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 d): Died on day 5 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 e): Necropsied on lactation day 3 because all pups died (Data was excluded from statistical analysis)
 f): Died on day 4 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 g): Died on day 21 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 h): Died on day 33 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 i): Sacrificed on day 17 of administration (Data was excluded from statistical analysis)
 j): Not measured, for adhesion with the stomach

Appendix 5-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Necrosis,focal: minimal

Prostate Cell infiltration,lymphocytic: minimal, ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-4(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1005 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1006 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1007 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Stomach, Seminal vesicle

Appendix 5-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1008 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1009 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1010 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Epididymis Focus,white: 1 present, right
3x3mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma,spermatic: mild, unilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1011 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1012 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Prostate, Stomach, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Stomach

Appendix 5-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Epididymis Focus,white: 1 present, right
5x5mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma,spermatic: moderate, unilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Liver Hepatodiaphragmatic nodule: 1 present
5x5x5mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hepatodiaphragmatic nodule: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Stomach

Appendix 5-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 8 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Stomach

Appendix 5-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Epididymis Nodule: 1 present, right
 8x6x4mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: moderate, unilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 30 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Vacuolation,cortical cell: minimal

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Stomach

Appendix 5-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Stomach Thickening, wall, forestomach: mild
Perforation, forestomach:
partial adhesion to diaphragm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Prostate Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral

Stomach Ulcer, forestomach: severe
perforated, adhesion to diaphragm
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 120 mg/kg Day 4 Found dead

Gross pathology:

Abdominal cavity	Excess fluid: 9mL, transparent
Stomach	Perforation, forestomach
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Epididymis	Granuloma, spermatic: mild, unilateral
Stomach	Edema, forestomach: mild, submucosal Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to peritoneum Hyperplasia, squamous, forestomach: minimal
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 120 mg/kg Day 7 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Smudge, around urethral openings
Abdominal cavity	Excess fluid: 7mL, red
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Focus, dark red, glandular stomach: 1 present 10x2mm Adhesion: to liver, spleen, abdominal wall, diaphragm, and left kidney
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Liver	Capsulitis: moderate with hepatocyte necrosis
Prostate	Cell infiltration, lymphocytic: minimal, ventral
Stomach	Erosion/ulcer, glandular stomach: mild Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver and abdominal wall Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 120 mg/kg Day 3 Found dead

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy, cortical cell: minimal

Stomach Edema, forestomach: minimal, submucosal
Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Liver	Focus,white: 2 present 1x2mm,2x3mm
Stomach	Thickening,wall,forestomach: mild Perforation,forestomach: partial adhesion to liver,spleen and diaphragm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy,cortical cell: minimal
Liver	Granuloma: moderate
Stomach	Ulcer,forestomach: severe perforated,adhesion to liver,spleen and diaphragm Hyperplasia,squamous,forestomach: moderate

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 120 mg/kg Day 5 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening, wall, forestomach: mild
Focus, dark red, glandular stomach: 2 present
5x3mm, 5x3mm
Adhesion:
to partial diaphragm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy, cortical cell: minimal

Stomach Edema, forestomach: mild, submucosal
Erosion/ulcer, glandular stomach: moderate
Ulcer, forestomach: moderate
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Perforation, forestomach: partial adhesion to liver, spleen, and diaphragm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Epididymis	Cell debris, lumen: minimal, bilateral
Liver	Microgranuloma: minimal
Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver and diaphragm Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
Testis	Atrophy, seminiferous tubular: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Prostate, Seminal vesicle

Appendix 5-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 120 mg/kg Day 3 Found dead

Gross pathology:

