

Study No. 100530
改正版

4-メチルピリジンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性
併合試験

最終報告書改正版

作成日：2013年 1月10日

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

全748頁

1. 目次

表 紙.....	1
1.目次.....	2
15. 要約.....	25
16. 緒言.....	27
17. 方法.....	27
17.1. 被験物質及び媒体.....	27
17.1.1. 被験物質.....	27
17.1.2. 媒体.....	27
17.2. 投与検体.....	28
17.2.1. 投与検体の調製.....	28
17.2.2. 投与検体の安定性及び調製頻度.....	28
17.2.3. 投与検体中の被験物質の濃度測定.....	29

17.2.4. 残余投与検体の取り扱い.....	29
17.3. 試験動物及び飼育条件	29
17.3.1. 動物種及び系統.....	29
17.3.2. 検疫及び馴化.....	29
17.3.3. 群分け	29
17.3.4. 個体識別.....	30
17.3.5. 環境条件及び飼育管理	30
17.3.6. 飼料	31
17.3.7. 飲料水	31
17.3.8. 床敷	31
17.4. 投与経路、投与方法及び投与期間.....	31
17.4.1. 投与経路及び投与方法.....	31
17.4.2. 投与期間及び回復期間	32
17.5. 群構成及び投与量.....	33
17.5.1. 主試験群.....	33
17.5.2. 交配群	33
17.6. 投与量設定の理由.....	33
17.7. 観察及び検査項目	34
17.7.1. 主試験群雌雄	34
17.7.2. 交配群雌親	41
17.7.3. 親動物の生殖発生検査	43
17.7.4. 児動物	44
17.7.5. 各種データの算出式	44
17.8. 統計学的方法	45
18. 試験結果	46
18.1. 反復投与毒性	46
18.1.1. 一般状態.....	46
18.1.2. 体重	47
18.1.3. 摂餌量	47

18.1.4. 摂水量.....	48
18.1.5. 詳細な観察 (FOB).....	49
18.1.6. 感覚応答.....	49
18.1.7. 握力.....	50
18.1.8. 自発運動量.....	50
18.1.9. 尿検査.....	50
18.1.10. 血液学的検査.....	51
18.1.11. 血液生化学的検査.....	52
18.1.12. 血中ホルモン濃度.....	53
18.1.13. 剖検所見.....	53
18.1.14. 器官重量.....	54
18.1.15. 病理組織学的所見.....	55
18.2. 生殖発生毒性.....	57
18.2.1. 親動物の生殖発生.....	57
18.2.2. 児動物	58
19. 考察.....	60
20. 文献.....	62

Table 1. General clinical signs in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	63
--	----

Table 2. General clinical signs in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	66
--	----

Table 3. General clinical signs in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	69
---	----

Table 4.	General clinical signs in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	73
Table 5.	General clinical signs in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	75
Table 6.	Body weights of male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	76
Table 7.	Body weights of female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	77
Table 8.	Body weights of parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	78
Table 9.	Body weights of parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	79
Table 10.	Body weights of parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	80
Table 11.	Food consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	81
Table 12.	Food consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	82

Table 13.	Food consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	83
Table 14.	Food consumption in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	84
Table 15.	Food consumption in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	85
Table 16.	Water consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	86
Table 17.	Water consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	87
Table 18.	Water consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	88
Table 19.	Water consumption in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	89
Table 20.	Water consumption in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	90
Table 21.	Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	91

Table 22.	Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	99
Table 23.	Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	107
Table 24.	Sensory reactivity of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	121
Table 25.	Sensory reactivity of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	122
Table 26.	Grip strength of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	123
Table 27.	Grip strength of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	124
Table 28.	Spontaneous motor activity of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	125
Table 29.	Spontaneous motor activity of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	126
Table 30.	Spontaneous motor activity of male rats during the recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	127

Table 31.	Urinary findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	128
Table 32.	Urinary findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	130
Table 33.	Urinary findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	132
Table 34.	Urinary findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	134
Table 35.	Hematological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	136
Table 36.	Hematological findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	137
Table 37.	Hematological findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	138
Table 38.	Hematological findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	139
Table 39.	Clinical biochemistry findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	140

Table 40.	Clinical biochemistry findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	141
Table 41.	Clinical biochemistry findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	142
Table 42.	Clinical biochemistry findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	143
Table 43.	Hormone concentrations in the serum of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	144
Table 44.	Hormone concentrations in the serum of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	145
Table 45.	Gross necropsy findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	146
Table 46.	Gross necropsy findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	147
Table 47.	Gross necropsy findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	148
Table 48.	Gross necropsy findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	149

Table 49.	Gross necropsy findings in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	150
Table 50.	Organ weights of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	151
Table 51.	Organ weights of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	152
Table 52.	Organ weights of male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	153
Table 53.	Organ weights of female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	154
Table 54.	Organ weights of parental female rats (mating groups) on Day 5 of lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	155
Table 55.	Histopathological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	156
Table 56.	Histopathological findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	159
Table 57.	Histopathological findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	161

Table 58.	Histopathological findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	162
Table 59.	Histopathological findings in parental female rats (mating groups) on Day 5 of lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	163
Table 60.	Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	164
Table 61.	Reproductive performance of parental male and female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	169
Table 62.	Observation of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	170
Table 63.	Delivery conditions and nursing conditions of dams in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	171
Table 64.	General clinical signs in pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	172
Table 65.	Body weights of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	173
Table 66.	Gross necropsy findings in stillbirths and dead pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	174

Table 67.	Gross necropsy findings in pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	175
Fig. 1.	Chemical structure of 4-methylpyridine	176
Fig. 2.	Body weights of male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	177
Fig. 3.	Body weights of female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	178
Fig. 4.	Body weights of parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	179
Fig. 5.	Food consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	180
Fig. 6.	Food consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	181
Fig. 7.	Food consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	182
Fig. 8.	Water consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	183
Fig. 9.	Water consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	184

Fig. 10.	Water consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	185
Fig. 11.	Body weights of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration	186

15. 要約

4-メチルピリジンの Crl:CD (SD) 雌雄ラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎、受胎産物の発達及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響について検討した。

投与量は、5, 20 及び 80 mg/kg/day とした。主試験群では 28 日間投与し、14 日間の回復期間を設けた。交配群では交配前 14 日間、交配期間中、妊娠期間中及び哺育 4 日まで 42–46 日間投与した。媒体には注射用水を用い、対照群には被験物質投与群と同容量の注射用水を投与した。

使用動物数は、主試験群雄は対照群、5, 20 及び 80 mg/kg 群とも各 12 例とし、各群ともその半数を回復群とした。主試験群雌は、対照群と 80 mg/kg 群で各 10 例、5 及び 20 mg/kg 群で各 5 例とし、対照群と 80 mg/kg 群の各半数を回復群とした。さらに生殖発生毒性を検討するために主試験群の雄と交配させる雌の交配群を別に設け、使用動物数は対照群、5, 20 及び 80 mg/kg 群とも雌親各 12 例とした。主試験群の雌は交配に使用しなかった。

1. 反復投与毒性

死亡例は、交配群の雌親の 80 mg/kg 群で 2 例に認められた。

体重は、雄の 80 mg/kg 群で投与期間の後期に低値傾向がみられた。

摂水量は、交配群の雌親の 80 mg/kg 群で妊娠期間の後期に高値がみられた。

自発運動量は、投与期間終了時の雄の 80 mg/kg 群で総歩行量及び総立ち上がり回数の低値並びに 20 mg/kg 群で総歩行量の低値がみられた。

血液生化学的検査では、投与期間終了時の雄の 80 mg/kg 群で塩素の低値並びに非交配群の雌の 80 mg/kg 群でカリウムの低値がみられた。

剖検所見では、投与期間終了時の非交配群の雌の 80 mg/kg 群で腺胃粘膜の暗赤色斑がみられた。

器官重量では、投与期間終了時に非交配群の雌の 80 mg/kg 群で肝臓の相対重量の高値、交配群の雌親の 80 mg/kg 群で子宮の絶対重量及び相対重量の高値がみられた。

病理組織学的検査では、投与期間終了時の雄の 80 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性の細胞浸潤及び腺胃の糜爛、雄の 20 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性の細胞浸潤、非交配群の雌の 80 mg/kg 群で腺胃の糜爛がみられた。交配群の雌親の 80 mg/kg 群の死亡例で肺に両側性の炎症性細胞浸潤、肝臓に小葉中心性の肝細胞壊死、胸腺に皮質のアポトーシス増加、脾臓に動脈周囲リンパ鞘のリンパ球密度の減少、リンパ濾胞のリンパ球密度の減少、辺縁帯のリンパ球密度の減少、動脈周囲リンパ鞘面積の減少及びリンパ濾胞面積の減少並びに下頸リンパ節及び腸管膜リンパ節にリンパ濾胞のリンパ球密度の減少及び傍皮質の星空食細胞の増加がみられた。

上記以外には被験物質に起因する変化はみられなかった。

2. 生殖発生毒性

親動物については、80 mg/kg群で交配開始前の投与期間（14日間）の発情回数の低値、妊娠期間の延長、出産率の低値傾向、分娩状態で分娩時間の延長及び喰殺、哺育状態で巣作りの不良、子宮の絶対重量及び相対重量の高値がみられた。

児動物については、80 mg/kg群で死産児数の高値、哺育0日の新生児数、児の産出率、児の出生率、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値がみられた。20 mg/kg群では、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値傾向がみられた。

上記以外には被験物質に起因する変化はみられなかった。

以上のように、4-メチルピリジンの無影響量は、雄では20 mg/kg投与で総歩行量の低値、肝臓に小葉中心性の細胞浸潤が認められたことから5 mg/kg/day、非交配群の雌では80 mg/kg投与でカリウムの低値、腺胃粘膜の暗赤色斑、肝臓の相対重量の高値及び胃に腺胃の糜爛が認められたことから20 mg/kg/day、交配群の雌親では80 mg/kg投与で死亡発現、摂水量の高値、子宮の絶対重量及び相対重量の高値が認められたことから20 mg/kg/dayと考えられる。生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では80 mg/kg投与でいずれの項目にも影響が認められなかつたことから80 mg/kg/day、交配群の雌では80 mg/kg投与で発情回数の低値、出産率の低値傾向、妊娠期間の延長、分娩状態の異常（分娩時間の延長及び喰殺）、哺育状態の異常（巣作り不良）子宮の絶対重量及び相対重量の高値が認められたことから20 mg/kg/dayと考えられる。児動物への無影響量は、20 mg/kg群では、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値傾向がみられたことから5 mg/kg/dayと考えられる。

16. 緒言

4-メチルピリジンが継続的に人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、4-メチルピリジンを雌雄ラットに経口投与し、反復投与による毒性影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎、受胎産物の発達及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響について検討した。

17. 方法

17.1. 被験物質及び媒体

17.1.1. 被験物質

被験物質 4-メチルピリジン [別名: γ -ピコリン、英語名称: 4-methylpyridine、CAS No. 108-89-4、官報公示整理番号 (化審法): 5-711、Fig. 1] は、化学式: C_6H_7N 、分子量: 93.13、物性・性状: ごくうすい黄色澄明の液体であり、やや甘い不快臭を有する。水、エタノール及びアセトンに極めて溶けやすい。引火点: 55°C、密度 (20°C): 0.954 g/mL¹⁾。

純度 (キャビラリーカラムGC): 99.0%]. 入手後は、室温・遮光・気密 (アルゴンガス充填) の条件下で保管した。

被験物質の保管場所の温・湿度を以下に示した。

被験物質	保管場所	温度	湿度
4-メチルピリジン (Lot No.: STN0098) (a)	被験物質保管室の保管庫	設定: 23°C 許容範囲: 18.0 – 28.0°C 実測値: 22.0 – 25.0°C	設定: 55% 許容範囲: 40.0 – 70.0% 実測値: 40.8 – 67.0%

(a) 2010年6月25日(被験物質入手日)–2010年12月15日(投与期間終了日)

当試験の投与期間終了後に実施した試験施設で保管した被験物質 (Lot No.: STN0098) の品質試験成績から、使用期間中の安定性が確認された。

投与期間終了後、試験施設で保管する被験物質のサンプル (1.0000 g) を除いた残余被験物質は廃棄した。

17.1.2. 媒体

注射用水 (規格: 局方、Lot No.: 0G70N、使用期限: 2015年7月、製造元: 株式会社大塚製薬工場、保管条件: 室温) を用いた。

注射用水の保管場所の温・湿度を以下に示した。

物質	保管場所	温度	湿度
注射用水 (Lot No.: 0G70N) (a)	被験物質保管室	設定: 23°C 許容範囲: 18.0 – 28.0°C 実測値: 22.0 – 25.0°C	設定: 55% 許容範囲: 40.0 – 70.0% 実測値: 40.8 – 58.5%

(a) 2010年10月5日(試験開始日) – 2010年12月9日(最終調製日)

17.2. 投与検体

17.2.1. 投与検体の調製

最高濃度の投与検体を調製するために、4-メチルピリジンは必要量(純度による補正は実施しなかった)を秤取(電子天秤: AT250 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)後、注射用水で16 mg/mL 濃度となるように溶解し、調製した。4及び1 mg/mL 濃度の各投与検体は、16 mg/mL 濃度液を注射用水で段階希釈して調製した。

17.2.2. 投与検体の安定性及び調製頻度

媒体として注射用水を用いた調製検体の安定性については、0.05 及び 200 mg/mL の濃度で調製後、冷蔵(設定温度: 4°C, 冷蔵庫: BMS-500F3, 日本フリーザー株式会社)・遮光・気密 7 日間とその後、室温(設定温度: 23°C)・遮光・気密で 6 時間まで問題がないことが確認されている²⁾(Attachment 1)。

各投与検体は、週 1 回以上の頻度で調製し、褐色ガラス容器に 1 日分ごとに小分け後(ただし、対照群の投与検体の小分けにはポリプロピレン製ディスポーザブル容器使用)、冷蔵・遮光・気密の条件下で保管し、調製後 7 日以内に使用した。

投与検体の保管場所の温度を以下に示した。

投与検体	保管容器	保管場所	温度
0 mg/mL 濃度液 (a)	ポリプロピレン製 ディスポーザブル 容器	被験物質保管室の冷蔵庫 (BMS-500F3, 日本フリーザー株式会社)	設定: 4°C 許容範囲: 2.0 – 8.0°C 実測値: 2.0 – 7.0°C
1, 4 及び 16 mg/mL 濃度液 (a)	褐色ガラス容器	被験物質保管室の冷蔵庫 (BMS-500F3, 日本フリーザー株式会社)	設定: 4°C 許容範囲: 2.0 – 8.0°C 実測値: 2.0 – 7.0°C

(a) 2010年10月22日(初回調製日) – 2010年12月15日(投与期間終了日)

保管した各投与検体は、冷蔵庫から持ち出し後、5時間10分以内に使用した。

17.2.3. 投与検体中の被験物質の濃度測定

主試験群雄及び交配群雌親の投与開始日（投与 1 日）に使用した各投与検体中の被験物質濃度をガスクロマトグラフ（GC-2010、株式会社島津製作所）を用いて測定した（各濃度とも 3 サンプル）。その結果、被験物質濃度は表示濃度の 99.5 – 100.5% であり、設定値の範囲内 ($100.0 \pm 10.0\%$) であった（Attachment 2）。

17.2.4. 残余投与検体の取り扱い

残余投与検体は、毎日、投与終了後に廃棄した。

17.3. 試験動物及び飼育条件

17.3.1. 動物種及び系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかである Crl:CD (SD) 雌雄ラット（SPF、日本チャールス・リバー株式会社 日野飼育センター）を用いた。

動物は、2010 年 10 月 6 日に主試験群として 7 週齢の雄 62 匹と雌 42 匹、交配群として 7 週齢の雌親 62 匹を入手した。入手後 1 日の体重範囲は、主試験群雄が 234 – 277 g、主試験群雌が 153 – 178 g、交配群雌親が 163 – 189 g であった（15.2. 試験計画書に従わなかったこと参照）。

17.3.2. 検疫及び馴化

入手した動物には、検疫期間（2010 年 10 月 6 日 – 11 日）と馴化期間（主試験群雄：2010 年 10 月 12 日 – 24 日、主試験群雌：2010 年 10 月 12 日 – 25 日、交配群雌親：2010 年 10 月 12 日 – 24 日）を設け、この間に一般状態の観察を 1 日 1 回、体重測定（電子天秤：PB3002、PG2002-S 又は PB3002-S/FACT、メトラー・トレド株式会社）を入手後 1 日、入手後 5 日（検疫終了日）、馴化 7 日、馴化終了日、さらに交配群雌親は性周期観察を群分け日までの 14 日間（1 日 1 回）行った。検疫・馴化期間中の一般状態、体重推移及び性周期に異常が認められない動物を群分けした（Attachments 3-1 – 3-3, 4-1, 4-2, 5-1 – 5-3, 6-1 – 6-3, 7-1, 7-2, 8-1 – 8-3, and 9-1 – 9-3）。

17.3.3. 群分け

投与開始前日にコンピュータを用いて体重を層別に分けた後に無作為抽出法により各群の平均体重及び分散がほぼ等しくなるように群分けした。ただし、個々の動物の体重が平均値の $\pm 20\%$ 以内であるものを選んで群分けした。群分け日の体重範囲は、主試験群雄が 352 – 430 g、主試験群雌が 191 – 246 g、交配群雌親が 197 – 264 g であった。

群分け残余雄のうち、検疫・馴化動物番号の若い順に 2 匹を微生物モニタリング検査用動物とした。

微生物モニタリング検査に用いなかった群分け残余雄、群分け残余雌及び群分け残余雌親は、群分け日に炭酸ガスにて安樂死させた。

17.3.4. 個体識別

動物の個体識別は、動物入手日に黒色油性インクを用いて尾へ検疫・馴化動物番号(下3桁)を記入して行った。

動物の検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日及び検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量、交尾確認日(交配群雌親のみ)、分娩日(交配群雌親のみ)、検疫・馴化動物番号及び動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルをそれぞれ取り付けた。詳細な観察(FOB)、感覚応答検査及び握力測定はBlindで検査したため、これらの検査時には試験番号、入手年月日及び検疫・馴化動物番号を記入したラベルを取り付けた。

児動物の個体識別は、生後4日に黒色油性インクを用いて背に児動物番号(下2桁)を記入して行った。

児動物の各ケージには、試験番号、投与量、動物番号(母動物番号、児動物番号)及び出生日を記入し、群ごとに色分けしたラベルを哺育4日に取り付けた。

17.3.5. 環境条件及び飼育管理

動物は、設定温度23°C、設定湿度55%、明暗各12時間(照明:午前6時-午後6時)、換気回数12回/時(中性能フィルターを通した新鮮空気)に維持された動物飼育室(E棟4号室)で飼育した。

動物飼育室の温・湿度を以下に示した。

動物飼育室	温度	湿度
E棟4号室(a)	設定: 23°C 許容範囲: 20.0 - 26.0°C 実測値: 22.2 - 24.3°C	設定: 55% 許容範囲: 40.0 - 70.0% 実測値: 41.1 - 66.8%

(a) 2010年10月6日(動物入手日)-2010年12月16日(最終剖検日)

動物は、検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ(W: 240 × D: 380 × H: 200 mm)を用いて1ケージ当たり2匹の雌雄別群飼育とし、群分け後はステンレス製懸垂式ケージを用いて個別飼育した。交配は、雄のケージ内で行った。交配群雌親は、妊娠18日にオートクレーブ処理した床敷を入れたプラスチック製ケージ(W: 310 × D: 360 × H: 175 mm)に個別に移し、自然分娩、哺育をさせた。交配群雌親は、哺育4日にステンレス製懸垂式ケージを用いて個別飼育した。交配群

の交尾不成立雌親は、交配期間終了後、オートクレーブ処理した床敷を入れたプラスチック製ケージで個別飼育した。

給水瓶、ステンレス製懸垂式ケージの受皿及びプラスチック製ケージの交換は1週間に2回以上行い、ステンレス製懸垂式ケージ及び給餌器の交換は2週間に1回以上行った。

動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)及び0.02%次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日1回実施した。

交配群雌親の剖検終了日にモニター動物から採血した血液を用いて微生物モニタリング検査(Mycoplasma spp., Clostridium piliforme, HVJ, MHV, Corynebacterium kutscheri 及びSDAV)を実施した。北山ラバース株式会社で実施した微生物モニタリング検査において、感染を示唆するような異常はみられなかった。

17.3.6. 飼料

動物には、製造後5箇月以内の固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に入れ、自由に摂取させた。ただし、主試験群雌雄の剖検前日及び交配群雌親の剖検前日(哺育4日)には午後4時頃から絶食させた。飼料中の汚染物質濃度はEurofins Scientific Analytics、細菌数及び栄養成分量はオリエンタル酵母工業株式会社で分析した。分析値は、当試験施設で設定した基準値の範囲内であった。

17.3.7. 飲料水

動物には、水道水を給水瓶に入れ自由に摂取させた。飲料水中の汚染物質濃度及び細菌数は、東西化学産業株式会社あるいは株式会社環境公害センターで約6箇月ごとに分析した。分析値は、当試験施設で設定した基準値の範囲内であった。

17.3.8. 床敷

床敷(サンフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)の微量金属及び汚染物質濃度は、Eurofins Scientific Analyticsで約6箇月ごとに分析した。分析値は、当試験施設で設定した基準値の範囲内であった。

17.4. 投与経路、投与方法及び投与期間

17.4.1. 投与経路及び投与方法

4-メチルピリジンは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口を選択した。

投与は、ディスポーザブルラット用金属製経口胃ゾンデ（有限会社フチガミ器械）を取り付けたディスポーザブルポリプロピレン製注射筒（テルモ株式会社）を用いて強制的に行った。投与操作時には、各投与検体を手で搅拌後、注射筒に吸引した。

投与液量は、投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。

投与回数は1日1回とした。

主試験群では、詳細な観察(FOB)及び自発運動量測定を実施した場合を除いた投与時刻は午前8時30分～11時21分、詳細な観察(FOB)を実施した場合の投与時刻は午前9時00分～11時01分、自発運動量測定を実施した場合の投与時刻は午前9時00分～午後0時31分であった。

交配群では、詳細な観察(FOB)を実施した場合を除いた投与時刻は午前8時33分～午後0時06分、詳細な観察(FOB)を実施した場合の投与時刻は午前8時45分～午後0時22分であった。ただし、分娩中の雌親については、分娩終了後に投与(午後0時05分又は午後0時06分)を行った(15.2. 試験計画書に従わなかったこと参照)。分娩時間の延長がみられた動物については、分娩終了前に投与した(15.2. 試験計画書に従わなかったこと参照)。

投与開始日の週齢は雄、雌及び雌親とも10週齢であり、体重範囲は主試験群雄が375～421g、主試験群雌が185～234g、交配群雌親が207～254gであった。

17.4.2. 投与期間及び回復期間

投与期間は、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (OECD TG422, March 22, 1996)に従った。

主試験群雄では、交配前14日間とその後14日間の合計28日間とした。28日間の投与後に、各群半数の動物について14日間の回復期間を設けた。

主試験群雌では、28日間とした。28日間の投与後に、対照群及び高用量群の半数の動物について14日間の回復期間を設けた。

交配群の交尾成立雌親では、交配前14日間、交配期間中(1～4日間)、妊娠期間中(22～24日間)及び哺育4日(5日間)までの毎日とした(42～46日間)。交尾不成立雌親は、交配前14日間、交配期間中(15日間)及び交配期間終了後23日までとした。

投与開始日を投与1日と規定し、最終投与の翌日を回復1日とした。また、交配開始日を交配0日とした。

17.5. 群構成及び投与量

17.5.1. 主試験群

群構成は、以下に示したように被験物質投与群として3群を設定し、その他に対照群を設けた。各群の動物数は、対照群及び80 mg/kg 群を雄12例と雌10例、20及び5 mg/kg 群を雄12例と雌5例とした。

群	投与量 (mg/kg/ day)	濃度 (mg/ mL)	ラベル の色	動物数 (動物番号)	
				雄	雌
1群 対照 (注射用水)	0	0	白色	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M01101 – M01112)	5 ¹⁾ +5 ²⁾ (F01151 – F01160)
2群 4-メチルピリジン	5	1	茶色	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M02201 – M02212)	5 ¹⁾ (F02251 – F02255)
3群 4-メチルピリジン	20	4	青色	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M03301 – M03312)	5 ¹⁾ (F03351 – F03355)
4群 4-メチルピリジン	80	16	紫色	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M04401 – M04412)	5 ¹⁾ +5 ²⁾ (F04451 – F04460)

¹⁾投与期間終了時に剖検

²⁾回復期間終了時に剖検

17.5.2. 交配群

群構成は、以下に示したように被験物質投与群として3群を設定し、その他に対照群を設けた。各群の動物数は、雌親12例とした。

群	投与量 (mg/kg/ day)	濃度 (mg/ mL)	ラベル の色	動物数 (動物番号)	
				雌親	
1群 対照 (注射用水)	0	0	白色	12	 (F01161 – F01172)
2群 4-メチルピリジン	5	1	茶色	12	 (F02261 – F02272)
3群 4-メチルピリジン	20	4	青色	12	 (F03361 – F03372)
4群 4-メチルピリジン	80	16	紫色	12	 (F04461 – F04472)

17.6. 投与量設定の理由

4-メチルピリジンの投与量は、予備試験³⁾ (投与段階: 0, 50, 100 及び 200 mg/kg, 使用動物数: 各

群雌雄各 5 例、投与期間: 14 日間) の結果から決定した。予備試験において、200 mg/kg 投与で雌雄とも死亡又は瀕死が全例に、100 mg/kg 投与の雄で瀕死が 1 例に発現した。200 mg/kg 投与で体重及び摂餌量の低値又は低値傾向、100 mg/kg 投与の雄で体重及び摂餌量の低値傾向、雌で副腎重量の高値及び血小板数の低値、50 mg/kg 投与の雌で血小板数の低値が認められた。

そこで、当試験では、100 及び 50 mg/kg のほぼ中間用量である 80 mg/kg を高用量とし、以下公比 4 で 20 mg/kg を中間用量、5 mg/kg を低用量に設定した。

対照として媒体(注射用水)のみを被験物質投与群と同容量投与する群を設けた。

17.7. 観察及び検査項目

17.7.1. 主試験群雌雄

17.7.1.1. 一般状態

死亡の有無の確認及び一般状態の観察は、投与期間中に投与前及び投与後(投与後 6 - 197 分)の 1 日 2 回、回復期間中に 1 日 1 回及び剖検日に 1 回行った。

投与期間中に詳細な観察(FOB)を実施した場合は、詳細な観察(FOB)終了後に投与後の一般状態を観察した。ただし、詳細な観察(FOB)を行う前に流涎が確認された場合は、それを投与後の一般状態として記録した(15.2. 試験計画書に従わなかったこと参照)。

自発運動量測定を実施した場合は、自発運動量測定終了後に投与後の一般状態を観察した。ただし、自発運動量測定を行う前に流涎が確認された場合は、それを投与後の一般状態として記録した。

17.7.1.2. 体重

体重は、1 週間に 2 回測定した[測定日: 投与 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 28 及び 29 日(印 1 日), 回復 4, 8, 11, 14 及び 15 日(電子天秤: PB3002, PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)]。

17.7.1.3. 摂餌量

摂餌量は、1 週間に 2 回 1 日量を測定した[雄の残量測定日: 投与 2, 5, 9 及び 12 日, 回復 2, 5, 9 及び 12 日, 雌の残量測定日: 投与 2, 5, 9, 12, 16, 19, 23 及び 26 日, 回復 2, 5, 9 及び 12 日(電子天秤: PB3002, PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)]。摂餌量の Tables, Figs 及び Appendices の表示は残量の測定日とした。

17.7.1.4. 摂水量

摂水量は、1週間に2回1日量を測定した [雄の残量測定日：投与2, 5, 9及び12日，回復2, 5, 9及び12日，雌の残量測定日：投与2, 5, 9, 12, 16, 19, 23及び26日，回復2, 5, 9及び12日 (電子犬秤: PB3002, PG2002-S又はPB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)]. 摂水量のTables, Figs及びAppendicesの表示は残量の測定日とした.

17.7.1.5. 詳細な観察 (FOB)

全例について、群分け日、投与7, 14, 21及び27日に下記の1)–3)の項目を観察した。群分け日の観察は、午後0時48分 – 午後2時21分までの間に実施した。投与期間中の観察は、投与後約1時間 (投与後57–65分) に実施した。観察者はほぼ固定し、Blindで実施した。

- 1) 姿勢、眼瞼閉鎖状態、常同行動 (過度の身づくろい、反復旋回運動、噛み付き行動)，間代性痙攣及び強直性痙攣はケージ内で観察した。
- 2) ケージからの出し易さ、扱い易さ、筋の緊張、被毛の状態、粘膜の状態、流涙、流涎、立毛、瞳孔及び呼吸状態は手に持って観察した。
- 3) 排尿、排便、立ち上がり及び毛づくろい回数はオープンフィールド内で2分間観察した。また、同時に歩行状態、眼瞼閉鎖状態、覚醒度、異常行動及び正向反射をオープンフィールド内で観察した。

17.7.1.6. 感覚応答検査

投与期間終了時剖検例について、投与27日の詳細な観察 (FOB) 終了後に瞳孔反射、接近反射、触覚反射、聴覚反射及び痛覚反射を作業台の上で検査した。観察者はほぼ固定し、Blindで実施した。

17.7.1.7. 握力測定

投与期間終了時剖検例について、投与27日の感覚応答検査終了後にCPUゲージ (San Diego Instruments Inc.) を用いて、前肢及び後肢の握力を5回測定した。最高値と最低値を除いた中央の3測定値の平均値をその動物の握力値とした。観察者はほぼ固定し、Blindで実施した。

17.7.1.8. 自発運動量測定

投与期間終了時剖検例について、投与26日にActivity Monitor (MED Associates Inc.) を使用し、歩行量及び立ち上がり回数について投与後1時間から2時間まで10分間隔で測定した。自発運動量測定で、主試験群雄に被験物質による影響が認められたため、主試験群雄は回復期間終了前 (回復10日) に歩行量及び立ち上がり回数について10分間隔で1時間測定した。

17.7.1.9. 尿検査

投与期間終了前(投与 23 日, 投与検体投与前)に投与期間終了時の剖検用動物, 回復期間終了前(回復 12 日)に回復期間終了時の剖検用動物について, 採尿ケージを用いて絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後, 引き続いで給餌・給水下で 24 時間尿を採取した。採取した尿について,以下の検査を実施した。検査後の尿は廃棄した。

項目	測定方法	使用機器
尿量 (UV) ^{b)}	重量測定及び尿比重より算出	電子天秤 PG2002-S 又は PB3002-S/FACT (メトラー・トレド株式会社)
色調 ^{a)}	外観判定	-
尿比重 (SG) ^{b)}	屈折率	屈折型尿比重計 ユリペット-II D(株式会社ニコン)
pH ^{a)} 蛋白質 ^{a)} ブドウ糖 ^{a)} ケトン体 ^{a)} ビリルビン ^{a)} 潜血 ^{a)} ウロビリノーゲン ^{a)}	尿検査試験紙	尿化学分析装置 クリニテック アドバンタス (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社)
沈渣(上皮細胞, 赤血球, 白血球, 円柱, 結晶) ^{a)}	鏡検	顕微鏡(オリンパス株式会社)

a) 新鮮尿

b) 24 時間尿 [交配期間中の 80 mg/kg 群の雄 1 例 (No. M04401) は検査しなかった。]

17.7.1.10. 血液学的検査

最終投与の翌日（投与 29 日）及び回復期間終了後（回復 15 日）にペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与（40 mg/kg）による麻酔下で腹大動脈から EDTA-2K コーティングチューブ（ベノジエクト[®]II 真空採血管、VP-DK052K05、テルモ株式会社）に血液を採取し（麻酔時刻：午前 9 時 30 分 – 10 時 50 分、採血時刻：午前 9 時 39 分 – 11 時 1 分）、以下の血液学的検査を実施した。動物は、動物飼育室から移動後、1 時間以上経過してから採血した。プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度は、血液を 3.2 w/v% クエン酸ナトリウムで処理後、遠心分離 [約 4°C, 3000 rpm (約 1972×g), 15 分間、遠心機：CF 8DL、日立工機株式会社] して得た血漿を用いて測定した。測定後の残余血液は廃棄した。

項目	測定方法	使用機器
赤血球数 (RBC)	シースフローDC 検出法	
ヘモグロビン量	SLS ヘモグロビン法	
ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法	
血小板数	シースフローDC 検出法	
平均赤血球容積 (MCV)	RBC 及び HCT より算出	多項目自動血球分析装置 XT-2000iV (シスメックス株式会社)
平均赤血球血色素量 (MCH)	RBC 及び HGB より算出	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	HCT 及び HGB より算出	
白血球数 (WBC)		
白血球分類	フローサイトメトリー法	
網状赤血球比率		
プロトロンビン時間 (PT)		全自動血液凝固測定装置 CA-530 (シスメックス株式会社)
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式	
フィブリノーゲン濃度		

17.7.1.11. 血液生化学的検査

血液学的検査用の血液と同時に腹大動脈から採取した血液を遠心分離 [約 4°C, 3000 rpm (約 1972×g), 15 分間、遠心機：CF 8DL、日立工機株式会社] して得た血清は、血液生化学的検査測定用血清 (0.6 mL) 1 本、血中ホルモン測定用血清 (0.3 mL) 3 本及び保管用血清 (0.3 mL) 4 本に分けて分取した（小分けチューブ：Safe-Lock Tubes, 1.5 mL, エッペンドルフ株式会社）。血中ホルモン

測定用血清及び保管用血清は冷凍庫内に保管した。

血液生化学的検査測定用血清について、以下の血液生化学的検査を実施し、測定後の残余血清は廃棄した。

項目	測定方法	使用機器
AST	MDH-UV 法 (JSCC 標準化対応法)	
ALT	LDH-UV 法 (JSCC 標準化対応法)	
ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 標準化対応法)	
γ-GT	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法 (JSCC 標準化対応法)	
総コレステロール	COD-HDAOS 法	
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法 (グリセリン消去法)	生化学自動分析装置 AU 400
総蛋白	Biuret 法	(ベックマン・コールター・バイオメディカル株式会社)
尿素窒素	ウレアーゼ・GIDH 法	
クレアチニン	クレアチニナーゼ・F-DAOS 法	
総ビリルビン	BOD 法	
ブドウ糖	ヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法	
無機リン	PNP-XDH 法	
カルシウム (Ca)	o-CPC 法	
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	
カリウム (K)	イオン選択電極法	
塩素 (Cl)	イオン選択電極法	

項目	測定方法	使用機器
アルブミン	蛋白分画値(電気泳動法)と総蛋白値から算出	—
A/G	蛋白分画値(電気泳動法)からの算出	自動電気泳動装置 AES 320 (ベックマン・コールター・バイオメディカル株式会社)

17.7.1.12. 血中ホルモンの測定

血中ホルモン測定用血清及び保管用血清の保管場所の温度を以下に示した。

サンプル	保管容器	保管場所	温度
血中ホルモン測定用血清及び保管用血清 (a)	Safe-Lock Tubes, 1.5 mL (エッペンドルフ株式会社)	超低温フリーザー: ULT1786-9JD (Kendro Laboratory Products)	設定: -80°C 許容範囲: -90--70°C 実測値: -84--73°C

(a) 2010年11月22日(初回採血日)-2010年12月29日(測定終了日)

投与期間終了時剖検例について、トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4)及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)を以下の方法で測定した。二重測定とし、2測定値の平均値をその動物の値とした。

測定後の残余血清は廃棄した。

T3、T4及びTSH測定に使用した測定キットは、使用前に事前評価し、支障がないことを確認した。

保管用血清及び回復期間終了時剖検例の血中ホルモン測定用血清は、再測定あるいは他のホルモン測定の必要がないことを確認後、廃棄した。

項目	測定方法	使用機器
トリヨードサイロニン(T3)	Mouse/Rat Triiodothyronine (T3) ELISA Kit (Calbiotech, Inc.)	マイクロプレートリーダー (POWERSCAN HT, DSファーマバイオメディカル株式会社)
サイロキシン(T4)	Mouse/Rat Thyroxine (T4) ELISA Kit (Calbiotech, Inc.)	解析ソフト (KC4, V3.4, DSファーマバイオメディカル株式会社)
甲状腺刺激ホルモン(TSH)	Rodent TSH ELISA Test Kit (Endocrine Technologies, Inc.)	解析ソフト (KC4, V3.4, DSファーマバイオメディカル株式会社)

17.7.1.13. 剖検及び器官重量の測定

上記の18.7.1.10.及び18.7.1.11.の項で採血した動物をさらに放血して安楽死させた後、剖検した。

雌は、剖検日を含む4日間(1日1回)、膣垢検査により性周期を観察し、剖検日の性周期を決定した。

雌の剖検日の性周期は病理組織学的検査のための参考とし、個別表のみ作成した。

脳、下垂体、唾液腺(舌下腺、顎下腺)、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巢、精巢上体、前立腺腹葉、精嚢(凝固腺を含む)、卵巣及び子宮は重量を測定した(電子天秤: AB204、メトラー・トレド株式会社)。なお、下垂体及び甲状腺重量は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで1晩固定後、測定した。対器官は一括秤量した。

各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。

17.7.1.14. 病理組織学的検査

心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下頸リンパ節、腸間膜リンパ節、腎臓、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺腹葉、精嚢(凝固腺を含む)、卵巣、子宮、膣、下垂体、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、大脳、小脳、橋、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(骨髄を含む)、大腿直筋及び乳腺は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、肺及び気管は10 vol%中性緩衝ホルマリンを注入後、10 vol%中性緩衝ホルマリンに浸漬固定し、精巢及び精巢上体はブアン液で2-3時間固定後、10 vol%中性緩衝ホルマリンに再固定し、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後、10 vol%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

対照群及び80 mg/kg群の投与期間終了時に剖検した動物について、上記器官・組織のHE染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

精巢については、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本も作製したが、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本での検査は必要ないと判断したため、病理組織学的検査はHE染色組織標本にて行った。

切り出し後の器官・組織は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで保管した。

雄の80 mg/kg群で病理組織学的に毒性影響が示唆された肝臓及び胃については、雄の20及び5 mg/kg群の投与期間終了時の剖検例並びに回復期間終了時の剖検例についても病理組織学的検査を実施した。

雌の80 mg/kg群で病理組織学的に毒性影響が示唆された胃については、雌の20及び5 mg/kg群の投与期間終了時の剖検例並びに回復期間終了時の剖検例についても病理組織学的検査を実施した。

17.7.2. 交配群雌親

17.7.2.1. 一般状態

死亡の有無の確認及び一般状態の観察は、投与期間中に投与前及び投与後（投与後8-160分）の1日2回及び剖検日に1回行った。

投与期間中に詳細な観察(FOB)を実施した場合は、詳細な観察(FOB)終了後に投与後の一般状態を観察した。ただし、詳細な観察(FOB)を行う前に流涎が確認された場合は、それを投与後の一般状態として記録した(15.2. 試験計画書に従わなかつたこと参照)。

17.7.2.2. 死亡動物

死亡例は、体重を測定し(電子天秤: PG2002-S, メトラー・トレド株式会社), 剖検後、妊娠黄体数及び着床数の算定を行った。主試験群雌の剖検で保管した器官・組織並びに胎児及び胎盤は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し、保管した。10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定した器官・組織のHE染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

子宮内の発育状態の指標として、胎児の外表異常の有無を観察し、胎児及び胎盤の重量を測定した(電子天秤: AB204, メトラー・トレド株式会社)。

雌親の体重、胎児及び胎盤の重量は参考値とし、個別表のみ作成した。

17.7.2.3. 体重

体重は、交配開始前、交配期間中及び交配期間終了後には1週間に2回[測定日: 投与1, 4, 8, 11, 15(交配開始日), 18, 22, 25, 29(交配期間終了日), 32(交配期間終了後3日), 36, 39, 43, 46, 50及び53日(交配期間終了後24日)], 妊娠期間中には妊娠0, 7, 14及び20日、哺育期間中には哺育0, 4及び5日に測定した(電子天秤: PB3002, PG2002-S又はPB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)。

17.7.2.4. 摂餌量

摂餌量は、交配開始前には1週間に2回1日量(残量測定日: 投与2, 5, 9及び12日), 妊娠期間中には妊娠2, 9, 16及び20日に1日量、哺育期間中には哺育2日に1日量を測定した(電子天秤: PB3002, PG2002-S又はPB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)。摂餌量のTables, Figs及びAppendicesの表示は残量の測定日とした。

17.7.2.5. 摂水量

摂水量は、交配開始前には1週間に2回1日量(残量測定日: 投与2, 5, 9及び12日), 妊娠期間中には妊娠2, 9, 16及び20日に1日量、哺育期間中には哺育2日に1日量を測定した(電子天

秤: PB3002, PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社). 摂水量の Tables, Figs 及び Appendices の表示は残量の測定日とした.