Intestine, ileum	Intussusception: 1 present from 30 cm to 32 cm above cecum
Stomach	Focus, dark red, glandular stomach: many 1x1-8x3mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Necrosis, focal: mild
Stomach	Edema, forestomach: minimal, submucosal Erosion/ulcer, glandular stomach: mild Hyperplasia, squamous, forestomach: minimal
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Intestine, ileum, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Liver	Focus,white: 3 present 3x3mm,3x1mm,4x1mm
Lung(bronchus)	Focus,white: 2 present 1x1mm,1x1mm
Stomach	Thickening,wall,forestomach: mild Perforation,forestomach: partial adhesion to liver,spleen lung and diaphragm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy,cortical cell: minimal
Liver	Capsulitis: moderate abscess
Lung(bronchus)	Inflammation,focal: mild
Stomach	Ulcer,forestomach: severe perforated,adhesion to liver,spleen lung and diaphragm Hyperplasia,squamous,forestomach: moderate

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Stomach Perforation, forestomach:
partial adhesion to liver, spleen and diaphragm
Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Ulcer, forestomach: severe
perforated, adhesion to spleen and diaphragm
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 120 mg/kg Day 7 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening, wall, forestomach: mild
Focus, dark red, glandular stomach: 1 present
2x17mm
Adhesion:
to liver and spleen

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy, cortical cell: minimal

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild
Ulcer, forestomach: severe
perforated, adhesion to pancreas, spleen and diaphragm
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 120 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Stomach	Perforation, forestomach: partial adhesion to liver, spleen, abdominal wall, and diaphragm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to spleen and diaphragm
---------	--

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hematopoiesis, extramedullary: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Ovary Cyst: minimal, unilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 47 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hematopoiesis, extramedullary: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 40 All littermates died

Gross pathology:

Mammary gland Undevelopment:
mamilla

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Mammary gland Decreased, lactation: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 8 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 8 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 8 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 8 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 8 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 8 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 8 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 8 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 8 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 8 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 8 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 8 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 30 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Stomach Focus,white,forestomach: many
less than 1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Hyperplasia,squamous,forestomach: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver

Appendix 5-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 30 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hematopoiesis, extramedullary: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Stomach

Appendix 5-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 30 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Stomach, Uterus, Vagina

Appendix 5-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 30 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hematopoiesis, extramedullary: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Stomach

Appendix 5-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Stomach

Appendix 5-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 120 mg/kg Day 16 Moribund sacrifice

Gross pathology:

General descriptions	Smudge, perioral Smudge, around urethral openings
Hindlimb	Swelling: bilateral
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Adhesion: to liver, spleen, abdominal wall and thoracic wall
Thymus	Small: moderate
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Hindlimb	Inflammation: moderate, bilateral
Liver	Capsulitis: mild Inflammation, Glisson's sheath: mild
Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver, spleen, abdominal wall and thoracic wall Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
Thymus	Atrophy: mild
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 120 mg/kg Day 15 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Smudge, around urethral openings
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Adhesion: to liver, spleen and abdominal wall
Thymus	Small: moderate
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Liver	Capsulitis: minimal Inflammation, Glisson's sheath: mild
Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver, spleen and pancreas Hyperplasia, squamous, forestomach: moderate
Thymus	Atrophy: mild
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 120 mg/kg Day 7 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Smudge, around urethral openings
Abdominal cavity	Excess fluid: 1mL opacity
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Adhesion: to liver, spleen, abdominal wall, diaphragm, and left kidney Focus, dark red, limiting ridge: 1 present 10x2mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Capsulitis: mild with hepatocyte necrosis
Stomach	Erosion/ulcer, glandular stomach: moderate Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver, abdominal wall Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 120 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Stomach Thickening,wall,forestomach: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy,cortical cell: minimal

Stomach Ulcer,forestomach: mild
Hyperplasia,squamous,forestomach: mild

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 120 mg/kg Day 5 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening, wall, forestomach: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Edema, forestomach: mild, submucosal

Ulcer, forestomach: moderate

Hyperplasia, squamous, forestomach: minimal

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 120 mg/kg Day 5 Found dead

Gross pathology:

Thoracic cavity	Excess fluid: 2mL, transparent
Kidney	Focus,dark red: 1 present, left 1x1mm
Spleen	Small: mild
Stomach	Focus,dark red,glandular stomach: many 5x4-1x1mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy,cortical cell: minimal
Spleen	Atrophy,white pulp: mild
Stomach	Erosion/ulcer,glandular stomach: moderate Hyperplasia,squamous,forestomach: minimal
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 120 mg/kg Day 44 All littermates died

Gross pathology:

Mammary gland	Undevelopment: mamilla
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Adhesion: to liver and spleen
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Mammary gland	Decreased, lactation: moderate
Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver, pancreas and spleen Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 120 mg/kg Day 4 Found dead

Gross pathology:

Abdominal cavity	Excess fluid: 4mL, transparent
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Perforation, forestomach: partial adhesion to liver, spleen, and diaphragm
Thymus	Small: moderate
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Liver	Capsulitis: minimal
Stomach	Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to liver, esophagus, peritoneum and diaphragm Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
Thymus	Atrophy: mild
Cause of demise	Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 120 mg/kg Day 21 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening,wall,forestomach: mild
Adhesion:
to liver

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy,cortical cell: minimal

Liver Capsulitis: minimal

Stomach Ulcer,forestomach: severe
perforated,adhesion to liver,spleen,pancreas and thoracic
wall
Hyperplasia,squamous,forestomach: moderate

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 120 mg/kg Day 33 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening,wall,forestomach: mild
 Perforation, forestomach
 Adhesion:
 to liver,spleen,thoracic wall,diaphragm and lung

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Hypertrophy,cortical cell: minimal
Stomach Ulcer, forestomach: severe
 perforated,adhesion to thoracic wall, and pancreas
 Hyperplasia,squamous, forestomach: moderate

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats
treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 120 mg/kg Day 7 Found dead

Gross pathology:

Stomach Thickening, wall, forestomach: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Edema, forestomach: minimal, submucosal
Erosion/ulcer, glandular stomach: minimal
Ulcer, forestomach: severe
perforated, adhesion to peritoneum
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild

Cause of demise Gastrointestinal lesion

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-Vinylpyridine

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 120 mg/kg Day 17 Moribund sacrifice

Gross pathology:

General descriptions	Undernourishment Smudge, around urethral openings
Stomach	Thickening, wall, forestomach: mild Focus, dark red, glandular stomach: 1 present 3x2mm Adhesion: to spleen

Other tissues	Not remarkable
---------------	----------------

Histopathology:

Adrenal	Hypertrophy, cortical cell: minimal
Stomach	Erosion/ulcer, glandular stomach: minimal Ulcer, forestomach: severe perforated, adhesion to spleen Hyperplasia, squamous, forestomach: moderate

Cause of demise	Gastrointestinal lesion
-----------------	-------------------------

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E		4	4.3
1102	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	3	4.5
1103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1106	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1107	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1110	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1111	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
1112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
Mean															3.8	4.1
S.D.															0.5	0.2

P : Proestrus E : Estrus

M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 8

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2102	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	D	3	4.5
2103	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	3	4.5
2106	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2107	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2112	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
Mean															3.5	4.1
S.D.															0.5	0.2

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 30

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	2	5.0
3102	P	E	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	3	5.0
3103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3104	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3106	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	3	4.5
3107	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3109	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	D	3	4.0
3110	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	3	5.0
3111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3112	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	3	4.5
Mean															3.3	4.3
S.D.															0.6	0.4

P : Proestrus

E : Estrus

M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 120

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	P	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	1	-
4102	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	1	-
4103b)	E	M	D	D	D										-	-
4104	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	P	E		2	13.0	
4105c)	P	E	M												-	-
4106c)	P	E	E												-	-
4107	P	E	M	D	D	D	D	D	D	D	P	E		2	12.0	
4108d)	E	M	D												-	-
4109	P	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	1	-
4110	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	3	4.0
4111b)	M	D	D	P	E	M									-	-
4112	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	D	D	D	D	2	5.0
Mean															1.7	8.5
S.D.															0.8	4.7

P : Proestrus

E : Estrus

M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

b): Died on day 7 of administration

c): Died on day 5 of administration

d): Died on day 4 of administration

Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 0

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
1001	1101	C	4	P
1002	1102	C	1	P
1003	1103	C	3	P
1004	1104	C	3	P
1005	1105	C	3	P
1006	1106	C	3	P
1007	1107	C	4	P
1008	1108	C	3	P
1009	1109	C	2	P
1010	1110	C	3	P
1011	1111	C	1	P
1012	1112	C	4	P

C: Copulated P: Pregnant

Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 8

Pairing number		Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
Male	Female			
2001	2101	C	4	P
2002	2102	C	2	P
2003	2103	C	2	P
2004	2104	C	3	P
2005	2105	C	2	NP
2006	2106	C	2	P
2007	2107	C	3	P
2008	2108	C	3	P
2009	2109	C	3	P
2010	2110	C	4	P
2011	2111	C	4	P
2012	2112	C	2	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 30

Pairing number		Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
Male	Female			
3001	3101	C	1	P
3002	3102	C	3	P
3003	3103	C	4	P
3004	3104	C	2	P
3005	3105	C	3	P
3006	3106	C	1	NP
3007	3107	C	4	P
3008	3108	C	3	P
3009	3109	C	2	P
3010	3110	C	3	P
3011	3111	C	2	P
3012	3112	C	2	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 120

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101a) NT319	C	5	P
4005	4102b) 4104	C	4	P
4007	4107	C	4	P
4009	4109c) NT328	C	8	P
4010	4110d) 4112e)	C	9	-
4012	NT324	C	6	P

C: Copulated P: Pregnant -: Unknown

NT319: Non-treatment animal, Tag No.319

NT328: Non-treatment animal, Tag No.328

NT324: Non-treatment animal, Tag No.324

a): Sacrificed on day 16 of administration

b): Died on day 15 of administration

c): Died on day 21 of administration

d): Died on day 33 of administration (Died on gestation day 9)

e): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
1101	22	18	17	94.4	0(0.0)	16	94.1
1102	22	13	12	92.3	0(0.0)	12	100.0
1103	22	17	16	94.1	0(0.0)	16	100.0
1104	22	17	17	100.0	0(0.0)	10	58.8
1105	22	19	19	100.0	1(5.6)	17	89.5
1106	22	15	14	93.3	1(7.1)	13	92.9
1107	23	19	18	94.7	0(0.0)	18	100.0
1108	21	17	17	100.0	0(0.0)	15	88.2
1109	22	15	15	100.0	0(0.0)	15	100.0
1110	22	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
1111	22	16	16	100.0	0(0.0)	14	87.5
1112	22	15	15	100.0	0(0.0)	8	53.3
Total		197	192	2	170		
Mean	22.0	16.4	16.0	97.4	(1.1)	14.2	88.7
S.D.	0.4	1.8	1.9	3.3	(2.5)	2.9	16.1

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

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

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

Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
2101	22	18	18	100.0	0(0.0)	17	94.4
2102	22	13	13	100.0	0(0.0)	11	84.6
2103	22	12	11	91.7	0(0.0)	11	100.0
2104	22	15	15	100.0	0(0.0)	14	93.3
2105	Non-pregnant						
2106	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
2107	22	15	15	100.0	0(0.0)	13	86.7
2108	22	17	17	100.0	0(0.0)	15	88.2
2109	22	15	15	100.0	0(0.0)	14	93.3
2110	22	14	14	100.0	0(0.0)	12	85.7
2111	22	16	16	100.0	0(0.0)	15	93.8
2112	22	18	18	100.0	0(0.0)	17	94.4
Total		167	166	0	153		
Mean	22.0	15.2	15.1	99.2	(0.0)	13.9	92.2
S.D.	0.0	1.9	2.1	2.5	(0.0)	2.1	5.3