17.7.2.6. 詳細な観察 (FOB)

全例について、群分け日、投与 7 及び 14 日、妊娠 1, 8 及び 15 日、哺育 4 日に下記の 1)–3) の項目を観察した。群分け日の観察は、午後 2 時 25 分–3 時 57 分までの間に実施した。投与期間中の観察は、投与後約 1 時間 (投与後 59–69 分) に実施した。観察者はほぼ固定し、Blind で実施した。

- 1) 姿勢、眼瞼閉鎖状態、常同行動 (過度の身づくろい、反復旋回運動、噛み付き行動)、間代性痙攣及び強直性痙攣はケージ内で観察した。
- 2) ケージからの出し易さ、扱い易さ、筋の緊張、被毛の状態、粘膜の状態、流涙、流涎、立毛、瞳孔及び呼吸状態は手に持って観察した。
- 3) 排尿、排便、立ち上がり及び毛づくろい回数はオープンフィールド内で 2 分間観察した。また、同時に歩行状態、眼瞼閉鎖状態、覚醒度、異常行動及び正向反射をオープンフィールド内で観察した。

17.7.2.7. 性周期観察

性周期観察は、投与開始日から交尾確認前日又は交配期間終了日まで 1 日 1 回、膣垢を検査して行った。

17.7.2.8. 交尾不成立雌親の剖検

交尾不成立雌親は、交配期間終了後 24 日 (投与 53 日) にペントバルビタールナトリウム (40 mg/kg) の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈から放血して安楽死させた後に剖検し、妊娠の有無の確認を行った。

着床の認められなかった雌親は未交尾動物とした。

脾臓、舌下腺、顎下腺、卵巢、子宮、膣及び乳腺は、10 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定し、保管した。

17.7.2.9. 分娩状態の観察

母動物は自然分娩させ、分娩状態の異常 (衰弱、多量の出血、出産児の喰殺など) の有無及び触診による分娩終了の確認を妊娠 21 日から妊娠 25 日まで 1 日 1 回 (午前 10 時頃) 行った。午前 10 時頃に分娩が終了していた場合、その日を哺育 0 日とした。

17.7.2.10.全児動物が死亡した母動物の剖検

全児動物が死亡した母動物は、体重を測定し(電子天秤: PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社), ペントバルビタールナトリウム(40 mg/kg)の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈から放血して安楽死させた後に剖検し、妊娠黄体数及び着床数の算定を行った。

脾臓、舌下腺、頸下腺、卵巣、子宮、腫及び乳腺は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し、保管した。

母動物の体重は参考値とし、個別表のみ作成した。

17.7.2.11.哺育状態の観察

哺育状態(乳頭発達、巣作り行動、授乳行動など)の異常の有無は、哺育0から4日まで1日1回観察した。

17.7.2.12.哺育5日の母動物の剖検及び器官重量の測定

母動物は、哺育5日にペントバルビタールナトリウム(40 mg/kg)の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈から放血して安楽死させた後に剖検し、妊娠黄体数及び着床数の算定を行った。

卵巣及び子宮は重量を測定した(電子天秤: AB204, メトラー・トレド株式会社)。対器官は一括秤量した。

各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。

17.7.2.13.哺育5日の母動物の病理組織学的検査

脾臓、舌下腺、頸下腺、卵巣、子宮、腫、乳腺は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定した。

対照群の6例(動物番号の若い順)及び80 mg/kg群の4例について、卵巣、子宮、腫及び乳腺のHE染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

切り出し後の器官・組織は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで保管した。

17.7.3. 親動物の生殖発生検査

2週間投与された主試験群雄と交配群雌親を同用量群内で動物番号の若い順に1対1の組み合わせで同居交配させた。

交配期間は14日間を限度とし、交尾確認まで連続同居交配とした。交尾確認は毎朝ほぼ一定時刻に行い、膣栓又は膣垢内に精子を確認した雌親を交尾動物として、その日を妊娠0日とした。

17.7.4. 児動物

17.7.4.1. 出産時観察

出産時に総出産児数と性、死産児数、新生児数及び外表異常の有無を観察した。

死産児は、体重を測定し(電子天秤: PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社), 剖検後, 10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し, 保管した。

分娩終了の観察時に部分的に喰殺された児動物は、死産児に含め、剖検後 10 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し、保管した。

分娩終了の観察時に不明な児動物は、死産児が母動物により喰殺されたものとし、死産児に含めた。

17.7.4.2. 一般状態

死亡の有無の確認及び一般状態の観察は、1日1回行った。

観察時に不明な児動物は、死亡した児動物が母動物により喰殺されたものとし、死亡児に含めた。

17.7.4.3. 死亡児動物

死亡児動物は、体重を測定し(電子天秤: PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社), 剖検した。

児動物のその日の体重は参考値とし、個別表のみ作成した。

17.7.4.4. 体重

体重は、哺育0及び4日に測定した(電子天秤: PG2002-S 又は PB3002-S/FACT, メトラー・トレド株式会社)。

17.7.4.5. 哺育4日剖検

児動物は、哺育4日に20%イソフルランによる麻酔下で腹大動脈から放血して安楽死させた後、剖検した。

17.7.5. 各種データの算出式

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

$$\text{受胎率} (\%) = (\text{受胎雌親数}/\text{交尾成立動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} (\%) = (\text{新生児出産雌親数}/\text{受胎雌親数}) \times 100$$

妊娠期間 (日) = 分娩日 (哺育 0 日) - 交尾確認日

着床率 (%) = (着床数/妊娠黄体数) × 100

分娩率 (%) = (総出産児数/着床数) × 100

児の産出率 (%) = (哺育 0 日の新生児数/着床数) × 100

出生率 (%) = (哺育 0 日の新生児数/総出産児数) × 100

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

性比 = 雄/雌

外表異常の出現率 (%) = (外表異常新生児数/新生児数) × 100

17.8. 統計学的方法

測定値の統計学的解析は、下記のように行った。

有意水準は、Bartlett検定⁴⁾及びF検定⁴⁾は5%，その他の検定は両側5%及び1%とした。

一般状態、尿検査での色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣並びに剖検所見について統計学的解析は行わなかった。児動物の項目は一腹の平均を1単位とし、児動物の体重は一腹の平均値と腹重量値を算出した。

- a) 体重、摂餌量、摂水量、詳細な観察(FOB)における排尿、排便、立ち上がり及び毛づくろい回数、握力、自発運動量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液生化学的検査、血中ホルモン濃度(T3, T4, TSH)、器官重量(相対重量を含む)、発情回数、交尾所要日数、妊娠期間、妊娠黄体数、着床数、総出産児数、哺育 0 日の新生児数、死産児数及び哺育 4 日の生存児数については、各群で平均値及び標準偏差を算出した。

次に、Bartlett検定により分散の一様性を検定した。その結果、等分散の場合には対照群と各被験物質投与群との間でDunnett検定⁵⁾を実施した。不等分散の場合には、対照群と各被験物質投与群との間でSteel検定⁶⁾を実施した。

- b) 着床率、分娩率、児の産出率、出生率、哺育 4 日の生存率、性比及び外表異常の出現率については、各群で平均値及び標準偏差を算出した。

次に、対照群と各被験物質投与群との間でSteel検定を実施した。

- c) 回復期間中の雌の体重、摂餌量、摂水量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量(相対重量を含む)については、F検定により対照群と80 mg/kg群との間で分散の一様性の検定を実施し、等分散の場合にはStudentのt検定⁴⁾、不等分散の場合にはAspin-Welchのt検定⁴⁾を実施した。

- d) 詳細な観察(FOB)(ただし、排尿、排便、立ち上がり及び毛づくろい回数を除く)及び感覚応

答検査については、各群で平均値及び範囲を算出した。次に、対照群と各被験物質投与群との間でSteel検定を実施した。

- e) 交尾率、受胎率及び出産率については、対照群と各被験物質投与群との間でFisherの正確検定⁷⁾を実施した。
- f) 病理組織学的検査において、80 mg/kg 群で毒性学的影響が示唆され、20 及び 5 mg/kg 群についても検査を実施した肝臓又は胃の所見については、対照群と各被験物質投与群との間でSteel検定を実施した。

Dunnett検定及びSteel検定には、統計パッケージSASのPROBMC関数⁸⁾を使用した。

18. 試験結果

18.1. 反復投与毒性

18.1.1. 一般状態

18.1.1.1. 投与期間中雄 (Table 1; Appendices 1-1 – 1-4)

死亡例又は瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

80 mg/kg 群で投与後に一過性の流涎が 8 例にみられた。20 及び 5 mg/kg 群並びに対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

18.1.1.2. 投与期間中雌 (Table 2; Appendices 2-1 – 2-4)

死亡例又は瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

80 mg/kg 群で投与後に一過性の流涎が 6 例にみられた。20 及び 5 mg/kg 群並びに対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

18.1.1.3. 回復期間中雄 (Table 1; Appendices 1-1 – 1-4)

死亡例又は瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

いずれの群とも、一般状態の異常はみられなかった。

18.1.1.4. 回復期間中雌 (Table 2; Appendices 2-1 and 2-4)

死亡例又は瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

80 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

18.1.1.5. 交配群雌親 (Tables 3, 4, and 5; Appendices 3-1 – 3-4, 4-1 – 4-4, and 5-1 – 5-4)

死亡例は、80 mg/kg 群で 2 例 (No. F04464: 妊娠 24 日に死亡, No. F04468: 妊娠 23 日に死亡) に認められた。死亡例では、前日又は当日に体温下降がみられた。20 及び 5 mg/kg 群並びに対照群では、死亡例又は瀕死例は認められなかった。

流産例又は早産例は、いずれの群にも認められなかった。

80 mg/kg 群で投与後に一過性の流涎が妊娠期間中は 7 例、哺育期間中には 2 例にみられた。20 及び 5 mg/kg 群並びに対照群では、交配開始前、交配期間中、妊娠期間中及び哺育期間中とも一般状態の異常はみられなかった。

18.1.2. 体重

18.1.2.1. 投与期間中雄 (Table 6; Fig. 2; Appendices 6-1 – 6-4)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて有意差はみられないものの、投与 18, 22, 25 及び 28 日に体重の低値傾向がみられた。

20 及び 5 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

18.1.2.2. 投与期間中雌 (Table 7; Fig. 3; Appendices 7-1 – 7-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

18.1.2.3. 回復期間中雄 (Table 6; Fig. 2; Appendices 6-1 – 6-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

18.1.2.4. 回復期間中雌 (Table 7; Fig. 3; Appendices 7-1 and 7-4)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

18.1.2.5. 交配群雌親 (Tables 8, 9, and 10; Fig. 4; Appendices 8-1 – 8-4, 9-1 – 9-4, and 10-1 – 10-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

18.1.3. 摂餌量

18.1.3.1. 投与期間中雄 (Table 11; Fig. 5; Appendices 11-1 – 11-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

18.1.3.2. 投与期間中雌 (Table 12; Fig. 6; Appendices 12-1 – 12-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

18.1.3.3. 回復期間中雄 (Table 11; Fig. 5; Appendices 11-1 – 11-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

18.1.3.4. 回復期間中雌 (Table 12; Fig. 6; Appendices 12-1 and 12-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

18.1.3.5. 交配群雌親 (Tables 13, 14, and 15; Fig. 7; Appendices 13-1 – 13-4, 14-1 – 14-4, and 15-1 – 15-4)

20 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 2 日の摂餌量に有意な低値がみられたが、投与量に依存した変化ではないことから、毒性学的影響とは考えられない。

80 及び 5 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

18.1.4. 摂水量

18.1.4.1. 投与期間中雄 (Table 16; Fig. 8; Appendices 16-1 – 16-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

18.1.4.2. 投与期間中雌 (Table 17; Fig. 9; Appendices 17-1 – 17-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

18.1.4.3. 回復期間中雄 (Table 16; Fig. 8; Appendices 16-1 – 16-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

18.1.4.4. 回復期間中雌 (Table 17; Fig. 9; Appendices 17-1 and 17-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

18.1.4.5. 交配群雌親 (Tables 18, 19, and 20; Fig. 10; Appendices 18-1 – 18-4, 19-1 – 19-4, and 20-1 – 20-4)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠 16 及び 20 日に摂水量の有意な高値がみられた。

20 及び 5 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

18.1.5. 詳細な観察 (FOB)

18.1.5.1. 雄 (Table 21; Appendices 21-1 – 21-4)

手に持って行った観察では、80 mg/kg群で軽度の流涎を示す動物が投与21日に1例、27日に5例にみられ、投与27日のグレードについては対照群と比べて有意差が認められた。オープンフィールド内の観察では、80 mg/kg群で対照群と比べ投与21日に排便回数及び投与27日に立ち上がり回数の有意な高値がみられたが、一過性の変化であることから、毒性学的影響とは考えられない。

20及び5 mg/kg群では、各測定日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

18.1.5.2. 雌 (Table 22; Appendices 22-1 – 22-4)

手に持って行った観察では、80 mg/kg群で軽度の流涎を示す動物が投与21日に3例、27日に2例にみられた。オープンフィールド内の観察では、5 mg/kg群で対照群と比べ投与21日に立ち上がり回数の有意な高値がみられたが、投与量に依存した変化ではないことから、毒性学的影響とは考えられない。

20 mg/kg群では、各測定日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

18.1.5.3. 交配群雌親 (Table 23; Appendices 23-1 – 23-4)

手に持って行った観察では、80 mg/kg群で軽度の流涎を示す動物が妊娠8日及び15日に各2例にみられた。

20及び5 mg/kg群では、各測定日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

18.1.6. 感覚応答

18.1.6.1. 投与期間終了時雄 (Table 24; Appendices 24-1 – 24-4)

いずれの群とも、各項目に異常はみられなかった。

18.1.6.2. 投与期間終了時雌 (Table 25; Appendices 25-1 – 25-4)

いずれの群とも、各項目に異常はみられなかった。

18.1.7. 握力

18.1.7.1. 投与期間終了時雄 (Table 26; Appendices 26-1 – 26-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

18.1.7.2. 投与期間終了時雌 (Table 27; Appendices 27-1 – 27-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

18.1.8. 自発運動量

18.1.8.1. 投与期間終了時雄 (Table 28; Appendices 28-1 – 28-4)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて投与後 70, 80 及び 100 分の歩行量並びに総歩行量の有意な低値、投与後 80 分の立ち上がり回数及び総立ち上がり回数の有意な低値がみられた。20 mg/kg 群では、対照群と比べて総歩行量の有意な低値がみられた。

5 mg/kg 群では、対照群と比べて投与後 120 分に歩行量の有意な高値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、被験物質による影響とは考えられない。

18.1.8.2. 投与期間終了時雌 (Table 29; Appendices 29-1 – 29-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.8.3. 回復期間雄 (Table 30; Appendices 30-1 – 30-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.9. 尿検査

18.1.9.1. 投与期間終了時雄 (Table 31; Appendices 31-1 – 31-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

18.1.9.2. 投与期間終了時雌 (Table 32; Appendices 32-1 – 32-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

18.1.9.3. 回復期間終了時雄 (Table 33; Appendices 33-1 – 33-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

18.1.9.4. 回復期間終了時雌 (Table 34; Appendices 34-1 and 34-2)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

80 mg/kg 群では、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

18.1.10. 血液学的検査

18.1.10.1. 投与期間終了時雄 (Table 35; Appendices 35-1 – 35-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.10.2. 投与期間終了時雌 (Table 36; Appendices 36-1 – 36-4)

5 mg/kg 群では、対照群と比べて赤血球数の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないこと及び試験施設の背景データの範囲 [赤血球数: $760 \pm 34 (10^4/\mu\text{L})$; Attachment 11] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

80 及び 20 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.10.3. 回復期間終了時雄 (Table 37; Appendices 37-1 – 37-4)

80 mg/kg 群では、対照群と比べて網状赤血球比率の有意な高値及びプロトロンビン時間の有意な延長がみられたが、投与期間終了時には認められなかった変化であること及び試験施設の背景データの範囲 [網状赤血球比率: $3.18 \pm 0.68 (\%)$, プロトロンビン時間: $20.4 \pm 3.2 (\text{sec})$; Attachment 10] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

20 mg/kg 群では、対照群と比べて活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長及び単球比率の有意な高値がみられたが、投与期間終了時には認められなかった変化であること、投与量に関連した変化ではないこと及び試験施設の背景データの範囲 [活性化部分トロンボプラスチン時間: $22.8 \pm 2.1 (\text{sec})$, 単球比率: $2.7 \pm 0.9 (\%)$; Attachment 10] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

5 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.10.4.回復期間終了時雌 (Table 38; Appendices 38-1 and 38-2)

80 mg/kg群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.11. 血液生化学的検査

18.1.11.1.投与期間終了時雄 (Table 39; Appendices 39-1 – 39-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて塩素の有意な低値がみられた。

80 mg/kg群では、対照群と比べて総コレステロールの有意な低値がみられたが、試験施設の背景データの範囲 [総コレステロール: 52.5 ± 11.6 (mg/dL), Attachment 12] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。20 mg/kg群では、対照群と比べてナトリウムの有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないこと及び試験施設の背景データの範囲 [ナトリウム: 144.8 ± 1.2 (mEq/L); Attachment 12] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。5 mg/kg群では、対照群と比べて総コレステロールの有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないこと及び試験施設の背景データの範囲 [総コレステロール: 52.5 ± 11.6 (mg/dL); Attachment 12] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

18.1.11.2.投与期間終了時雌 (Table 40; Appendices 40-1 – 40-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べてカリウムの有意な低値がみられた。

80 mg/kg群では、対照群と比べて γ -GTの有意な低値がみられたが、試験施設の背景データの範囲 [γ -GT: 0.60 ± 0.20 (IU/L); Attachment 13] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.11.3.回復期間終了時雄 (Table 41; Appendices 41-1 – 41-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べてALP及び無機リンの有意な高値並びにクレアチニンの有意な低値がみられたが、投与期間終了時には認められなかった変化であること及び試験施設の背景データの範囲 [ALP: 373.4 ± 84.0 (IU/L), 無機リン: 7.4 ± 0.7 (mg/dL), クレアチニン: 0.26 ± 0.03 (mg/dL); Attachment 12] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.11.4.回復期間終了時雌 (Table 42; Appendices 42-1 and 42-2)

80 mg/kg群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

18.1.12. 血中ホルモン濃度

18.1.12.1. 投与期間終了時雄 (Table 43; Appendices 43-1 – 43-4)

各投与群とも、対照群と比べてT3, T4及びTSH濃度に有意差はみられなかった。

18.1.12.2. 投与期間終了時雌 (Table 44; Appendices 44-1 – 44-4)

各投与群とも、対照群と比べてT3, T4及びTSH濃度に有意差はみられなかった。

18.1.13. 剖検所見

18.1.13.1. 投与期間終了時雄 (Table 45; Appendices 45-1 – 45-4)

80 mg/kg群で精巣及び精巣上体の小型が1例 (No. M04401) にみられたが、1例の片側性の所見であることから、被験物質による影響とは考えられない。

20及び5 mg/kg群並びに対照群では、異常はみられなかった。

18.1.13.2. 投与期間終了時雌 (Table 46; Appendices 46-1 – 46-4)

80 mg/kg群では、腺胃粘膜の暗赤色斑が1例 (No. F04453) にみられた。

20及び5 mg/kg群並びに対照群では、異常はみられなかった。

18.1.13.3. 回復期間終了時雄 (Table 47; Appendices 47-1 – 47-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

18.1.13.4. 回復期間終了時雌 (Table 48; Appendices 48-1 and 48-2)

80 mg/kg群及び対照群では、異常はみられなかった。

18.1.13.5. 交配群雌親 (Table 49; Appendices 49-1 – 49-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

18.1.13.6. 交配群死亡雌親 (Table 49; Appendix 49-4)

80 mg/kg 群の死亡例では、異常はみられなかった。

18.1.14. 器官重量

18.1.14.1. 投与期間終了時雄 (Table 50; Appendices 50-1 – 50-4)

剖検日の体重は、80 mg/kg群で対照群と比べて低値傾向がみられた。20及び5 mg/kg群では、対照群に比べて剖検日の体重に有意差はみられなかった。

80 mg/kg群では、対照群と比べて心臓の絶対重量の有意な低値がみられたが、対照群に比べて相対重量に差はないこと及び試験施設の背景データの範囲 [心臓絶対重量: 1.32 ± 0.12 (g); Attachment 14] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

20 mg/kg群では、対照群と比べて精巣上体の相対重量の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないこと及び試験施設の背景データの範囲 [精巣上体相対重量: 272 ± 42 (mg%); Attachment 14] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

5 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

18.1.14.2. 投与期間終了時雌 (Table 51; Appendices 51-1 – 51-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

80 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の相対重量の有意な高値がみられた。

80及び20 mg/kg群では、対照群と比べて下垂体の相対重量の有意な高値がみられたが、試験施設の背景データの範囲 [下垂体相対重量: 7.0 ± 0.7 (mg%); Attachment 15] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

5 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

18.1.14.3. 回復期間終了時雄 (Table 52; Appendices 52-1 – 52-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

各投与群とも、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

18.1.14.4. 回復期間終了時雌 (Table 53; Appendices 53-1 and 53-2)

剖検日の体重は、80 mg/kg群では対照群と比べて有意差はみられなかった。

80 mg/kg群では、対照群と比べて脾臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられたが、投与期間終了時には認められなかった変化であること及び試験施設の背景データの範囲 [脾臓絶対重量: 550 ± 84 (mg), 脾臓相対重量: 191 ± 23 (mg%) ; Attachment 16] 内の変化であることから、被験物質による影響とは考えられない。

18.1.14.5. 交配群雌親 (Table 54; Appendices 54-1 – 54-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

80 mg/kg群では、対照群と比べて子宮の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。

20 及び 5 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

18.1.15. 病理組織学的所見

18.1.15.1. 投与期間終了時雄 (Table 55; Appendices 55-1 – 55-4)

肝臓: 小葉中心性の細胞浸潤が80 mg/kg群で3例及び20 mg/kg群で1例にみられ、その程度はいずれもごく軽度であった。

胃: 腺胃の糜爛が80 mg/kg群で1例にみられ、その程度はごく軽度であった。

その他の変化として、以下に示した所見が得られた。

心臓: 細胞浸潤が80 mg/kg群で1例と対照群で1例にみられた。

腎臓: 両側性の尿細管の硝子滴及び両側性の尿細管の好塩基性変化が80 mg/kg群で1例、片側性の囊胞が80 mg/kg群で1例にみられた。

精巣: 片側性の精細管の萎縮が80 mg/kg群で1例にみられた。剖検時に精巣に小型化がみられた例であった。

精巣上体: 片側性の萎縮、片側性の管腔内の細胞残渣が80 mg/kg群で1例にみられた。いずれも剖検時に精巣上体に小型化がみられた例であった。片側性の精子肉芽腫が対照群で1例にみられた。

甲状腺: 異所性胸腺が対照群で1例にみられた。

眼球: 片側性の網膜異形成が80 mg/kg群及び対照群で各1例にみられた。

なお、80 mg/kg群にみられた変化は対照群でも通常観察される所見であること、その出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、80 mg/kg群及び対照群では、肺、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、十二指腸、空腸、回腸、ペイエル板、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、トロボリンパ節、腸管膜リンパ節、膀胱、前立腺腹葉、精嚢、凝固腺、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、橋、脊髄、坐骨神経、ハーダー腺、胸骨、大腿骨、胸骨骨髓、大腿骨骨髓、大腿直筋及び乳腺に異常はみられなかった。

18.1.15.2. 投与期間終了時雌 (Table 56; Appendices 56-1 – 56-4)

胃: 腺胃の糜爛が80 mg/kg群で1例にみられ、その程度はごく軽度であった。

その他の変化として、以下に示した所見が得られた。

腎臓: 片側性の囊胞が対照群で1例にみられた。

下垂体: 囊胞が対照群で1例にみられた。

甲状腺: 異所性胸腺が対照群で1例にみられた。

眼球: 片側性の網膜異形成が対照群で1例にみられた。

その他には、80 mg/kg群及び対照群では、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、十二指腸、空腸、回腸、パイル板、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下頸リンパ節、腸管膜リンパ節、膀胱、卵巣、子宮、臍、副腎、上皮小体、大脳、小脳、橋、脊髄、坐骨神経、ハーダー腺、胸骨、大腿骨、胸骨・骨髓、大腿骨・骨髓、大腿直筋及び乳腺に異常はみられなかった。

18.1.15.3.回復期間終了時雄 (Table 57; Appendices 57-1 – 57-4)

肝臓: 小葉中心性の細胞浸潤が 20 mg/kg 群で 1 例、対照群で 2 例にみられた。この変化は対照群でも観察されている所見であること、その程度はごく軽度であることから、偶発的変化と判断される。

80, 20 及び 5 mg/kg 群並びに対照群とも、胃に異常はみられなかった。

18.1.15.4.回復期間終了時雌 (Table 58; Appendices 58-1 and 58-2)

80 mg/kg 群及び対照群とも、胃に異常はみられなかった。

18.1.15.5.交配群雌親(Table 59; Appendices 59-1 and 59-2)

80 mg/kg群及び対照群では、卵巣、子宮、臍及び乳腺に異常はみられなかった。

18.1.15.6.交配群死亡雌親 (Table 60; Appendix 60)

肺: 両側性の炎症性細胞浸潤が1例にみられ、その程度はごく軽度であった。

肝臓: 小葉中心性の肝細胞壊死が2例全例にみられ、その程度は軽度又は中等度であった。

胸腺: 皮質のアポトーシス増加が2例全例にみられ、その程度は中等度又は高度であった。

脾臓: 動脈周囲リンパ鞘のリンパ球密度の減少、リンパ濾胞のリンパ球密度の減少、辺縁帯のリンパ球密度の減少、動脈周囲リンパ鞘面積の減少及びリンパ濾胞面積の減少が2例全例にみられ、その程度は軽度から高度であった。

下頸リンパ節: リンパ濾胞のリンパ球密度の減少及び傍皮質の星空食細胞の増加が2例全例にみられ、その程度は軽度であった。

腸管膜リンパ節: リンパ濾胞のリンパ球密度の減少及び傍皮質の星空食細胞の増加が1例にみら

れ、その程度は軽度であった。

なお、全器官・組織に死後変化が軽度又は中等度にみられた。

18.2. 生殖発生毒性

18.2.1. 親動物の生殖発生

18.2.1.1. 発情回数 (Table 61; Appendices 61-1 – 61-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて交配開始前の投与期間 (14日間) の発情回数に有意な低値がみられた。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて交配開始前の投与期間 (14日間) の発情回数に有意差はみられなかった。

18.2.1.2. 交尾所要日数、交尾率、受胎雌数及び受胎率 (Table 61 Appendices 61-1 – 61-4)

80 mg/kg群及び対照群では、各1組が交尾しなかった。

交尾所要日数及び交尾率は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

不受胎雌は、いずれの群にも認められなかった。受胎率は、いずれの群とも100.0%であった。

18.2.1.3. 妊娠期間 (Table 62; Appendices 62-1 – 62-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて妊娠期間の有意な延長がみられた。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて妊娠期間に有意差はみられなかった。

18.2.1.4. 妊娠黄体数、着床数及び着床率 (Table 62; Appendices 62-1 – 62-4)

各投与群とも、対照群と比べて妊娠黄体数、着床数及び着床率に有意差はみられなかった。

18.2.1.5. 出産率、分娩状態及び哺育状態 (Tables 62 and 63; Appendices 62-1 – 62-4 and 63-1 – 63-4)

出産率は、80 mg/kg群では1例が出産児全例死亡で88.9%であった。20及び5 mg/kg群並びに対照群の出産率は、100.0%であった。

分娩状態の観察において、80 mg/kg群では分娩時間の延長が2例 (No. F04465及びF04467)に、出産児全例喰殺が1例 (No. F04465) にみられた。20 及び5 mg/kg群並びに対照群では、分娩状態に異常はみられなかった。

哺育状態の観察では、80 mg/kg群で巣作りの不良が3例 (No. F04467, F04470及びF04472) がみら

れ、哺育1日までに全児動物が死亡した。20及び5 mg/kg群並びに対照群では、哺育状態に異常はみられなかった。

18.2.2. 児動物

18.2.2.1. 総出産児数、死産児数、哺育0日の新生児数、哺育0日の性比、分娩率、児の産出率及び出生率 (Table 62; Appendices 62-1 – 62-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて死産児数の有意な高値、哺育0日の新生児数、児の産出率及び出生率の有意な低値がみられた。同群では、対照群と比べて総出産児数、哺育0日の性比、分娩率に有意差はみられなかった。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて総出産児数、死産児数、哺育0日の新生児数、哺育0日の性比、分娩率、児の産出率及び出生率に有意差はみられなかった。

18.2.2.2. 児動物の一般状態、哺育4日の生存児数、哺育4日の性比、哺育4日の生存率及び外表異常 (Tables 62 and 64; Appendices 62-1 – 62-4 and 64-1 – 64-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の有意な低値がみられた。同群では、対照群と比べて哺育4日の性比に有意差はみられなかった。

20 mg/kg群では、対照群と比べて有意差は認められないものの哺育4日の生存児数及び生存率の低値傾向がみられた。同群では、対照群と比べて哺育4日の性比に有意差はみられなかった。

5 mg/kg群では、対照群と比べて哺育4日の生存児数、哺育4日の性比及び哺育4日の生存率に有意差はみられなかった。

新生児の外表異常は、80 mg/kg群で無尾が1例にみられたが、1例のみの発現であることから、被験物質による影響とは考えられない。20及び5 mg/kg群並びに対照群では、異常はみられなかった。

児動物の一般状態において、いずれの群とも異常はみられなかった。

18.2.2.3. 児動物の体重 (Table 65; Fig. 11; Appendices 65-1 – 65-4)

80 mg/kg群では、対照群と比べて哺育0日の一腹合計体重の有意な低値及び有意差は認められないものの哺育4日の一腹合計体重の低値傾向がみられたが、雌雄別体重、一腹平均体重に有意差が認められないことから、哺育0日の新生児数及び哺育4日の生存児数の低値に基づく変化と考えられる。

20及び5 mg/kg群では、対照群と比べて哺育0及び4日の雌雄別平均体重、哺育0及び4日の一腹平均体重、哺育0及び4日の一腹合計体重に有意差はみられなかった。

18.2.2.4. 死産児及び死亡児動物の剖検所見 (Table 66; Appendices 66-1 – 66-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

18.2.2.5. 児動物の哺育 4 日の剖検所見 (Table 67; Appendices 67-1 – 67-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

19. 考察

4-メチルピリジンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎、受胎産物の発達及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、80 mg/kg/dayを高用量とし、以下、20 mg/kg/dayを中間用量、5 mg/kg/dayを低用量に設定した。

反復投与による毒性については、80 mg/kg群の雌親2例が妊娠末期（妊娠23日及び24日）に死亡し、死亡当日又は前日に体温下降が認められた。病理組織学的検査では、胸腺の皮質のアポトーシス増加、脾臓に動脈周囲リンパ鞘のリンパ球密度の減少、リンパ濾胞のリンパ球密度の減少、辺縁帯のリンパ球密度の減少、動脈周囲リンパ鞘面積の減少及びリンパ濾胞面積の減少並びに下頸リンパ節及び腸管膜リンパ節にリンパ濾胞のリンパ球密度の減少及び傍皮質の星空食細胞の増加がみられ、免疫抑制状態であり、肺の炎症性細胞浸潤も二次的に生じたものと考えられる。免疫抑制状態に加え、肝臓の小葉中心性の肝細胞壊死による肝機能障害も一般状態の悪化及び死亡の原因と考えられる。雄及び雌では死亡例は発現していないことから、妊娠時の体重増加による投与量の増加又は妊娠要因が付加的に作用して死亡したと考えられる。

一般状態の変化としては、雄、雌及び雌親とも80 mg/kg群で流涎がみられたが、投与後に一過性に認められたのみであり、痙攣などの神経症状あるいは唾液腺の重量及び病理組織学的变化は認められないことから、被験物質の刺激性に基づく変化と判断され、毒性症状とはみなさなかった。

詳細な観察(FOB)では、上記と同様に被験物質の刺激性に基づくと考えられる一過性の流涎が雄、雌及び雌親の80 mg/kg群でみられたが、その他に異常はみられなかった。

体重は、雄では80 mg/kg群で投与期間の後期に低値傾向がみられた。

摂餌量には、雄、雌及び雌親とも被験物質に起因する変化はみられなかった。

摂水量は、雌親では80 mg/kg群で妊娠期間の後期に高値がみられた。

感覚応答及び握力には、投与期間終了時に雌雄とも被験物質に起因する変化はみられなかった。

自発運動量では、投与期間終了時の雄では80 mg/kg群で総歩行量及び総立ち上がり回数の低値、20 mg/kg群で総歩行量の低値がみられたが、回復期間終了時には認められないことから、可逆性の変化と考えられる。

尿検査及び血液学的検査において、投与期間終了時及び回復期間終了時に雌雄とも被験物質に起因する変化はみられなかった。

血液生化学的検査において、投与期間終了時に雄の80 mg/kg群で塩素の低値並びに雌の80 mg/kg群でカリウムの低値がみられた。しかし、雌雄の80 mg/kg群で腎臓に病理組織学的変化が認められないことから、ごく軽微な影響と考えられる。

血中ホルモン(T3, T4及びTSH)には、投与期間終了時に雌雄とも被験物質に起因する変化はみ

られなかつた。

剖検において、投与期間終了時に雌の80 mg/kg群で胃に腺胃粘膜の暗赤色斑がみられた。

器官重量において、投与期間終了時に雌の80 mg/kg群で肝臓の相対重量の高値がみられた。雌の80 mg/kg群での肝臓の病理組織学的検査において異常は認められること、試験施設の背景データの範囲 [肝臓相対重量: 2.54 ± 0.18 (g%); Attachment 15] に比べてもわずかに高いのみであることから、軽微な変化と考えられる。雌親の80 mg/kg群で子宮の絶対重量及び相対重量の高値がみられた。

病理組織学的検査において、投与期間終了時の雄では80 mg/kg群で肝臓の小葉中心性の細胞浸潤及び腺胃の糜爛、20 mg/kg群で肝臓の小葉中心性の細胞浸潤がみられた。雌では80 mg/kg群で腺胃の糜爛がみられた。これらの病理組織学的所見の程度は、ごく軽度で、回復期間終了時にはみられなかつたことから2週間休薬することにより回復すると考えられる。

親動物の生殖発生毒性については、80 mg/kg群で交配開始前の投与期間(14日間)の発情回数の低値、妊娠期間の延長及び出産率の低値傾向並びに分娩状態で分娩時間の延長、喰殺及び哺育状態で巣作りの不良、子宮の絶対重量及び相対重量の高値がみられた。交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠黄体数、着床数、着床率には、被験物質に起因する変化はみられなかつた。

児動物については、80 mg/kg群で死産児数の高値、哺育0日の新生児数、児の産出率、児の出生率、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値がみられた。20 mg/kg群では、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値傾向がみられた。総出産児数、分娩率、性比、一般状態、哺育0及び4日の体重、外表及び剖検所見には、被験物質に起因する変化はみられなかつた。

以上のように、4-メチルピリジンの無影響量は、雄では20 mg/kg投与で総歩行量の低値、肝臓に小葉中心性の細胞浸潤が認められたことから5 mg/kg/day、雌では80 mg/kg投与でカリウムの低値、腺胃粘膜の暗赤色斑、肝臓の相対重量の高値及び胃に腺胃の糜爛が認められたことから20 mg/kg/day、雌親では80 mg/kg投与で死亡発現、摂水量の高値、子宮の絶対重量及び相対重量の高値が認められたことから20 mg/kg/dayと考えられる。生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では80 mg/kg投与でいずれの項目にも影響が認められなかつたことから80 mg/kg/day、雌では80 mg/kg投与で発情回数の低値、出産率の低値傾向、妊娠期間の延長、分娩状態の異常(分娩時間の延長及び喰殺)、哺育状態の異常(巣作り不良)、子宮の絶対重量及び相対重量の高値が認められたことから20 mg/kg/dayと考えられる。児動物への無影響量は、20 mg/kg群では、哺育4日の生存児数及び哺育4日の生存率の低値傾向がみられたことから5 mg/kg/dayと考えられる。

20. 文献

- 1) 和光純薬工業株式会社, MSDS.
- 2) 4-メチルピリジンの注射用水中での安定性確認試験 (試験番号: 092430), 株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所; 2010.
- 3) 4-メチルピリジンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験 (試験番号: 100530P), 株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所; 2011.
- 4) Snedecor GW. Cochran WG. Statistical Methods, 7th ed. Io: Iowa State University Press; 1980.
- 5) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-1121.
- 6) Steel RGD. A multiple comparison rank sum test: Treatments versus control. Biometrics 1959; 15: 560-572.
- 7) Siegel S. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. NY: McGraw-Hill; 1956.
- 8) SAS Institute Inc. SAS/STAT Software: Changes and Enhancements, Release 8.2. NC: SAS Institute Inc.; 2001.

Table 1. General clinical signs in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general clinical signs	Days of administration														
			1		2		3		4		5		6		7		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
4-methylpyridine	5	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	80	Number of males Normal Salivation	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

Table 1. (Continued) General clinical signs in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general clinical signs	Days of administration															Total ^{a)}															
			15#		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29 *		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post							
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12					
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-					
4-methylpyridine	5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12					
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-					
	20	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12					
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-					
	80	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12					
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-					
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	2	0	4	0	4	0	3	0	6	0	3	0	8

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

#: Start of pairing.

*: Day 1 of recovery.

a): Number of males showing abnormal signs at least once between Days 1 and 29 of administration.

Table 1. (Continued) General clinical signs in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general clinical signs	Days of recovery													
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4-methylpyridine	5	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	20	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	80	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 2. General clinical signs in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of administration																				
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Control	0	Number of females Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4-methylpyridine	5	Number of females Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	20	Number of females Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	80	Number of females Normal Salivation	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

Table 2. (Continued) General clinical signs in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of administration																		Total ^{a)}											
			15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29 *	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post												
Control	0	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10				
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	-					
4-methylpyridine	5	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5					
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-					
	20	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5					
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-					
	80	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	8	10	5	10	8	10	7	10	5	10	6	10	8	10	-				
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	5	0	2	0	3	0	5	0	4	0	2	0	4	0				

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

*: Day 1 of recovery.

 a): Number of females showing abnormal signs at least once between Days 1 and 29 of administration.

Table 2. (Continued) General clinical signs in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of recovery													
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4-methylpyridine	80	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Table 3. General clinical signs in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of administration														
			1		2		3		4		5		6		7		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Control	0	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
4-methylpyridine	5	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	80	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

Table 3. (Continued) General clinical signs in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of administration																													
			15#		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29\$	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post						
Control	0	Number of females Normal	12	12	10	10	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
4-methylpyridine	5	Number of females Normal	12	12	10	10	6	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	20	Number of females Normal	12	12	10	10	5	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	80	Number of females Normal	12	12	7	7	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

#: Start of pairing.

\$: End of pairing.

Table 3. (Continued) General clinical signs in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

Table 3. (Continued) General clinical signs in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of administration																	
			45		46		47		48		49		50		51		52		53	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
		Normal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
4-methylpyridine	5	Number of females	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	20	Number of females	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	80	Number of females	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
		Normal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 4. General clinical signs in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of pregnancy																								
			0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Control	0	Number of females	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
4-methylpyridine	5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	20	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	80	Number of females	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	11	8	11	8	11	5	11	9	11	10	11	10	11	8	11
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	3	0	6	0	2	0	1	0	1	0	3	0
		Hypothermia	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
		Death	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

Pre: Before administration, Post: after administration.

(Continued)

Table 4. (Continued) General clinical signs in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general clinical signs	Days of pregnancy												Total ^{a)}										
			13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
Control	0	Number of females	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	0	0	0	11
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	-	-	-	-
4-methylpyridine	5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	0	0	0	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	-	-	-	-
	20	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	0	0	0	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	-	-	-	-
	80	Number of females	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	1	1	11	
		Normal	11	10	11	9	11	8	11	7	11	8	11	10	11	10	11	9	11	10	11	10	1	1	0
		Salivation	0	1	0	2	0	3	0	4	0	3	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0	7
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
		Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of females showing abnormal signs at least once between Days 0 and 24 of pregnancy.

Table 5. General clinical signs in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of lactation										Total ^{a)}	
			0		1		2		3		4			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	-	
4-methylpyridine	5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-	
	20	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-	
	80	Number of females	9	8	8	4	4	4	4	4	4	4	9	
		Normal	9	6	8	4	4	4	4	4	4	4	-	
		Salivation	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of females showing abnormal signs at least once between Days 0 and 5 of lactation.