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

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

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

Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
3101	22	16	15	93.8	0(0.0)	14	93.3
3102	22	18	18	100.0	0(0.0)	16	88.9
3103	22	17	10	58.8	1(10.0)	9	90.0
3104	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
3105	22	15	15	100.0	0(0.0)	14	93.3
3106	Non-pregnant						
3107	22	16	16	100.0	2(13.3)	13	81.3
3108	22	13	13	100.0	0(0.0)	13	100.0
3109	22	16	16	100.0	0(0.0)	15	93.8
3110	22	17	16	94.1	2(12.5)	14	87.5
3111	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
3112	22	16	16	100.0	0(0.0)	15	93.8
Total		172	163		5	151	
Mean	22.0	15.6	14.8	95.2	(3.3)	13.7	92.9
S.D.	0.0	1.5	2.1	12.3	(5.6)	1.8	5.8

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

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

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

Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
4101d)							
4102e)							
4103f)							
4104	22	16	16	100.0	0(0.0)	15	93.8
4105g)							
4106g)							
4107	22	22	6	27.3	0(0.0)	4	66.7
4108h)							
4109i)							
4110j)							
4111f)							
4112k)							
Total		38	22		0	19	
Mean	22.0	19.0	11.0	63.7	(0.0)	9.5	80.3
S.D.	0.0	4.2	7.1	51.4	(0.0)	7.8	19.2

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

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

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

d): Sacrificed on day 16 of administration

e): Died on day 15 of administration

f): Died on day 7 of administration

g): Died on day 5 of administration

h): Died on day 4 of administration

i): Died on day 21 of administration

j): Died on day 33 of administration

k): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
1101	10	6	0.63	9	6	0.60	0(0.0)
1102	6	6	0.50	6	6	0.50	0(0.0)
1103	6	10	0.38	6	10	0.38	0(0.0)
1104	3	7	0.30	3	6	0.33	0(0.0)
1105	7	10	0.41	7	10	0.41	0(0.0)
1106	8	5	0.62	8	5	0.62	0(0.0)
1107	9	9	0.50	9	9	0.50	0(0.0)
1108	6	9	0.40	6	9	0.40	0(0.0)
1109	9	6	0.60	9	6	0.60	0(0.0)
1110	10	6	0.63	10	6	0.63	0(0.0)
1111e)	5	9	0.36	-	-	-	0(0.0)
1112	3	5	0.38	3	5	0.38	0(0.0)
Total	82	88		76	78	0	
Mean	6.8	7.3	0.48	6.9	7.1	0.49	(0.0)
S.D.	2.4	1.9	0.12	2.4	2.0	0.11	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

e): All pups died by postnatal day 2

Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
2101	9	8	0.53	9	8	0.53	0(0.0)
2102	2	9	0.18	2	9	0.18	0(0.0)
2103	5	6	0.45	5	6	0.45	0(0.0)
2104	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
2105	Non-pregnant						
2106	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
2107	5	8	0.38	5	8	0.38	0(0.0)
2108	4	11	0.27	4	11	0.27	0(0.0)
2109	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
2110	7	5	0.58	6	5	0.55	0(0.0)
2111	4	11	0.27	4	11	0.27	0(0.0)
2112	7	10	0.41	7	10	0.41	0(0.0)
Total	67	86		66	86	0	
Mean	6.1	7.8	0.43	6.0	7.8	0.43	(0.0)
S.D.	2.2	2.2	0.14	2.2	2.2	0.14	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
3101	4	10	0.29	4	10	0.29	0(0.0)
3102	9	7	0.56	9	7	0.56	0(0.0)
3103	7	2	0.78	7	2	0.78	0(0.0)
3104	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
3105	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
3106	Non-pregnant						
3107	4	9	0.31	4	9	0.31	0(0.0)
3108	9	4	0.69	9	4	0.69	0(0.0)
3109	10	5	0.67	10	5	0.67	0(0.0)
3110	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
3111	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
3112	7	8	0.47	7	8	0.47	0(0.0)
Total	82	69		82	69	0	
Mean	7.5	6.3	0.55	7.5	6.3	0.55	(0.0)
S.D.	1.9	2.2	0.15	1.9	2.2	0.15	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
4101e)							
4102f)							
4103g)							
4104	7	8	0.47	7	8	0.47	0(0.0)
4105h)							
4106h)							
4107i)	2	2	0.50	-	-	-	0(0.0)
4108j)							
4109k)							
4110l)							
4111g)							
4112m)							
Total	9	10		7	8		0
Mean	4.5	5.0	0.49	7.0	8.0	0.47	(0.0)
S.D.	3.5	4.2	0.02	0.0	0.0	0.00	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