Table 6. Body weights of male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Days of administration					
1	400 ± 12	400 ± 11	398 ± 11	398 ± 11	
4	414 ± 12	414 ± 15	407 ± 13	405 ± 14	
8	424 ± 10	422 ± 13	418 ± 15	415 ± 16	
11	436 ± 13	436 ± 15	432 ± 15	425 ± 17	
15	446 ± 14	446 ± 15	444 ± 16	437 ± 20	
18	459 ± 18	459 ± 16	456 ± 18	444 ± 19	
22	473 ± 16	475 ± 18	472 ± 18	458 ± 19	
25	484 ± 18	485 ± 23	485 ± 18	466 ± 19	
28	492 ± 17	495 ± 26	493 ± 19	473 ± 21	
Number of males	6	6	6	6	
Days of recovery					
1	505 ± 14	501 ± 21	504 ± 22	487 ± 25	
4	517 ± 15	512 ± 25	518 ± 22	497 ± 26	
8	537 ± 18	527 ± 28	537 ± 25	516 ± 26	
11	546 ± 18	536 ± 26	548 ± 26	525 ± 29	
14	552 ± 22	541 ± 23	555 ± 26	532 ± 27	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 7. Body weights of female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Days of administration					
1	215 ± 10	209 ± 7	216 ± 19	216 ± 11	
4	224 ± 12	219 ± 11	224 ± 13	221 ± 7	
8	230 ± 11	228 ± 9	232 ± 14	229 ± 10	
11	238 ± 12	231 ± 9	240 ± 11	235 ± 11	
15	241 ± 12	235 ± 11	243 ± 14	238 ± 12	
18	247 ± 14	243 ± 12	251 ± 17	244 ± 12	
22	251 ± 14	247 ± 10	258 ± 18	248 ± 12	
25	258 ± 15	251 ± 8	260 ± 23	249 ± 14	
28	259 ± 15	253 ± 10	262 ± 19	255 ± 12	
Number of females	5	0	0	5	
Days of recovery					
1	260 ± 21	-	-	257 ± 12	
4	262 ± 19	-	-	259 ± 12	
8	269 ± 23	-	-	267 ± 15	
11	272 ± 22	-	-	271 ± 16	
14	271 ± 24	-	-	272 ± 14	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 8. Body weights of parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Days of administration					
1	233 ± 11	233 ± 10	230 ± 13	234 ± 11	
4	243 ± 12	241 ± 13	241 ± 12	240 ± 10	
8	245 ± 14	245 ± 14	245 ± 13	246 ± 10	
11	251 ± 14	250 ± 15	252 ± 13	255 ± 13	
15	256 ± 15	254 ± 16	258 ± 14	259 ± 15	
18	270 (2)	259 ± 16 (3)	272 (2)	246 (1)	
22	302 (1)	-	-	243 (1)	
25	312 (1)	-	-	247 (1)	
29	322 (1)	-	-	240 (1)	
32	314 (1)	-	-	249 (1)	
36	320 (1)	-	-	255 (1)	
39	323 (1)	-	-	253 (1)	
43	336 (1)	-	-	260 (1)	
46	330 (1)	-	-	263 (1)	
50	338 (1)	-	-	261 (1)	
53	347 (1)	-	-	266 (1)	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 9. Body weights of parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine	
	0	5	20	80
Number of females	11	12	12	11
Days of pregnancy				
0	261 ± 15	261 ± 15	263 ± 16	272 ± 13
7	300 ± 15	298 ± 19	300 ± 17	305 ± 12
14	332 ± 19	335 ± 22	336 ± 17	343 ± 13
20	402 ± 30	408 ± 27	412 ± 22	417 ± 26

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 10. Body weights of parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	11		12	12	9
Days of lactation					
0	304 ± 20	311 ± 28	315 ± 23	306 ± 19	
4	329 ± 22	331 ± 17	327 ± 23	332 ± 20	(4)

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 11. Food consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Days of administration					
2	25 ± 3	26 ± 3	24 ± 3	23 ± 3	
5	26 ± 3	27 ± 1	24 ± 3	24 ± 3	
9	24 ± 4	26 ± 2	25 ± 4	24 ± 3	
12	26 ± 3	26 ± 2	26 ± 2	26 ± 3	
Number of males	6	6	6	6	
Days of recovery					
2	28 ± 3	28 ± 2	28 ± 2	26 ± 3	
5	31 ± 3	32 ± 3	32 ± 2	31 ± 2	
9	28 ± 2	28 ± 3	28 ± 2	27 ± 3	
12	30 ± 3	30 ± 2	30 ± 2	30 ± 3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 12. Food consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Days of administration					
2	16 ± 1	14 ± 5	16 ± 2	15 ± 2	
5	17 ± 2	15 ± 4	17 ± 2	15 ± 3	
9	16 ± 4	20 ± 2	17 ± 3	19 ± 2	
12	18 ± 2	17 ± 2	16 ± 4	17 ± 2	
16	17 ± 2	17 ± 1	17 ± 4	16 ± 2	
19	17 ± 2	15 ± 3	17 ± 2	17 ± 2	
23	18 ± 2	16 ± 3	18 ± 3	18 ± 2	
26	17 ± 2	17 ± 1	18 ± 2	17 ± 2	
Number of females	5	0	0	5	
Days of recovery					
2	18 ± 3	-	-	15 ± 2	
5	18 ± 3	-	-	17 ± 1	
9	17 ± 3	-	-	17 ± 2	
12	17 ± 4	-	-	16 ± 2	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 13. Food consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Days of administration					
2	17 ± 2	18 ± 2	19 ± 2	19 ± 2	
5	18 ± 4	18 ± 2	18 ± 3	20 ± 3	
9	15 ± 3	17 ± 3	16 ± 3	16 ± 2	
12	16 ± 2	17 ± 3	18 ± 2	19 ± 3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 14. Food consumption in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	11	12	12	11	
Days of pregnancy					
2	21 ± 2	22 ± 4	21 ± 3	22 ± 3	
9	22 ± 2	22 ± 5	23 ± 3	23 ± 2	
16	24 ± 2	25 ± 3	24 ± 3	24 ± 2	
20	22 ± 2	23 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 15. Food consumption in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	11	12	12	4	
Days of lactation	2	30 ± 6	26 ± 4	22 ± 7 *	25 ± 10

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Table 16. Water consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Days of administration					
2	37 ± 8	34 ± 8	34 ± 7	35 ± 8	
5	39 ± 7	38 ± 7	38 ± 9	38 ± 7	
9	39 ± 10	37 ± 6	39 ± 10	39 ± 7	
12	41 ± 13	39 ± 9	42 ± 9	43 ± 8	
Number of males	6	6	6	6	
Days of recovery					
2	41 ± 14	40 ± 7	41 ± 10	36 ± 5	
5	42 ± 12	45 ± 9	46 ± 11	41 ± 4	
9	38 ± 9	39 ± 8	43 ± 11	36 ± 4	
12	43 ± 11	45 ± 9	46 ± 12	39 ± 3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 17. Water consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Days of administration					
2	24 ± 4	22 ± 7	21 ± 4	23 ± 3	
5	23 ± 6	20 ± 7	25 ± 2	21 ± 5	
9	22 ± 6	26 ± 4	23 ± 4	26 ± 3	
12	24 ± 5	25 ± 2	22 ± 7	27 ± 7	
16	25 ± 4	27 ± 4	25 ± 8	29 ± 9	
19	26 ± 3	24 ± 7	26 ± 2	30 ± 7	
23	30 ± 18	22 ± 6	22 ± 1	31 ± 6	
26	27 ± 5	25 ± 3	25 ± 4	30 ± 7	
Number of females	5	0	0	5	
Days of recovery					
2	33 ± 13	-	-	27 ± 9	
5	30 ± 8	-	-	27 ± 7	
9	25 ± 4	-	-	26 ± 8	
12	29 ± 8	-	-	29 ± 9	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 18. Water consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Days of administration					
2	23 ± 4	25 ± 4	26 ± 3	25 ± 6	
5	25 ± 6	26 ± 5	24 ± 3	26 ± 3	
9	25 ± 3	25 ± 4	24 ± 4	27 ± 5	
12	26 ± 4	25 ± 3	26 ± 4	27 ± 5	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 19. Water consumption in parental female rats (mating groups) during pregnancy in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	11	12	12	11	
Days of pregnancy					
2	31 ± 5	34 ± 7	29 ± 5	34 ± 8	
9	31 ± 6	31 ± 6	34 ± 5	36 ± 6	
16	37 ± 6	41 ± 7	40 ± 6	48 ± 7 **	
20	36 ± 6	39 ± 7	38 ± 5	44 ± 6 **	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from the control group (**: p<0.01 by Dunnett's test).

Table 20. Water consumption in parental female rats (mating groups) during lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of females		11	12	12	4
Days of lactation	2	43 ± 11	42 ± 9	37 ± 9	49 ± 15

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 21. Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Excessive grooming	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Repetitive circling	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Posture

1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Excessive grooming

1: Not observed, 2: observed.

Repetitive circling

1: Not observed, 2: observed.

(Continued)

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Tonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Biting behavior

1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions

1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

(Continued)

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Ease of removal from cage	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Ease of handling	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Muscle tone	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Fur conditions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing,

3: struggling and trying to bite observer's hand.

Muscle tone 1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions 1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Mucous membranes	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Lacrimation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.1 (1-2)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.4 (1-2) #
Piloerection	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Significantly different from the control group (#: p<0.05 by Steel's test).

Findings were graded as follows

- | | |
|------------------|--|
| Mucous membranes | 1: Normal, 2: brown, 3: hemorrhage, 4: swelling. |
| Lacrimation | 1: None, 2: mild, 3: marked. |
| Salivation | 1: None, 2: mild, 3: marked. |
| Piloerection | 1: None, 2: mild, 3: marked. |

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Pupil size	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Pupil size

1: Mydriasis, 2: normal, 3: miosis.

Respiration

1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

(Continued)

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	12	12	12	12	
Open-field test					
Frequency of urination	Pre	0.4 ± 0.5	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.5
Mean ± S.D.	Day 7	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.8
	Day 14	0.7 ± 0.8	0.5 ± 1.0	0.8 ± 1.3	0.9 ± 0.8
	Day 21	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.9	0.8 ± 1.1
	Day 27	1.3 ± 1.7	0.5 ± 0.8	1.0 ± 1.0	1.0 ± 0.7
Frequency of defecation	Pre	0.5 ± 1.0	0.6 ± 1.5	1.9 ± 1.8	1.8 ± 2.1
Mean ± S.D.	Day 7	2.2 ± 2.8	0.8 ± 1.0	1.3 ± 1.7	2.0 ± 1.6
	Day 14	1.9 ± 1.7	0.8 ± 1.1	0.9 ± 1.2	2.8 ± 1.9
	Day 21	0.9 ± 1.4	0.8 ± 1.5	0.9 ± 1.3	2.6 ± 2.1 *
	Day 27	1.1 ± 1.5	0.5 ± 0.8	1.2 ± 2.1	1.0 ± 1.5
Frequency of rearing	Pre	1.8 ± 1.2	2.3 ± 3.5	1.8 ± 1.8	2.4 ± 1.5
Mean ± S.D.	Day 7	2.3 ± 2.0	4.2 ± 3.3	3.8 ± 3.7	3.8 ± 2.9
	Day 14	3.1 ± 3.5	2.5 ± 3.1	4.3 ± 4.3	2.2 ± 2.2
	Day 21	2.8 ± 5.6	2.2 ± 2.4	3.3 ± 2.8	1.5 ± 1.7
	Day 27	3.2 ± 2.4	2.3 ± 2.0	4.7 ± 3.9	6.6 ± 4.0 *
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Mean ± S.D.	Day 7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 14	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 21	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 27	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Frequency of urination (during a 2-minute period).

Frequency of defecation (during a 2-minute period).

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
Number of males	12	12	12	12
Open-field test				
Gait	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Consciousness	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Behavioral abnormalities	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

- Gait 1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended,
 6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.
 Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.
 Consciousness 1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.
 Behavioral abnormalities 1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing, 5: self-biting.

(Continued)

Table 21. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group		Control				4-methylpyridine			
		mg/kg	0	5	20	80			
Number of males			12	12	12	12			
Open-field test									
Righting reflex	Pre		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
Mean (range)	Day 7		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 14		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 21		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 27		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Righting reflex

1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 22. Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Observation of animals in cages					
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Excessive grooming	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Repetitive circling	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Posture

1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Excessive grooming

1: Not observed, 2: observed.

Repetitive circling

1: Not observed, 2: observed.

(Continued)

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Observation of animals in cages					
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Tonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Biting behavior

1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions

1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

(Continued)

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Observation of animals on observer's palm					
Ease of removal from cage	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Ease of handling	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Muscle tone	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Fur conditions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing,

3: struggling and trying to bite observer's hand.

Muscle tone 1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions 1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of females	10	5	5	10	
Observation of animals on observer's palm					
Mucous membranes	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Lacration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.3 (1-2)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.2 (1-2)
Piloerection	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Mucous membranes 1: Normal, 2: brown, 3: hemorrhage, 4: swelling.

Lacration 1: None, 2: mild, 3: marked.

Salivation 1: None, 2: mild, 3: marked.

Piloerection 1: None, 2: mild, 3: marked.

(Continued)

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Observation of animals on observer's palm					
Pupil size	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Pupil size

1: Mydriasis, 2: normal, 3: miosis.

Respiration

1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

(Continued)

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Open-field test					
Frequency of urination	Pre	1.0 ± 1.1	1.2 ± 0.8	0.6 ± 0.9	0.6 ± 1.1
Mean ± S.D.	Day 7	0.4 ± 0.7	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4
	Day 14	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.9	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 21	0.5 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.7
	Day 27	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3
Frequency of defecation	Pre	0.3 ± 0.9	0.6 ± 0.9	0.0 ± 0.0	1.0 ± 2.5
Mean ± S.D.	Day 7	0.4 ± 0.8	0.6 ± 1.3	0.4 ± 0.9	1.7 ± 2.5
	Day 14	0.6 ± 1.1	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	1.0 ± 1.3
	Day 21	0.4 ± 1.0	0.4 ± 0.9	0.6 ± 1.3	0.8 ± 1.3
	Day 27	0.4 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 1.9
Frequency of rearing	Pre	6.5 ± 3.8	8.6 ± 5.5	9.0 ± 4.4	10.9 ± 3.7
Mean ± S.D.	Day 7	6.0 ± 3.6	4.8 ± 2.3	7.6 ± 3.5	5.6 ± 3.7
	Day 14	4.7 ± 3.7	5.6 ± 3.8	3.6 ± 2.7	5.4 ± 4.3
	Day 21	2.0 ± 2.4	6.6 ± 3.4 *	5.6 ± 3.8	3.8 ± 3.6
	Day 27	7.5 ± 4.0	6.4 ± 6.3	5.4 ± 2.1	7.2 ± 4.7
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Mean ± S.D.	Day 7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 14	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 21	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 27	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Frequency of urination (during a 2-minute period).

Frequency of defecation (during a 2-minute period).

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	10	5	5	10	
Open-field test					
Gait	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Consciousness	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 27	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Behavioral abnormalities	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 27	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Pre: Day of grouping.

(Continued)

Findings were graded as follows

- Gait 1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended,
 6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.
 Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.
 Consciousness 1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.
 Behavioral abnormalities 1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing, 5: self-biting.

Table 22. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group		Control				4-methylpyridine			
		mg/kg	0	5	20	80			
Number of females			10	5	5	10			
Open-field test									
Righting reflex	Pre		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
Mean (range)	Day 7		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 14		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 21		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			
	Day 27		1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)			

Pre: Day of grouping.

Findings were graded as follows

Righting reflex

1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 23. Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [4]
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Posture 1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Excessive grooming	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]
Repetitive circling	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Excessive grooming

1: Not observed, 2: observed.

Repetitive circling

1: Not observed, 2: observed.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Biting behavior 1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions 1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Tonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Ease of removal from cage	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
		Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
		Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [4]
Ease of handling	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
		Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
		Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
		Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing,

3: struggling and trying to bite observer's hand.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Muscle tone	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [4]
Fur conditions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Muscle tone 1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions 1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Mucous membranes	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
Lacration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Mucous membranes 1: Normal, 2: brown, 3: hemorrhage, 4: swelling.

Lacration 1: None, 2: mild, 3: marked.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.2 (1-2) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.2 (1-2) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]
Piloerection	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Salivation 1: None, 2: mild, 3: marked.
 Piloerection 1: None, 2: mild, 3: marked.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Pupil size	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [4]
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Pupil size 1: Mydriasis, 2: normal, 3: miosis.
 Respiration 1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Open-field test					
Frequency of urination	Pre	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3
Mean ± S.D.	Day 7	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0
	Day 14	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.7
	Pregnancy 1	0.5 ± 0.5 [11]	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5 [11]
	Pregnancy 8	1.0 ± 1.3 [11]	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.7 [11]
	Pregnancy 15	0.4 ± 0.5 [11]	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3 [11]
	Lactation 4	0.2 ± 0.4 [11]	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0 [4]
Frequency of defecation	Pre	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.6 ± 1.4	0.1 ± 0.3
Mean ± S.D.	Day 7	0.6 ± 1.5	0.4 ± 1.0	0.7 ± 1.7	0.1 ± 0.3
	Day 14	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.6	0.4 ± 1.0	0.3 ± 0.9
	Pregnancy 1	0.9 ± 1.4 [11]	0.9 ± 1.6	0.6 ± 1.4	1.9 ± 2.9 [11]
	Pregnancy 8	0.5 ± 1.5 [11]	0.7 ± 1.5	0.3 ± 1.2	0.6 ± 1.3 [11]
	Pregnancy 15	0.1 ± 0.3 [11]	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.9	0.4 ± 1.2 [11]
	Lactation 4	0.5 ± 0.8 [11]	0.3 ± 0.9	0.3 ± 0.9	0.8 ± 1.5 [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Frequency of urination (during a 2-minute period).

Frequency of defecation (during a 2-minute period).

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Open-field test					
Frequency of rearing	Pre	5.3 ± 2.8	5.6 ± 3.0	5.2 ± 3.2	4.7 ± 2.5
Mean ± S.D.	Day 7	4.6 ± 2.6	6.3 ± 2.9	5.9 ± 2.9	3.5 ± 2.3
	Day 14	4.3 ± 2.2	4.1 ± 2.5	4.3 ± 3.1	3.8 ± 1.9
	Pregnancy 1	4.0 ± 2.9 [11]	3.8 ± 2.9	4.2 ± 4.2	2.6 ± 2.4 [11]
	Pregnancy 8	3.7 ± 2.5 [11]	2.8 ± 3.1	3.7 ± 2.9	2.1 ± 2.1 [11]
	Pregnancy 15	4.1 ± 3.1 [11]	3.4 ± 3.1	3.8 ± 2.2	3.5 ± 2.9 [11]
	Lactation 4	4.6 ± 2.7 [11]	5.8 ± 3.8	7.5 ± 4.4	5.8 ± 3.5 [4]
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3
Mean ± S.D.	Day 7	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 14	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Pregnancy 1	0.0 ± 0.0 [11]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [11]
	Pregnancy 8	0.0 ± 0.0 [11]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [11]
	Pregnancy 15	0.0 ± 0.0 [11]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [11]
	Lactation 4	0.1 ± 0.3 [11]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group		Control	4-methylpyridine		
mg/kg		0	5	20	80
Number of females		12	12	12	12
Open-field test					
Gait	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

(Continued)

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Gait 1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended, 6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Open-field test					
Consciousness	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Pregnancy 1	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 8	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Pregnancy 15	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Lactation 4	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2) [4]
Behavioral abnormalities	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
		Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
		Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Consciousness 1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.

Behavioral abnormalities 1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing, 5: self-biting.

(Continued)

Table 23. (Continued) Detailed clinical signs (FOB) in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	12	12	12	12	
Open-field test					
Righting reflex	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Pregnancy 1	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 8	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Pregnancy 15	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Lactation 4	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [4]

Pre: Day of grouping.

Figures in brackets indicate number of females.

Findings were graded as follows

Righting reflex

1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 24. Sensory reactivity of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Pupillary reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Approaching behavior				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Response to touch				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Auditory reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Pain reflex				
Mean (range)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)

Findings were graded as follows:

- Pupillary reflex 1: Pupils completely dilated, 2: normal pupillary contraction observed, 3: pupils completely contracted.
- Approaching behavior 1: Not observed, 2: approaching and sniffing stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing,
4: jumping at or biting at stimulus.
- Response to touch 1: No response, 2: looking back and leaving stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing,
4: jumping at or biting at stimulus.
- Auditory reflex 1: Not observed, 2: hesitating at stimulus or moving ears, 3: jumping at and trying to bite at the source of sound.
- Pain reflex 1: Not observed, 2: slowly looking back or slowly moving forward to escape from stimulus,
3: quickly moving forward to escape from stimulus or biting at it immediately after looking back,
4: jumping forward to escape from stimulus, 5: loudly vocalizing and biting at stimulus after suddenly looking back.

Table 25. Sensory reactivity of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
Number of females	5	5	5	5
Pupillary reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Approaching behavior				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Response to touch				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Auditory reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Pain reflex				
Mean (range)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)

Findings were graded as follows:

- Pupillary reflex 1: Pupils completely dilated, 2: normal pupillary contraction observed, 3: pupils completely contracted.
- Approaching behavior 1: Not observed, 2: approaching and sniffing stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing,
4: jumping at or biting at stimulus.
- Response to touch 1: No response, 2: looking back and leaving stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing,
4: jumping at or biting at stimulus.
- Auditory reflex 1: Not observed, 2: hesitating at stimulus or moving ears, 3: jumping at and trying to bite at the source of sound.
- Pain reflex 1: Not observed, 2: slowly looking back or slowly moving forward to escape from stimulus,
3: quickly moving forward to escape from stimulus or biting at it immediately after looking back,
4: jumping forward to escape from stimulus, 5: loudly vocalizing and biting at stimulus after suddenly looking back.

Table 26. Grip strength of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine	
	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Forelimb	1752 ± 299	1393 ± 254	1508 ± 279	1557 ± 194
Hindlimb	307 ± 67	276 ± 77	233 ± 44	243 ± 84

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 27. Grip strength of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of females		5	5	5	5
Forelimb		897 ± 72	841 ± 59	944 ± 78	884 ± 61
Hindlimb		266 ± 56	238 ± 25	266 ± 36	283 ± 47

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 28. Spontaneous motor activity of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	6	6	6	6	
Ambulatory counts					
Minutes after administration					
70	835 ± 704	458 ± 318	485 ± 194	363 ± 97 #	
80	415 ± 144	351 ± 153	223 ± 159	106 ± 69 **	
90	181 ± 124	234 ± 168	206 ± 140	81 ± 93	
100	237 ± 148	105 ± 49	98 ± 106	79 ± 98 *	
110	271 ± 168	254 ± 248	14 ± 34	20 ± 31	
120	47 ± 40	154 ± 96 *	45 ± 72	37 ± 56	
Total	1985 ± 607	1557 ± 741	1070 ± 548 *	686 ± 215 **	
Vertical counts					
Minutes after administration					
70	59 ± 13	56 ± 24	54 ± 20	45 ± 17	
80	34 ± 14	41 ± 8	35 ± 27	13 ± 7 #	
90	18 ± 11	30 ± 20	31 ± 19	10 ± 12	
100	23 ± 11	20 ± 20	9 ± 10	9 ± 7	
110	27 ± 16	30 ± 24	3 ± 6	9 ± 17	
120	7 ± 7	18 ± 11	7 ± 9	2 ± 3	
Total	169 ± 57	194 ± 56	138 ± 67	87 ± 29 *	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05, **: p<0.01 by Dunnett's test).

Significantly different from the control group (#: p<0.05 by Steel's test).

Table 29. Spontaneous motor activity of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	5	5	5	5	
Ambulatory counts					
Minutes after administration					
70	776 ± 321	545 ± 218	601 ± 166	593 ± 221	
80	422 ± 195	298 ± 167	326 ± 181	373 ± 263	
90	169 ± 75	48 ± 68	131 ± 100	159 ± 211	
100	83 ± 102	8 ± 12	147 ± 125	71 ± 135	
110	75 ± 136	247 ± 145	72 ± 99	136 ± 305	
120	81 ± 64	173 ± 182	38 ± 60	93 ± 106	
Total	1606 ± 630	1318 ± 559	1314 ± 546	1426 ± 869	
Vertical counts					
Minutes after administration					
70	67 ± 24	61 ± 20	72 ± 17	70 ± 24	
80	49 ± 26	24 ± 13	43 ± 27	39 ± 22	
90	16 ± 9	4 ± 5	19 ± 17	16 ± 17	
100	7 ± 9	1 ± 2	22 ± 23	13 ± 23	
110	7 ± 14	23 ± 17	10 ± 16	19 ± 42	
120	6 ± 5	14 ± 13	9 ± 19	9 ± 10	
Total	151 ± 63	129 ± 50	175 ± 112	166 ± 98	

Each value shows mean ± S.D.

Table 30. Spontaneous motor activity of male rats during the recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	6	6	6	6	
Ambulatory counts					
Minutes after administration					
70	515 ± 195	466 ± 220	418 ± 247	456 ± 110	
80	303 ± 211	344 ± 125	240 ± 170	274 ± 167	
90	101 ± 134	178 ± 80	223 ± 113	106 ± 125	
100	68 ± 84	54 ± 58	127 ± 98	184 ± 177	
110	126 ± 161	100 ± 61	160 ± 150	65 ± 114	
120	69 ± 102	50 ± 79	91 ± 76	5 ± 10	
Total	1181 ± 768	1191 ± 310	1259 ± 748	1089 ± 463	
Vertical counts					
Minutes after administration					
70	62 ± 11	56 ± 22	43 ± 12	61 ± 24	
80	34 ± 17	31 ± 17	32 ± 13	36 ± 22	
90	10 ± 12	18 ± 13	24 ± 11	15 ± 17	
100	12 ± 10	6 ± 7	18 ± 8	31 ± 33	
110	17 ± 18	12 ± 8	17 ± 11	7 ± 11	
120	9 ± 15	9 ± 14	8 ± 6	2 ± 4	
Total	144 ± 60	131 ± 59	142 ± 42	152 ± 88	

Each value shows mean ± S.D.

Table 31. Urinary findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of males		6	6	6	6
Volume (mL): Mean ± S.D.	14.8 ± 2.7		12.9 ± 3.9	16.3 ± 2.3	17.5 ± 7.4 (5)
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.044 ± 0.012		1.056 ± 0.012	1.045 ± 0.007	1.041 ± 0.014 (5)
Color					
Light yellow		6	6	6	6
pH					
7.5		0	0	1	0
8.0		1	1	0	0
8.5		4	5	4	6
≥9.0		1	0	1	0
Protein					
Trace		0	0	1	2
30 mg/dL		2	2	2	2
100 mg/dL		4	4	3	2
Glucose					
Negative		6	6	6	6
Ketone body					
Trace		0	0	2	3
Slight		5	5	3	2
Moderate		1	1	1	1
Bilirubin					
Negative		6	6	6	6
Occult blood					
Negative		5	6	3	5
Trace		1	0	3	1
Urobilinogen					
0.1 E.U./dL		6	6	6	5
1.0 E.U./dL		0	0	0	1

Figures in parentheses indicate number of males.

(Continued)

Table 31. (Continued) Urinary findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Erythrocytes				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Leukocytes				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Casts				
Not observed	6	6	6	6
Crystals				
Not observed	2	3	3	5
Observed	4	3	3	1

Table 32. Urinary findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of females		5	5	5	5
Volume (mL): Mean ± S.D.	12.9 ± 5.1		9.8 ± 4.3	8.9 ± 2.6	14.4 ± 3.2
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.041 ± 0.018		1.039 ± 0.017	1.045 ± 0.009	1.035 ± 0.006
Color					
Light yellow		5	5	5	5
pH					
6.5		0	1	0	0
7.0		0	2	1	0
7.5		0	0	1	0
8.0		1	0	0	0
8.5		4	1	2	3
≥9.0		0	1	1	2
Protein					
Negative		3	2	2	3
Trace		1	1	2	2
30 mg/dL		1	2	1	0
Glucose					
Negative		5	5	5	5
Ketone body					
Negative		4	3	4	5
Trace		1	1	1	0
Slight		0	1	0	0
Bilirubin					
Negative		5	5	5	5
Occult blood					
Negative		5	5	5	5
Urobilinogen					
0.1 E.U./dL		5	5	5	5

(Continued)

Table 32. (Continued) Urinary findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		20	80	
mg/kg	0	5	20	80
Number of females	5	5	5	5
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0-20 cells/100 fields	5	5	5	5
Erythrocytes				
0-20 cells/100 fields	5	5	5	5
Leukocytes				
0-20 cells/100 fields	5	5	5	5
Casts				
Not observed	5	5	5	5
Crystals				
Not observed	4	2	3	3
Observed	1	3	2	2

Table 33. Urinary findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of males		6	6	6	6
Volume (mL): Mean ± S.D.	17.6 ± 7.9		18.5 ± 8.2	21.3 ± 4.6	13.5 ± 2.3
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.043 ± 0.011		1.040 ± 0.009	1.036 ± 0.006	1.052 ± 0.004
Color					
Light yellow	6		6	6	6
pH					
8.5	5		6	6	5
≥9.0	1		0	0	1
Protein					
Trace	0		1	1	0
30 mg/dL	2		3	5	3
100 mg/dL	4		2	0	3
Glucose					
Negative	6		6	6	6
Ketone body					
Negative	2		1	1	0
Trace	2		2	3	1
Slight	1		2	2	4
Moderate	1		1	0	1
Bilirubin					
Negative	6		6	6	6
Occult blood					
Negative	2		3	5	5
Trace	3		3	1	1
Slight	1		0	0	0
Urobilinogen					
0.1 E.U./dL	5		6	6	6
1.0 E.U./dL	1		0	0	0

(Continued)

Table 33. (Continued) Urinary findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Erythrocytes				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Leukocytes				
0-20 cells/100 fields	6	6	6	6
Casts				
Not observed	6	6	6	6
Crystals				
Not observed	4	4	6	6
Observed	2	2	0	0

Table 34. Urinary findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine
mg/kg	0	80
Number of females	5	5
Volume (mL): Mean ± S.D.	12.0 ± 5.8	12.2 ± 7.6
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.044 ± 0.014	1.048 ± 0.024
Color		
Light yellow	5	5
pH		
8.0	1	3
8.5	4	2
Protein		
Negative	3	4
Trace	2	1
Glucose		
Negative	5	5
Ketone body		
Negative	5	5
Bilirubin		
Negative	5	5
Occult blood		
Negative	5	5
Urobilinogen		
0.1 E.U./dL	5	5

(Continued)

Table 34. (Continued) Urinary findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine
mg/kg	0	80
Number of females	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0-20 cells/100 fields	5	5
Erythrocytes		
0-20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0-20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	5	3
Observed	0	2

Table 35. Hematological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	6	6	6	6	
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	860 ± 41	835 ± 44	825 ± 46	840 ± 43	
Hemoglobin (g/dL)	15.9 ± 0.5	15.5 ± 0.7	15.3 ± 0.5	15.6 ± 0.7	
Hematocrit (%)	43.5 ± 1.5	42.5 ± 1.6	42.2 ± 1.7	42.4 ± 2.1	
MCV (fL)	50.6 ± 1.6	50.9 ± 1.3	51.2 ± 1.8	50.6 ± 1.8	
MCH (pg)	18.5 ± 0.5	18.6 ± 0.5	18.6 ± 0.6	18.6 ± 0.5	
MCHC (g/dL)	36.5 ± 0.7	36.5 ± 0.3	36.3 ± 0.6	36.7 ± 0.6	
Platelet ($10^4/\mu\text{L}$)	117.0 ± 17.6	113.8 ± 10.7	101.8 ± 11.0	107.8 ± 13.4	
Reticulocyte (%)	2.97 ± 0.57	3.04 ± 0.52	3.05 ± 0.27	2.95 ± 0.21	
PT (sec.)	18.5 ± 1.5	22.9 ± 5.4	18.3 ± 2.2	20.5 ± 2.9	
APTT (sec.)	21.0 ± 0.4	22.9 ± 3.1	20.9 ± 1.5	20.5 ± 1.1	
Fibrinogen (mg/dL)	209.7 ± 14.0	194.8 ± 7.7	199.1 ± 7.4	197.4 ± 15.4	
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	71.6 ± 19.8	57.6 ± 15.6	63.2 ± 21.5	65.0 ± 13.1	
Differential leukocyte (%)					
Lymphocyte	72.6 ± 6.9	76.2 ± 8.8	74.9 ± 6.9	74.6 ± 4.3	
Neutrophil	23.5 ± 6.2	20.0 ± 8.2	21.4 ± 6.4	21.7 ± 4.5	
Eosinophil	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.6	
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	
Monocyte	2.6 ± 0.9	2.4 ± 1.2	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.7	

Each value shows mean ± S.D.

Table 36. Hematological findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine			
	mg/kg	0	5	20	80	
Number of females	5		5		5	
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	794 ± 19		715 ± 59 *		765 ± 33	
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 0.5		13.9 ± 1.0		14.5 ± 0.4	
Hematocrit (%)	41.2 ± 1.3		39.2 ± 2.7		40.4 ± 1.1	
MCV (fL)	51.8 ± 1.8		54.8 ± 1.7		52.8 ± 2.5	
MCH (pg)	18.6 ± 0.9		19.5 ± 0.3		19.0 ± 0.7	
MCHC (g/dL)	36.0 ± 0.5		35.5 ± 0.5		35.9 ± 0.3	
Platelet ($10^4/\mu\text{L}$)	121.8 ± 9.9		108.5 ± 14.0		118.5 ± 14.5	
Reticulocyte (%)	3.85 ± 1.06		3.73 ± 1.69		3.27 ± 0.53	
PT (sec.)	15.1 ± 0.7		15.4 ± 0.8		14.5 ± 0.6	
APTT (sec.)	16.5 ± 1.1		16.6 ± 0.8		17.1 ± 0.5	
Fibrinogen (mg/dL)	161.9 ± 19.1		181.7 ± 30.1		161.8 ± 7.1	
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	42.8 ± 10.2		57.1 ± 9.0		45.7 ± 8.6	
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	76.3 ± 5.7		74.3 ± 9.1		78.7 ± 7.1	
Neutrophil	20.2 ± 5.7		21.8 ± 9.1		17.3 ± 6.1	
Eosinophil	1.6 ± 0.8		1.3 ± 0.6		1.6 ± 0.6	
Basophil	0.0 ± 0.1		0.0 ± 0.1		0.0 ± 0.0	
Monocyte	1.9 ± 0.6		2.5 ± 0.9		2.4 ± 1.4	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Table 37. Hematological findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6	6
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	820 ± 35	815 ± 36	834 ± 18	802 ± 39	
Hemoglobin (g/dL)	15.1 ± 0.4	14.8 ± 0.7	15.1 ± 0.6	14.6 ± 0.4	
Hematocrit (%)	42.0 ± 1.0	41.1 ± 1.5	42.1 ± 1.8	40.9 ± 0.9	
MCV (fL)	51.3 ± 2.1	50.5 ± 1.2	50.5 ± 1.5	51.1 ± 2.1	
MCH (pg)	18.4 ± 0.5	18.1 ± 0.3	18.1 ± 0.4	18.3 ± 0.6	
MCHC (g/dL)	35.8 ± 0.8	35.9 ± 0.4	35.8 ± 0.5	35.7 ± 0.4	
Platelet ($10^4/\mu\text{L}$)	112.9 ± 15.7	111.0 ± 6.1	110.3 ± 10.1	117.8 ± 9.0	
Reticulocyte (%)	3.24 ± 0.56	2.92 ± 0.40	3.37 ± 0.28	3.99 ± 0.68 *	
PT (sec.)	17.6 ± 1.7	21.2 ± 4.1	20.8 ± 1.9	22.4 ± 2.7 *	
APTT (sec.)	19.9 ± 0.9	21.8 ± 1.1	22.1 ± 1.0 *	21.6 ± 2.3	
Fibrinogen (mg/dL)	199.9 ± 6.9	195.6 ± 11.9	197.5 ± 9.7	199.9 ± 10.6	
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	47.8 ± 15.1	50.0 ± 9.8	49.9 ± 9.9	47.8 ± 11.2	
Differential leukocyte (%)					
Lymphocyte	68.1 ± 6.0	70.3 ± 7.1	66.2 ± 9.7	71.6 ± 6.0	
Neutrophil	27.7 ± 6.0	24.7 ± 6.9	28.3 ± 9.8	24.6 ± 6.2	
Eosinophil	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.2	
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Monocyte	2.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.7 ± 1.1 *	2.5 ± 0.8	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Table 38. Hematological findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control 0	4-methylpyridine 80
Number of females	5	5
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	803 ± 36	782 ± 19
Hemoglobin (g/dL)	15.1 ± 0.6	14.6 ± 0.2
Hematocrit (%)	41.5 ± 1.3	40.5 ± 0.7
MCV (fL)	51.7 ± 1.4	51.9 ± 1.5
MCH (pg)	18.8 ± 0.2	18.7 ± 0.5
MCHC (g/dL)	36.4 ± 0.5	36.0 ± 0.3
Platelet ($10^4/\mu\text{L}$)	118.9 ± 8.9	115.9 ± 8.3
Reticulocyte (%)	2.94 ± 0.56	3.37 ± 0.75
PT (sec.)	15.2 ± 0.5	15.2 ± 0.5
APTT (sec.)	17.6 ± 0.7	17.7 ± 0.9
Fibrinogen (mg/dL)	156.1 ± 10.3	162.5 ± 13.6
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	27.2 ± 16.9	31.4 ± 6.3
Differential leukocyte (%)		
Lymphocyte	74.0 ± 7.2	74.4 ± 4.4
Neutrophil	21.6 ± 7.8	21.2 ± 4.0
Eosinophil	1.8 ± 1.1	2.0 ± 0.7
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Monocyte	2.6 ± 1.0	2.4 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D.

Table 39. Clinical biochemistry findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine			
	0 6	5 6	20 6	80 6		
Number of males						
AST (IU/L)	84.6 ± 10.6	80.1 ± 12.1	90.3 ± 8.9	84.9 ± 11.2		
ALT (IU/L)	28.8 ± 2.9	27.4 ± 3.0	33.2 ± 4.6	34.1 ± 5.3		
ALP (IU/L)	405.3 ± 71.4	411.4 ± 100.8	371.5 ± 48.1	343.5 ± 70.1		
γ-GT (IU/L)	0.48 ± 0.11	0.46 ± 0.26	0.49 ± 0.12	0.61 ± 0.20		
Total protein (g/dL)	5.84 ± 0.24	5.61 ± 0.22	5.70 ± 0.19	5.64 ± 0.12		
Albumin (g/dL)	2.97 ± 0.17	2.86 ± 0.16	2.89 ± 0.17	2.94 ± 0.17		
A/G	1.04 ± 0.09	1.04 ± 0.09	1.03 ± 0.07	1.10 ± 0.15		
Total bilirubin (mg/dL)	0.11 ± 0.00	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01		
Urea nitrogen (mg/dL)	16.6 ± 2.6	17.1 ± 1.5	18.2 ± 2.6	17.2 ± 2.4		
Creatinine (mg/dL)	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.04	0.27 ± 0.05		
Glucose (mg/dL)	110.6 ± 10.9	112.6 ± 9.3	111.5 ± 12.7	119.4 ± 9.3		
Total cholesterol (mg/dL)	62.4 ± 9.8	46.5 ± 9.1 **	52.3 ± 6.3	49.3 ± 6.9 *		
Triglyceride (mg/dL)	34.6 ± 16.7	46.9 ± 21.0	39.9 ± 17.4	31.8 ± 14.3		
Na (mEq/L)	144.5 ± 1.0	144.0 ± 0.8	143.2 ± 0.6 *	144.5 ± 0.3		
K (mEq/L)	4.20 ± 0.31	4.04 ± 0.27	4.08 ± 0.25	3.84 ± 0.27		
Cl (mEq/L)	106.4 ± 1.3	106.2 ± 1.1	105.5 ± 1.0	103.9 ± 0.8 **		
Ca (mg/dL)	9.8 ± 0.2	9.7 ± 0.2	9.8 ± 0.2	9.6 ± 0.1		
Inorganic phosphorus (mg/dL)	7.4 ± 0.9	7.8 ± 0.5	7.2 ± 0.7	7.8 ± 0.8		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05, **: p<0.01 by Dunnett's test).

Table 40. Clinical biochemistry findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine			
	0	5	20	80		
Number of females	5	5	5	5		
AST (IU/L)	96.4 ± 35.0	70.9 ± 6.4	76.3 ± 9.4	81.2 ± 28.8		
ALT (IU/L)	28.8 ± 18.1	24.6 ± 1.8	24.0 ± 3.1	33.9 ± 21.8		
ALP (IU/L)	223.6 ± 25.6	243.3 ± 83.4	245.6 ± 71.6	201.2 ± 57.9		
γ-GT (IU/L)	0.84 ± 0.08	0.76 ± 0.21	0.66 ± 0.18	0.56 ± 0.14 *		
Total protein (g/dL)	6.21 ± 0.32	6.07 ± 0.18	6.10 ± 0.31	6.56 ± 0.42		
Albumin (g/dL)	3.57 ± 0.23	3.36 ± 0.18	3.57 ± 0.14	3.89 ± 0.31		
A/G	1.35 ± 0.10	1.25 ± 0.14	1.42 ± 0.06	1.46 ± 0.12		
Total bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.06	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01		
Urea nitrogen (mg/dL)	16.1 ± 1.1	17.1 ± 0.7	16.6 ± 2.1	17.0 ± 1.6		
Creatinine (mg/dL)	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.29 ± 0.04		
Glucose (mg/dL)	118.1 ± 6.0	123.4 ± 12.9	118.8 ± 13.9	128.1 ± 7.3		
Total cholesterol (mg/dL)	66.7 ± 6.8	60.0 ± 16.6	73.8 ± 15.3	76.8 ± 28.5		
Triglyceride (mg/dL)	20.9 ± 10.0	18.6 ± 9.4	20.2 ± 9.6	27.0 ± 24.1		
Na (mEq/L)	143.1 ± 0.7	143.5 ± 1.0	143.2 ± 0.8	142.8 ± 2.0		
K (mEq/L)	4.11 ± 0.18	3.93 ± 0.11	4.05 ± 0.18	3.75 ± 0.22 *		
Cl (mEq/L)	107.4 ± 1.9	108.1 ± 1.2	108.0 ± 0.8	107.0 ± 1.1		
Ca (mg/dL)	9.8 ± 0.3	9.9 ± 0.3	9.7 ± 0.2	10.1 ± 0.3		
Inorganic phosphorus (mg/dL)	6.6 ± 0.2	6.8 ± 0.8	6.9 ± 0.8	6.5 ± 0.9		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Table 41. Clinical biochemistry findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	6	6	6	6	
AST (IU/L)	87.0 ± 9.2	82.2 ± 8.2	85.4 ± 8.1	87.6 ± 13.1	
ALT (IU/L)	26.1 ± 2.5	25.3 ± 2.6	28.1 ± 3.3	28.6 ± 3.4	
ALP (IU/L)	280.5 ± 49.3	336.3 ± 53.2	306.6 ± 48.6	387.1 ± 63.6 **	
γ-GT (IU/L)	0.45 ± 0.10	0.47 ± 0.07	0.41 ± 0.11	0.45 ± 0.09	
Total protein (g/dL)	5.65 ± 0.28	5.73 ± 0.12	5.81 ± 0.25	5.66 ± 0.26	
Albumin (g/dL)	2.89 ± 0.15	2.86 ± 0.12	2.88 ± 0.04	2.95 ± 0.19	
A/G	1.06 ± 0.08	0.99 ± 0.06	0.98 ± 0.07	1.09 ± 0.10	
Total bilirubin (mg/dL)	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	
Urea nitrogen (mg/dL)	14.6 ± 1.2	15.2 ± 0.8	15.9 ± 1.3	14.2 ± 1.0	
Creatinine (mg/dL)	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.01	0.23 ± 0.02 *	
Glucose (mg/dL)	105.7 ± 6.5	109.8 ± 5.4	108.2 ± 2.9	106.9 ± 9.6	
Total cholesterol (mg/dL)	60.2 ± 12.0	48.7 ± 10.3	50.6 ± 8.7	60.3 ± 13.1	
Triglyceride (mg/dL)	30.4 ± 8.1	39.1 ± 14.3	48.3 ± 19.4	42.2 ± 22.2	
Na (mEq/L)	145.0 ± 0.5	145.3 ± 0.8	145.1 ± 1.3	144.4 ± 0.6	
K (mEq/L)	4.15 ± 0.11	4.15 ± 0.15	4.06 ± 0.27	4.27 ± 0.16	
Cl (mEq/L)	107.6 ± 1.4	106.6 ± 1.1	106.3 ± 1.3	107.1 ± 0.9	
Ca (mg/dL)	9.6 ± 0.2	9.6 ± 0.1	9.7 ± 0.2	9.7 ± 0.3	
Inorganic phosphorus (mg/dL)	6.5 ± 0.5	6.9 ± 0.6	6.8 ± 0.7	7.3 ± 0.5 *	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05, **: p<0.01 by Dunnett's test).