e): Sacrificed on day 16 of administration

f): Died on day 15 of administration

g): Died on day 7 of administration

h): Died on day 5 of administration

i): All pups died by postnatal day 3

j): Died on day 4 of administration

k): Died on day 21 of administration

l): Died on day 33 of administration

m): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
1101	16	15	93.8
1102	12	12	100.0
1103	16	16	100.0
1104	10	9	90.0
1105	17	17	100.0
1106	13	13	100.0
1107	18	18	100.0
1108	15	15	100.0
1109	15	15	100.0
1110	16	16	100.0
1111	14	0	0.0
1112	8	8	100.0
Total	170	154	
Mean	14.2	12.8	90.3
S.D.	2.9	5.1	28.6

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

Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 8

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
2101	17	17	100.0
2102	11	11	100.0
2103	11	11	100.0
2104	14	14	100.0
2105	Non-pregnant		
2106	14	14	100.0
2107	13	13	100.0
2108	15	15	100.0
2109	14	14	100.0
2110	12	11	91.7
2111	15	15	100.0
2112	17	17	100.0
Total	153	152	
Mean	13.9	13.8	99.2
S.D.	2.1	2.2	2.5

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

Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 30

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
3101	14	14	100.0
3102	16	16	100.0
3103	9	9	100.0
3104	14	14	100.0
3105	14	14	100.0
3106	Non-pregnant		
3107	13	13	100.0
3108	13	13	100.0
3109	15	15	100.0
3110	14	14	100.0
3111	14	14	100.0
3112	15	15	100.0
Total	151	151	
Mean	13.7	13.7	100.0
S.D.	1.8	1.8	0.0

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

Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 120

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
4101b)			
4102c)			
4103d)			
4104	15	15	100.0
4105e)			
4106e)			
4107f)	4	0	0.0
4108g)			
4109h)			
4110i)			
4111d)			
4112j)			
Total	19	15	
Mean	9.5	7.5	50.0
S.D.	7.8	10.6	70.7

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

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): All pups died by postnatal day 3

g): Died on day 4 of administration

h): Died on day 21 of administration

i): Died on day 33 of administration

j): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
1101	5.8	9.8	4.0	5.7	9.6	3.9
1102	7.1	11.5	4.4	6.9	11.5	4.6
1103	7.0	9.6	2.6	6.4	9.0	2.6
1104	7.1	10.7	3.6	6.9	10.7	3.8
1105	6.3	9.8	3.5	5.9	8.9	3.0
1106	6.7	10.5	3.8	6.2	9.4	3.2
1107	6.3	9.2	2.9	6.0	9.2	3.2
1108	6.0	8.8	2.8	5.8	9.0	3.2
1109	6.0	9.1	3.1	5.6	8.3	2.7
1110	6.4	8.6	2.2	6.2	8.3	2.1
1111b)	5.3			5.1		
1112	7.5	13.5	6.0	7.3	13.6	6.3
Mean	6.5	10.1	3.5	6.2	9.8	3.5
S.D.	0.6	1.4	1.0	0.6	1.6	1.2

Unit: g

a): Postnatal day

b): All pups died by postnatal day 2

Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 8

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
2101	6.0	9.2	3.2	5.6	8.8	3.2
2102	6.2	10.1	3.9	6.3	10.8	4.5
2103	7.3	10.9	3.6	6.9	10.4	3.5
2104	6.3	10.4	4.1	6.1	10.2	4.1
2105	Non-pregnant					
2106	6.9	10.1	3.2	6.5	9.3	2.8
2107	6.9	10.3	3.4	6.6	10.2	3.6
2108	6.5	9.9	3.4	6.4	9.8	3.4
2109	6.7	10.3	3.6	6.5	10.3	3.8
2110	6.8	10.8	4.0	6.5	10.3	3.8
2111	6.9	9.4	2.5	6.4	8.7	2.3
2112	6.4	10.3	3.9	6.1	9.9	3.8
Mean	6.6	10.2	3.5	6.4	9.9	3.5
S.D.	0.4	0.5	0.5	0.3	0.7	0.6

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 30

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
3101	6.6	9.5	2.9	6.3	9.2	2.9
3102	6.9	8.5	1.6	6.6	8.5	1.9
3103	7.1	11.9	4.8	6.5	10.8	4.3
3104	7.0	10.3	3.3	6.4	9.8	3.4
3105	7.1	9.8	2.7	6.1	8.7	2.6
3106	Non-pregnant					
3107	6.5	9.0	2.5	6.2	8.5	2.3
3108	6.9	10.7	3.8	6.4	10.2	3.8
3109	6.3	9.5	3.2	6.3	9.3	3.0
3110	6.1	8.7	2.6	5.8	8.6	2.8
3111	6.4	10.5	4.1	6.1	10.1	4.0
3112	7.2	9.3	2.1	6.6	8.5	1.9
Mean	6.7	9.8	3.1	6.3	9.3	3.0
S.D.	0.4	1.0	0.9	0.2	0.8	0.8

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 120

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
4101b)						
4102c)						
4103d)						
4104	6.5	8.6	2.1	6.4	8.9	2.5
4105e)						
4106e)						
4107f)	7.6			6.9		
4108g)						
4109h)						
4110i)						
4111d)						
4112j)						
Mean	7.1	8.6	2.1	6.7	8.9	2.5
S.D.	0.8			0.4		

Unit: g

a): Postnatal day

b): Sacrificed on day 16 of administration

c): Died on day 15 of administration

d): Died on day 7 of administration

e): Died on day 5 of administration

f): All pups died postnatal day 3

g): Died on day 4 of administration

h): Died on day 21 of administration

i): Died on day 33 of administration

j): Sacrificed on day 17 of administration

Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
1101	15 (9 + 6)	NAF
1102	12 (6 + 6)	NAF
1103	16 (6 + 10)	NAF
1104	9 (3 + 6)	NAF
1105	17 (7 + 10)	NAF
1106	13 (8 + 5)	NAF
1107	18 (9 + 9)	NAF
1108	15 (6 + 9)	NAF
1109	15 (9 + 6)	NAF
1110	16 (10 + 6)	NAF
1111a)		
1112	8 (3 + 5)	NAF

NAF: No abnormal findings

a): All pups died by postnatal day 2

Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 8

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
2101	17 (9 + 8)	NAF
2102	11 (2 + 9)	NAF
2103	11 (5 + 6)	NAF
2104	14 (8 + 6)	NAF
2105	Non-pregnant	
2106	14 (8 + 6)	NAF
2107	13 (5 + 8)	NAF
2108	15 (4 + 11)	NAF
2109	14 (8 + 6)	NAF
2110	11 (6 + 5)	NAF
2111	15 (4 + 11)	NAF
2112	17 (7 + 10)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 30