Table 42. Clinical biochemistry findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg		Control 0	4-methylpyridine 80
Number of females		5	5
AST	(IU/L)	79.0 ± 15.8	77.1 ± 20.4
ALT	(IU/L)	22.7 ± 2.4	28.6 ± 5.4
ALP	(IU/L)	181.1 ± 55.6	164.1 ± 41.1
γ-GT	(IU/L)	0.61 ± 0.14	0.61 ± 0.18
Total protein	(g/dL)	6.46 ± 0.41	6.32 ± 0.42
Albumin	(g/dL)	3.76 ± 0.42	3.68 ± 0.28
A/G		1.40 ± 0.19	1.40 ± 0.13
Total bilirubin	(mg/dL)	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.02
Urea nitrogen	(mg/dL)	16.8 ± 2.0	16.4 ± 3.4
Creatinine	(mg/dL)	0.32 ± 0.04	0.33 ± 0.02
Glucose	(mg/dL)	111.2 ± 12.1	112.1 ± 10.5
Total cholesterol	(mg/dL)	73.0 ± 22.1	65.9 ± 19.3
Triglyceride	(mg/dL)	25.7 ± 11.7	19.1 ± 4.5
Na	(mEq/L)	142.9 ± 0.9	142.9 ± 0.6
K	(mEq/L)	4.00 ± 0.10	3.88 ± 0.21
Cl	(mEq/L)	108.3 ± 0.9	108.6 ± 1.9
Ca	(mg/dL)	9.7 ± 0.3	9.8 ± 0.2
Inorganic phosphorus	(mg/dL)	4.8 ± 1.0	5.2 ± 0.4

Each value shows mean ± S.D.

Table 43. Hormone concentrations in the serum of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of males	6	6	6	6	
T3 (ng/mL)	1.182 ± 0.259	1.226 ± 0.203	1.286 ± 0.201	1.166 ± 0.133	
T4 (ng/mL)	37.3 ± 8.0	38.8 ± 3.8	39.3 ± 4.5	39.0 ± 6.3	
TSH (ng/mL)	0.869 ± 0.470	0.801 ± 0.282	0.732 ± 0.441	0.893 ± 0.424	

Each value shows mean ± S.D.

Table 44. Hormone concentrations in the serum of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control				4-methylpyridine			
	0	5	20	80				
Number of females	5	5	5	5				
T3 (ng/mL)	1.266 ± 0.185	1.168 ± 0.143	1.285 ± 0.032	1.163 ± 0.354				
T4 (ng/mL)	29.2 ± 3.5	28.3 ± 5.7	30.8 ± 1.7	28.5 ± 9.0				
TSH (ng/mL)	0.580 ± 0.584	0.484 ± 0.295	0.578 ± 0.442	0.536 ± 0.247				

Each value shows mean ± S.D.

Table 45. Gross necropsy findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Findings				
Normal	6	6	6	5
Testis				
Small in size, lateral	0	0	0	1
Epididymis				
Small in size, lateral	0	0	0	1

Table 46. Gross necropsy findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of females	5	5	5	5
Findings				
Normal	5	5	5	4
Stomach				
Dark red spot, glandular mucosa	0	0	0	1

Table 47. Gross necropsy findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6
Findings				
Normal	6	6	6	6

Table 48. Gross necropsy findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine
mg/kg	0	80
Number of females	5	5
Findings		
Normal	5	5

Table 49. Gross necropsy findings in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
Number of females on Day 5 of lactation	11	12	12	4
Findings				
Normal	11	12	12	4
Number of females that all pups died	0	0	0	4
Findings				
Normal	-	-	-	4
Number of females that delivered only stillbirths	0	0	0	1
Findings				
Normal	-	-	-	1
Number of non-copulated females	1	0	0	1
Findings				
Normal	1	-	-	1
Number of dead females	0	0	0	2
Findings				
Normal	-	-	-	2

Table 50. Organ weights of male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6	6
Body weight (g)	455 ± 19	463 ± 30	460 ± 15	435 ± 13	
Brain (g)	2.13 ± 0.11	2.07 ± 0.10	2.16 ± 0.08	2.15 ± 0.08	
(g%)	0.47 ± 0.02	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.01	0.50 ± 0.03	
Pituitary (mg)	15.0 ± 1.3	15.6 ± 2.6	15.5 ± 2.6	15.6 ± 0.6	
(mg%)	3.3 ± 0.2	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.2	
Salivary glands (mg)	702 ± 70	723 ± 95	710 ± 81	680 ± 43	
(mg%)	154 ± 11	157 ± 25	154 ± 16	157 ± 10	
Thyroids (mg)	22.4 ± 5.6	26.5 ± 3.9	29.2 ± 4.9	28.2 ± 3.9	
(mg%)	5.0 ± 1.4	5.7 ± 0.9	6.4 ± 1.1	6.5 ± 1.0	
Thymus (mg)	395 ± 168	379 ± 149	334 ± 65	311 ± 59	
(mg%)	86 ± 34	81 ± 26	73 ± 15	72 ± 15	
Heart (g)	1.46 ± 0.10	1.41 ± 0.08	1.43 ± 0.09	1.29 ± 0.06 **	
(g%)	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.02	
Liver (g)	11.93 ± 0.75	11.98 ± 1.34	11.55 ± 0.81	11.54 ± 0.16	
(g%)	2.62 ± 0.12	2.58 ± 0.15	2.51 ± 0.19	2.65 ± 0.10	
Spleen (mg)	779 ± 104	855 ± 74	826 ± 115	746 ± 48	
(mg%)	171 ± 23	185 ± 12	180 ± 27	171 ± 8	
Kidneys (g)	3.09 ± 0.25	3.16 ± 0.27	3.15 ± 0.47	3.23 ± 0.24	
(g%)	0.68 ± 0.06	0.68 ± 0.07	0.69 ± 0.10	0.74 ± 0.07	
Adrenals (mg)	69.9 ± 8.0	67.6 ± 8.3	72.1 ± 8.5	66.8 ± 11.0	
(mg%)	15.5 ± 2.3	14.7 ± 2.4	15.7 ± 1.9	15.4 ± 2.6	
Testes (g)	3.51 ± 0.21	3.25 ± 0.38	3.43 ± 0.11	3.27 ± 0.64	
(g%)	0.77 ± 0.06	0.71 ± 0.12	0.75 ± 0.01	0.75 ± 0.15	
Epididymides (mg)	1224 ± 93	1208 ± 184	1159 ± 28	1063 ± 162	
(mg%)	269 ± 10	263 ± 51	252 ± 12 #	245 ± 38	
Ventral prostate (mg)	716 ± 199	644 ± 94	665 ± 110	552 ± 126	
(mg%)	157 ± 43	140 ± 24	144 ± 21	127 ± 28	
Seminal vesicles (g)	2.04 ± 0.26	1.96 ± 0.29	1.95 ± 0.50	1.87 ± 0.20	
(g%)	0.45 ± 0.06	0.42 ± 0.07	0.42 ± 0.10	0.43 ± 0.04	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (**: p<0.01 by Dunnett's test).

Significantly different from the control group (#: p<0.05 by Steel's test).

Table 51. Organ weights of female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of females	5	5	5	5	5
Body weight (g)	247 ± 11	236 ± 8	246 ± 20	232 ± 16	
Brain (g)	1.90 ± 0.07	1.88 ± 0.07	1.90 ± 0.09	1.86 ± 0.07	
(g%)	0.77 ± 0.03	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.06	0.80 ± 0.07	
Pituitary (mg)	14.9 ± 0.7	16.7 ± 2.4	18.1 ± 1.6	17.7 ± 2.9	
(mg%)	6.0 ± 0.2	7.0 ± 0.9	7.4 ± 1.0 *	7.6 ± 0.7 *	
Salivary glands (mg)	427 ± 26	409 ± 62	407 ± 26	416 ± 22	
(mg%)	173 ± 11	173 ± 24	166 ± 12	179 ± 8	
Thyroids (mg)	17.9 ± 2.8	15.6 ± 2.8	16.8 ± 3.6	18.6 ± 2.4	
(mg%)	7.3 ± 1.1	6.6 ± 1.1	6.8 ± 1.3	8.0 ± 1.0	
Thymus (mg)	353 ± 65	336 ± 64	331 ± 88	317 ± 16	
(mg%)	142 ± 19	142 ± 26	135 ± 39	137 ± 14	
Heart (g)	0.84 ± 0.07	0.85 ± 0.11	0.84 ± 0.05	0.78 ± 0.04	
(g%)	0.34 ± 0.03	0.36 ± 0.06	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.01	
Liver (g)	6.39 ± 0.46	6.55 ± 0.49	6.77 ± 0.53	6.82 ± 0.76	
(g%)	2.59 ± 0.15	2.77 ± 0.22	2.75 ± 0.16	2.93 ± 0.18 *	
Spleen (mg)	487 ± 28	564 ± 80	518 ± 45	447 ± 63	
(mg%)	197 ± 8	240 ± 42	211 ± 23	192 ± 18	
Kidneys (g)	1.74 ± 0.11	1.63 ± 0.08	1.83 ± 0.23	1.67 ± 0.12	
(g%)	0.70 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.74 ± 0.06	0.72 ± 0.07	
Adrenals (mg)	63.5 ± 7.4	70.9 ± 6.6	68.1 ± 4.6	67.7 ± 7.4	
(mg%)	25.7 ± 2.2	30.1 ± 3.7	27.8 ± 3.2	29.3 ± 4.5	
Ovaries (mg)	80.2 ± 7.1	85.4 ± 10.1	83.2 ± 17.5	78.2 ± 16.7	
(mg%)	32.6 ± 3.3	36.1 ± 4.1	33.6 ± 5.4	33.9 ± 8.1	
Uterus (mg)	598 ± 195	488 ± 97	464 ± 67	515 ± 52	
(mg%)	241 ± 76	206 ± 41	189 ± 32	223 ± 33	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Table 52. Organ weights of male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine		
	mg/kg	0	5	20	80
Number of males	6	6	6	6	6
Body weight (g)	522 ± 17	513 ± 24	522 ± 21	498 ± 27	
Brain (g)	2.15 ± 0.08	2.13 ± 0.08	2.07 ± 0.08	2.10 ± 0.09	
(g%)	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.42 ± 0.01	
Pituitary (mg)	17.5 ± 1.6	16.4 ± 1.6	16.4 ± 1.8	16.4 ± 1.8	
(mg%)	3.4 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.4	
Salivary glands (mg)	760 ± 92	716 ± 47	661 ± 110	715 ± 84	
(mg%)	146 ± 19	140 ± 9	126 ± 21	144 ± 14	
Thyroids (mg)	27.0 ± 2.1	26.6 ± 4.1	29.6 ± 5.6	28.6 ± 4.7	
(mg%)	5.2 ± 0.5	5.2 ± 0.7	5.7 ± 1.1	5.7 ± 0.7	
Thymus (mg)	316 ± 46	284 ± 61	375 ± 80	346 ± 57	
(mg%)	61 ± 9	55 ± 11	72 ± 13	69 ± 11	
Heart (g)	1.53 ± 0.10	1.47 ± 0.08	1.50 ± 0.17	1.50 ± 0.06	
(g%)	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.30 ± 0.02	
Liver (g)	12.86 ± 0.75	12.88 ± 1.07	13.66 ± 0.93	12.65 ± 1.11	
(g%)	2.46 ± 0.11	2.51 ± 0.14	2.62 ± 0.11	2.54 ± 0.19	
Spleen (mg)	839 ± 93	907 ± 129	895 ± 164	873 ± 89	
(mg%)	161 ± 20	177 ± 18	171 ± 30	175 ± 12	
Kidneys (g)	3.17 ± 0.23	3.30 ± 0.26	3.19 ± 0.11	3.32 ± 0.24	
(g%)	0.61 ± 0.04	0.64 ± 0.03	0.61 ± 0.04	0.67 ± 0.06	
Adrenals (mg)	63.5 ± 3.7	60.3 ± 8.5	65.8 ± 7.3	60.8 ± 5.4	
(mg%)	12.2 ± 0.5	11.8 ± 2.0	12.6 ± 1.7	12.2 ± 1.0	
Testes (g)	3.42 ± 0.27	3.44 ± 0.48	3.55 ± 0.33	3.49 ± 0.19	
(g%)	0.66 ± 0.05	0.67 ± 0.10	0.68 ± 0.07	0.70 ± 0.02	
Epididymides (mg)	1296 ± 69	1243 ± 145	1312 ± 100	1248 ± 68	
(mg%)	249 ± 17	243 ± 34	252 ± 23	251 ± 11	
Ventral prostate (mg)	790 ± 39	925 ± 197	791 ± 164	804 ± 221	
(mg%)	151 ± 6	181 ± 40	153 ± 37	162 ± 45	
Seminal vesicles (g)	2.24 ± 0.23	2.18 ± 0.24	2.27 ± 0.15	2.24 ± 0.30	
(g%)	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.45 ± 0.07	

Each value shows mean ± S.D.

Table 53. Organ weights of female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control		4-methylpyridine	
	mg/kg	0		80
Number of females	5		5	
Body weight (g)	254	± 21	256	± 13
Brain (g)	1.94	± 0.05	1.87	± 0.13
(g%)	0.77	± 0.07	0.73	± 0.06
Pituitary (mg)	16.5	± 3.1	18.4	± 2.5
(mg%)	6.5	± 1.0	7.2	± 1.1
Salivary glands (mg)	437	± 71	432	± 16
(mg%)	173	± 25	169	± 6
Thyroids (mg)	18.7	± 2.9	18.7	± 2.4
(mg%)	7.4	± 1.1	7.3	± 0.6
Thymus (mg)	284	± 67	303	± 28
(mg%)	112	± 23	118	± 8
Heart (g)	0.86	± 0.08	0.82	± 0.05
(g%)	0.34	± 0.02	0.32	± 0.02
Liver (g)	6.32	± 0.80	6.69	± 0.55
(g%)	2.49	± 0.16	2.61	± 0.11
Spleen (mg)	467	± 45	567	± 58 \$
(mg%)	184	± 12	222	± 28 \$
Kidneys (g)	1.66	± 0.18	1.72	± 0.16
(g%)	0.66	± 0.07	0.68	± 0.04
Adrenals (mg)	65.0	± 8.1	63.6	± 4.7
(mg%)	25.7	± 3.3	24.9	± 1.5
Ovaries (mg)	74.1	± 5.2	78.6	± 15.2
(mg%)	29.3	± 1.8	30.9	± 6.7
Uterus (mg)	546	± 157	647	± 102
(mg%)	215	± 61	252	± 33

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (\$: p<0.05 by Student's t-test).

Table 54. Organ weights of parental female rats (mating groups) on Day 5 of lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of females	11	12	12	4	
Body weight (g)	301 ± 21	298 ± 17	297 ± 20	297 ± 18	
Ovaries (mg)	106.5 ± 21.1	99.8 ± 14.4	110.5 ± 11.1	113.2 ± 11.9	
	35.3 ± 5.9	33.6 ± 4.8	37.3 ± 3.7	38.4 ± 5.6	
Uterus (mg)	634 ± 81	666 ± 49	658 ± 63	794 ± 69 **	
	210 ± 20	225 ± 22	223 ± 31	269 ± 38 **	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from the control group (**: p<0.01 by Dunnett's test).

Table 55. Histopathological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine																					
	0						5						20						80									
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+				
Findings																												
Heart	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]									
Cellular infiltration	5	1	1	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Lung	[6]						[0]						[0]						[6]									
Trachea	[6]						[0]						[0]						[6]									
Liver	[6]						[6]						[6]						[6]									
Cellular infiltration, centrilobular	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	3	3	3	0	0	0				
Pancreas	[6]						[0]						[0]						[6]									
Sublingual gland	[6]						[0]						[0]						[6]									
Submandibular gland	[6]						[0]						[0]						[6]									
Esophagus	[6]						[0]						[0]						[6]									
Stomach	[6]						[6]						[6]						[6]									
Erosion, glandular stomach	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0				
Duodenum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Jejunum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Ileum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Peyer's patch	[6]						[0]						[0]						[6]									
Cecum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Colon	[6]						[0]						[0]						[6]									
Rectum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Thymus	[6]						[0]						[0]						[6]									
Spleen	[6]						[0]						[0]						[6]									
Mandibular lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]									
Mesenteric lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]									

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

(Continued)

Table 55. (Continued) Histopathological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine																					
	0						5						20						80									
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+				
Findings																												
Kidney	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]									
Hyaline droplet, renal tubule, bilateral	6	0	0	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Basophilic change, renale tubule, bilateral	6	0	0	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Cyst, lateral	6	0	0	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Urinary bladder	[6]						[0]						[0]						[6]									
Testis	[6]						[0]						[0]						[6]									
Atrophy, seminiferous tubule, lateral	6	0	0	0	0	0													5	1	0	0	0	1				
Epididymis	[6]						[0]						[0]						[6]									
Atrophy, lateral	6	0	0	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Cell debris, lumen, lateral	6	0	0	0	0	0													5	1	0	1	0	0				
Granuloma, spermatic, lateral	5	1	1	0	0	0													6	0	0	0	0	0				
Ventral prostate	[6]						[0]						[0]						[6]									
Seminal vesicle	[6]						[0]						[0]						[6]									
Coagulating gland	[6]						[0]						[0]						[6]									
Pituitary	[6]						[0]						[0]						[6]									
Adrenal	[6]						[0]						[0]						[6]									
Thyroid	[6]						[0]						[0]						[6]									
Ectopic, thymic tissue	5	1	1	0	0	0													6	0	0	0	0	0				
Parathyroid	[6]						[0]						[0]						[6]									
Cerebrum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Cerebellum	[6]						[0]						[0]						[6]									
Pons	[6]						[0]						[0]						[6]									
Spinal cord	[6]						[0]						[0]						[6]									
Sciatic nerve	[6]						[0]						[0]						[6]									

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

(Continued)

Table 55. (Continued) Histopathological findings in male rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine																					
	0						5						20						80									
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+				
Findings																												
Eyeball	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]									
Retinal dysplasia, lateral	5	1	1	0	0	0													5	1	1	0	0	0				
Harderian gland	[6]						[0]						[0]						[6]									
Sternal bone	[6]						[0]						[0]						[6]									
Femoral bone	[6]						[0]						[0]						[6]									
Sternal bone marrow	[6]						[0]						[0]						[6]									
Femoral bone marrow	[6]						[0]						[0]						[6]									
Muscle (rectus femoris)	[6]						[0]						[0]						[6]									
Mammary gland	[6]						[0]						[0]						[6]									