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
3101	14 (4 + 10)	NAF
3102	16 (9 + 7)	NAF
3103	9 (7 + 2)	NAF
3104	14 (8 + 6)	NAF
3105	14 (8 + 6)	NAF
3106	Non-pregnant	
3107	13 (4 + 9)	NAF
3108	13 (9 + 4)	NAF
3109	15 (10 + 5)	NAF
3110	14 (8 + 6)	NAF
3111	14 (8 + 6)	NAF
3112	15 (7 + 8)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-Vinylpyridine

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 120

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
4101a)		
4102b)		
4103c)		
4104	15 (7 + 8)	NAF
4105d)		
4106d)		
4107e)		
4108f)		
4109g)		
4110h)		
4111c)		
4112i)		

NAF: No abnormal findings

- a): Sacrificed on day 16 of administration
- b): Died on day 15 of administration
- c): Died on day 7 of administration
- d): Died on day 5 of administration
- e): All pups died by postnatal day 3
- f): Died on day 4 of administration
- g): Died on day 21 of administration
- h): Died on day 33 of administration
- i): Sacrificed on day 17 of administration

R-1060

信頼性保証書（1/3）

試験番号 : R-1060

試験表題 : 4-ビニルピリジンのラットを用いた経口投与による
簡易生殖毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守し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 20 年 7 月 4 日 最終改正)

なお、調査は下記の通り実施致しました。

2011年 6月 17日
株式会社ボゾリサーチセンター
信頼性保証部門

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		2010年 7月 7日	2010年 7月 7日
作業予定表・ コンピュータプロトコール		2010年 7月 15日	2010年 7月 16日
調製・保存（被験物質）		2010年 7月 28日	2010年 7月 29日
被験液の濃度確認		2010年 7月 29日	2010年 7月 29日
群分け		2010年 8月 1日	2010年 8月 2日
投与・一般状態の観察		2010年 8月 2日	2010年 8月 2日
腔塙検査		2010年 8月 3日	2010年 8月 3日

信頼性保証書（2/3）

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
交配		2010年 8月 17日	2010年 8月 17日
試験計画書変更書（1）		2010年 8月 26日	2010年 8月 27日
分娩・哺育観察		2010年 9月 8日	2010年 9月 8日
剖検		2010年 9月 13日	2010年 9月 14日
病理組織学検査（切り出し）		2010年 9月 21日	2010年 9月 21日
被験物質の安定性		2010年 9月 29日	2010年 9月 29日
最終報告書草案・図・表・付表		2010年 12月 20日	
		2010年 12月 21日	
		2010年 12月 22日	
改善確認		2010年 12月 24日	2010年 12月 24日
		2010年 12月 28日	
生データ		2010年 12月 29日	2010年 12月 29日
		2011年 5月 27日	
		2011年 5月 31日	
		2011年 6月 1日	
改善確認		2011年 6月 2日	2011年 6月 3日
最終報告書		2011年 6月 14日	2011年 6月 15日
		2011年 6月 17日	2011年 6月 17日

R-1060

信頼性保証書（3/3）

プロセス調査

項目	試験番号	担当者	調査日	部門責任者あるいは 試験責任者及び 運営管理者への 報告日
動物入荷	R-1059	[REDACTED]	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
検疫・馴化	R-1059	[REDACTED]	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
	R-1059	[REDACTED]	2010年 7月 5日	2010年 7月 5日
飼育管理	R-1050	[REDACTED]	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
体重・摂餌量測定	R-1060	[REDACTED]	2010年 8月 2日	2010年 8月 2日
病理組織学検査	R-1049	[REDACTED]	2010年 9月 8日	2010年 9月 8日
(包埋・薄切・染色)	R-1049	[REDACTED]	2010年 9月 15日	2010年 9月 16日
	R-1049	[REDACTED]	2010年 9月 28日	2010年 9月 28日