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 56. Histopathological findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine												
	0		5				20				80								
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings																			
Heart	[5]	^{c)}					[0]						[0]						[5]
Lung	[5]						[0]						[0]						[5]
Trachea	[5]						[0]						[0]						[5]
Liver	[5]						[0]						[0]						[5]
Pancreas	[5]						[0]						[0]						[5]
Sublingual gland	[5]						[0]						[0]						[5]
Submandibular gland	[5]						[0]						[0]						[5]
Esophagus	[5]						[0]						[0]						[5]
Stomach	[5]						[5]						[5]						[5]
Erosion, glandular stomach	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4 1 1 0 0 0
Duodenum	[5]						[0]						[0]						[5]
Jejunum	[5]						[0]						[0]						[5]
Ileum	[5]						[0]						[0]						[5]
Peyer's patch	[5]						[0]						[0]						[5]
Cecum	[5]						[0]						[0]						[5]
Colon	[5]						[0]						[0]						[5]
Rectum	[5]						[0]						[0]						[5]
Thymus	[5]						[0]						[0]						[5]
Spleen	[5]						[0]						[0]						[5]
Mandibular lymph node	[5]						[0]						[0]						[5]
Mesenteric lymph node	[5]						[0]						[0]						[5]
Kidney	[5]						[0]						[0]						[5]
Cyst, lateral	4	1	1	0	0	0													
Urinary bladder	[5]						[0]						[0]						[5]

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

(Continued)

Table 56. (Continued) Histopathological findings in female rats on termination of administration period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine														
	0			5			20			80											
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+			
Findings																					
Ovary	[5] ^{c)}						[0]						[0]					[5]			
Uterus	[5]						[0]						[0]					[5]			
Vagina	[5]						[0]						[0]					[5]			
Pituitary	[5]						[0]						[0]					[5]			
Cyst	4	1	1	0	0	0										5	0	0	0	0	0
Adrenal	[5]						[0]						[0]					[5]			
Thyroid	[5]						[0]						[0]					[5]			
Ectopic, thymic tissue	4	1	1	0	0	0										5	0	0	0	0	0
Parathyroid	[5]						[0]						[0]					[5]			
Cerebrum	[5]						[0]						[0]					[5]			
Cerebellum	[5]						[0]						[0]					[5]			
Pons	[5]						[0]						[0]					[5]			
Spinal cord	[5]						[0]						[0]					[5]			
Sciatic nerve	[5]						[0]						[0]					[5]			
Eyeball	[5]						[0]						[0]					[5]			
Retinal dysplasia, lateral	4	1	1	0	0	0										5	0	0	0	0	0
Harderian gland	[5]						[0]						[0]					[5]			
Sternal bone	[5]						[0]						[0]					[5]			
Femoral bone	[5]						[0]						[0]					[5]			
Sternal bone marrow	[5]						[0]						[0]					[5]			
Femoral bone marrow	[5]						[0]						[0]					[5]			
Muscle (rectus femoris)	[5]						[0]						[0]					[5]			
Mammary gland	[5]						[0]						[0]					[5]			

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 57. Histopathological findings in male rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control						4-methylpyridine												
	0		5		20		80												
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings																			
Liver	[6] ^{c)}						[6]						[6]					[6]	
Cellular infiltration, centrilobular	4	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	6	0
Stomach	[6]						[6]						[6]					[6]	

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 58. Histopathological findings in female rats on termination of recovery period in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control					4-methylpyridine					
	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+
Grade											
Findings											
Stomach	[5] ^{c)}						[5]				

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 59. Histopathological findings in parental female rats (mating groups) on Day 5 of lactation in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control					4-methylpyridine					
	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+
Grade											
Findings											
Ovary	[6] ^{c)}						[4]				
Uterus	[6]						[4]				
Vagina	[6]						[4]				
Mammary gland	[6]						[4]				

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 60. Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	4-methylpyridine					
	80					
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+
Findings						
Heart	[2] ^{c)}					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Lung	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Cellular infiltration, inflammatory cell, bilateral	1	1	1	0	0	0
Trachea	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Liver	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Necrosis, hepatocyte, centrilobular	0	2	0	1	1	0
Pancreas	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Sublingual gland	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Submandibular gland	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Esophagus	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Stomach	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Duodenum	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0

a): No abnormality detected.

(Continued)

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 60. (Continued) Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	4-methylpyridine						
	80						
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings							
Jejunum	[2] ^{c)}						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Ileum	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Peyer's patch	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Cecum	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Colon	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Rectum	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Thymus	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Increased, apoptosis, cortex	0	2	0	0	1	1	
Spleen	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Decreased, density of lymphocytes, PALS	0	2	0	1	0	1	
Decreased, density of lymphocytes, lymphoid follicle	0	2	0	0	1	1	
Decreased, density of lymphocytes, marginal zone	0	2	0	0	1	1	
Decreased, area, PALS	0	2	0	1	0	1	
Decreased, area, lymphoid follicle	0	2	0	0	1	1	

a): No abnormality detected.

(Continued)

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 60. (Continued) Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	4-methylpyridine					
	80					
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+
Findings						
Mandibular lymph node	[2] ^{c)}					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Decreased, density of lymphocytes, lymphoid follicle	0	2	0	2	0	0
Increased, starry sky macrophages, paracortex	0	2	0	2	0	0
Mesenteric lymph node	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Decreased, density of lymphocytes, lymphoid follicle	1	1	0	1	0	0
Increased, starry sky macrophages, paracortex	1	1	0	1	0	0
Kidney	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Urinary bladder	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Ovary	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Uterus	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Vagina	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Pituitary	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0
Adrenal	[2]					
Postmortal change	0	2	0	1	1	0

a): No abnormality detected.

(Continued)

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 60. (Continued) Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	4-methylpyridine						
	80						
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings							
Thyroid	[2] ^{c)}						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Parathyroid	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Cerebrum	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Cerebellum	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Pons	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Spinal cord	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Sciatic nerve	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Eyeball	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Harderian gland	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	
Sternal bone	[2]						
Postmortal change	0	2	0	1	1	0	

a): No abnormality detected.

(Continued)

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 60. (Continued) Histopathological findings in dead parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	4-methylpyridine					
	80					
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+
Findings		 [2] ^{c)}				
Femoral bone	[2]	0	2	0	1	1
Postmortal change					0	0
Sternal bone marrow	[2]	0	2	0	1	1
Postmortal change					0	0
Femoral bone marrow	[2]	0	2	0	1	1
Postmortal change					0	0
Muscle (rectus femoris)	[2]	0	2	0	1	1
Postmortal change					0	0
Mammary gland	[2]	0	2	0	1	1
Postmortal change					0	0

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 61. Reproductive performance of parental male and female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine	
	0	5	20	80
Number of females	12	12	12	12
Number of estrous cases before pairing (14 days) (Mean ± S.D.)	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.2 ± 0.4 *
Number of pairs	12	12	12	12
Number of pairs with successful copulation	11	12	12	11
Copulation index (%) ^{a)}	91.7	100.0	100.0	91.7
Number of conceiving days				
Mean ± S.D.	2.3 ± 0.9 (11)	2.6 ± 1.1	2.4 ± 1.0	2.0 ± 1.0 (11)
Conceiving days 1-5	11	12	12	11
Conceiving days ≥6	0	0	0	0
Number of pregnant females	11	12	12	11
Fertility index (%) ^{b)}	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of dead pregnant females during pregnancy	0	0	0	2

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

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

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 62. Observation of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of dams	11	12	12	9	
Length of gestation (days)	22.5 ± 0.5	22.2 ± 0.4	22.2 ± 0.4	23.1 ± 0.3 *	
Pregnancy days = 21	0	0	0	0	
Pregnancy days = 22	5	10	10	0	
Pregnancy days ≥ 23	6	2	2	9	
Corpora lutea	15.7 ± 1.8	14.7 ± 1.4	14.8 ± 1.8	13.3 ± 3.7	
Implantation scars	14.3 ± 1.6	13.6 ± 1.6	13.9 ± 1.7	12.3 ± 4.4	
Implantation index (%) ^{a)}	90.9 ± 5.7	92.4 ± 4.4	93.9 ± 5.1	89.9 ± 12.7	
Gestation index (%) ^{b)}	100.0	100.0	100.0	88.9	
Pups born	12.7 ± 3.8	12.8 ± 2.2	13.2 ± 1.9	11.3 ± 4.4	
Stillbirths	0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.7	5.3 ± 4.3 ##	
Live pups born	12.5 ± 3.7	12.8 ± 2.2	12.8 ± 2.0	6.0 ± 5.1 #	
Sex ratio at birth ^{c)} (Total male/total female)	1.54 ± 1.62 70/67	0.85 ± 0.31 68/86	1.39 ± 0.98 81/72	1.64 ± 1.12 (7) 31/23	
Delivery index (%) ^{d)}	88.2 ± 24.1	93.9 ± 7.5	94.6 ± 5.2	92.6 ± 12.0	
Birth index (%) ^{e)}	86.4 ± 24.3	93.9 ± 7.5	91.5 ± 7.5	46.0 ± 30.5 ##	
Live birth index (%) ^{f)}	98.0 ± 4.5	100.0 ± 0.0	96.7 ± 5.6	48.9 ± 34.2 ##	
Live pups on Day 4 of lactation	12.5 ± 3.7	12.3 ± 2.1	11.9 ± 2.4	4.1 ± 5.0 ## (8)	
Sex ratio on Day 4 of lactation ^{c)} (Total male/total female)	1.54 ± 1.62 70/67	0.85 ± 0.29 66/82	1.40 ± 1.00 77/66	1.68 ± 0.39 (4) 20/13	
Viability index (%) ^{g)}	100.0 ± 0.0	96.4 ± 5.8	93.8 ± 12.2	40.2 ± 50.1 ## (8)	
External abnormalities (%) ^{h)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.1 ± 3.2 (8)	
Acaudate (%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.1 ± 3.2 (8)	

Each value shows mean ± S.D. per dam.

Significantly different from the control group (*: p<0.05 by Dunnett's test).

Significantly different from the control group (#: p<0.05, ##: p<0.01 by Steel's test).

Figures in parentheses indicate number of dams.

a): (Number of implantation scars/number of corpora lutea)×100.

c): Number of male pups/number of female pups.

e): (Number of live pups born/number of implantation scars)×100.

g): (Number of live pups on Day 4 of lactation/number of live pups born)×100.

b): (Number of dams having live pups/number of pregnant dams)×100.

d): (Number of pups born/number of implantation scars)×100.

f): (Number of live pups born/number of pups born)×100.

h): (Number of pups with external abnormalities/number of live pups)×100.

Table 63. Delivery conditions and nursing conditions of dams in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and delivery conditions/nursing conditions	Delivery conditions	Nursing conditions				
				Days of lactation				
				0	1	2	3	4
Control	0	Number of dams Normal	11 11	11	11	11	11	11
4-methylpyridine	5	Number of dams Normal	12 12	12	12	12	12	12
	20	Number of dams Normal	12 12	12	12	12	12	12
	80	Number of dams Normal	9 7	8 5	4 4	4 4	4 4	4
		Prolonged delivery period	2	-	-	-	-	-
		Cannibalism	1	-	-	-	-	-
		Faulty nest-building	-	3	0	0	0	0

Table 64. General clinical signs in pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	mg/kg	Number of pups and general clinical signs	Days of lactation				
			0	1	2	3	4
Control	0	Number of pups	140	137	137	137	137
		Normal	137	137	137	137	137
		Death	3	0	0	0	0
4-methylpyridine	5	Number of pups	154	154	152	150	149
		Normal	154	152	150	149	148
		Death	0	2	2	1	1
	20	Number of pups	158	153	150	144	143
		Normal	153	150	144	143	143
		Death	5	3	6	1	0
	80	Number of pups	102	54	33	33	33
		Normal	54	33	33	33	33
		Death	48	21	0	0	0

Table 65. Body weights of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine		
	0	5	20	80	
Number of dams	11	12	12	8	
Male weight					
Days of lactation					
0	7.2 ± 0.8	6.9 ± 0.5	7.2 ± 0.5	7.1 ± 0.4	(7)
4	11.1 ± 1.0	11.2 ± 1.1	11.1 ± 1.0	12.1 ± 0.7	(4)
Female weight					
Days of lactation					
0	6.9 ± 0.7	6.5 ± 0.5	6.7 ± 0.3	6.7 ± 0.5	(7)
4	10.7 ± 1.3	10.3 ± 1.3	10.4 ± 0.7	10.7 ± 1.5	(4)
Mean pup weight					
Days of lactation					
0	7.1 ± 0.7	6.6 ± 0.4	7.0 ± 0.4	6.9 ± 0.5	
4	11.0 ± 1.2	10.7 ± 1.2	10.8 ± 0.8	11.6 ± 0.9	(4)
Litter weight					
Days of lactation					
0	86.5 ± 24.4	84.8 ± 14.0	88.5 ± 13.4	46.2 ± 32.3 ##	
4	137.1 ± 40.3	130.9 ± 20.6	127.6 ± 22.6	96.4 ± 42.6	(4)

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

Significantly different from control group (##: p<0.01 by Steel's test).

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 66. Gross necropsy findings in stillbirths and dead pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group	Control	4-methylpyridine		
		5	20	80
mg/kg	0	5	20	80
Number of stillbirths	3	0	3	40
Normal	3	-	3	40
Number of dead pups	0	2	5	16
Normal	-	2	5	16

Table 67. Gross necropsy findings in pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration

Group mg/kg	Control		4-methylpyridine	
	0	5	20	80
Number of dams	11	12	12	4
Number of male pups	70	66	77	20
Normal	70	66	77	20
Number of dams	11	12	12	4
Number of female pups	67	82	66	13
Normal	67	82	66	13

Study No. 100530

176

CH₃

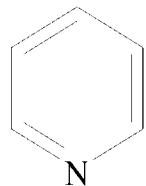


Fig. 1. Chemical structure of 4-methylpyridine.

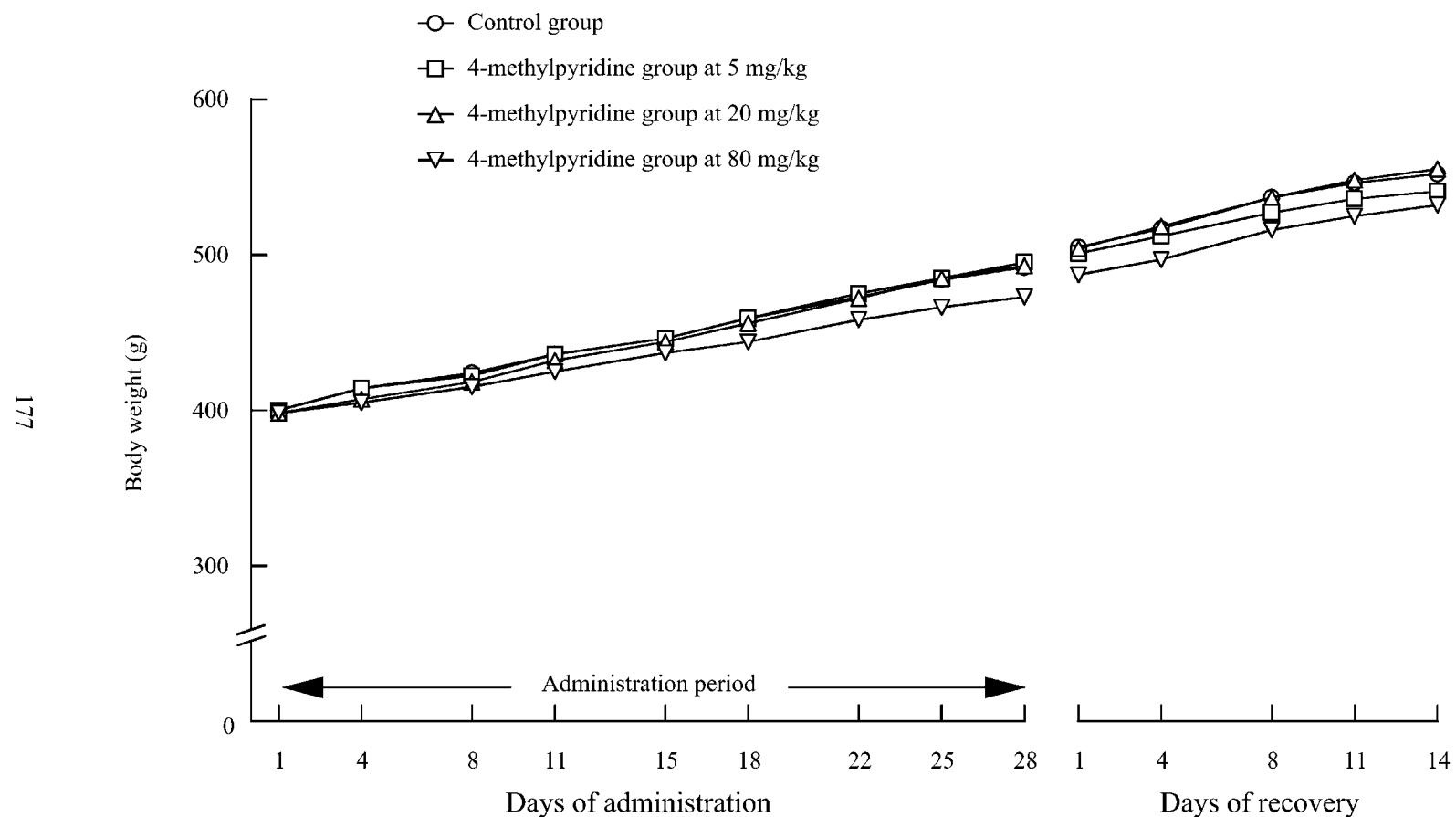


Fig. 2. Body weights of male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

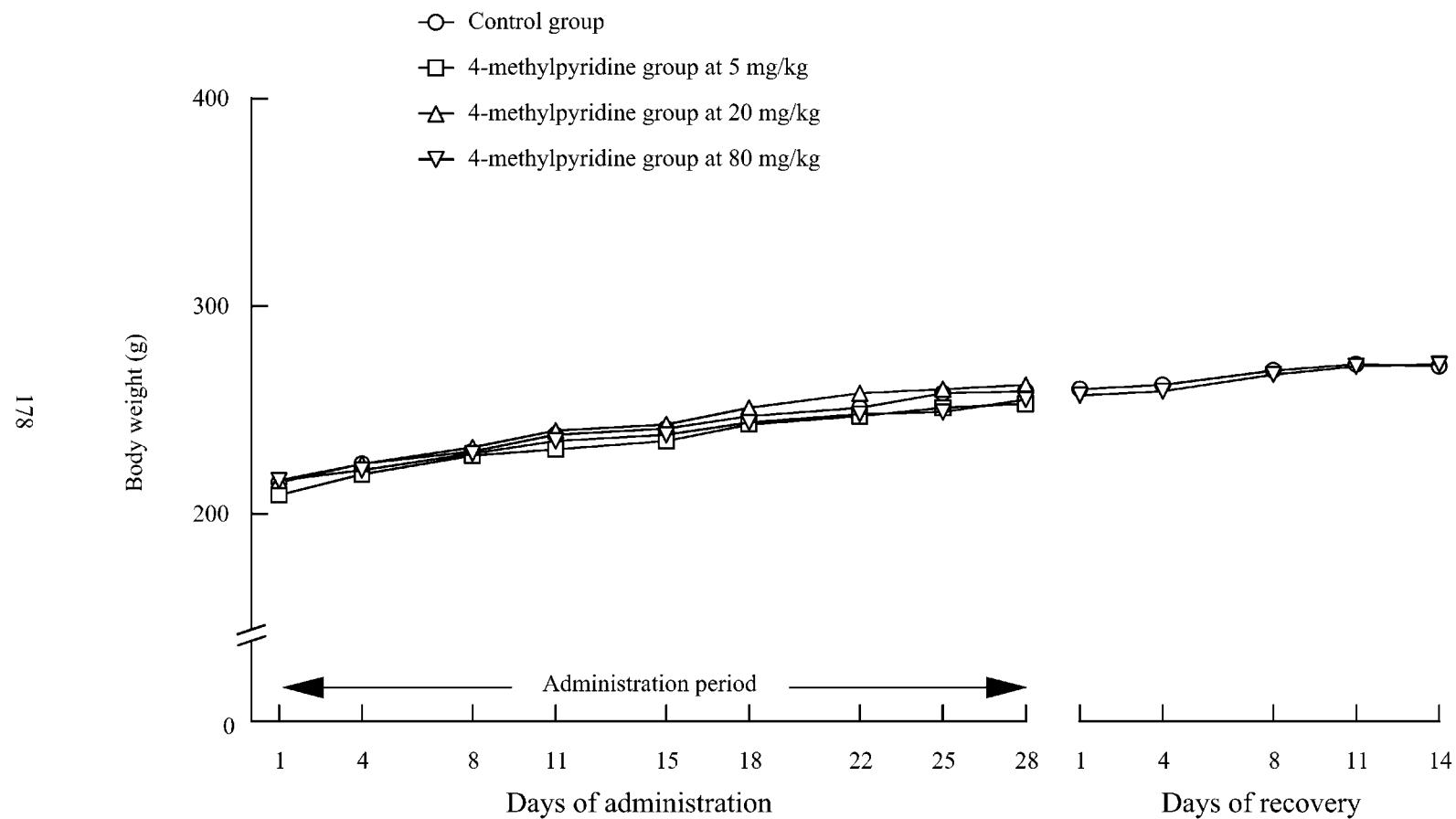


Fig. 3. Body weights of female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

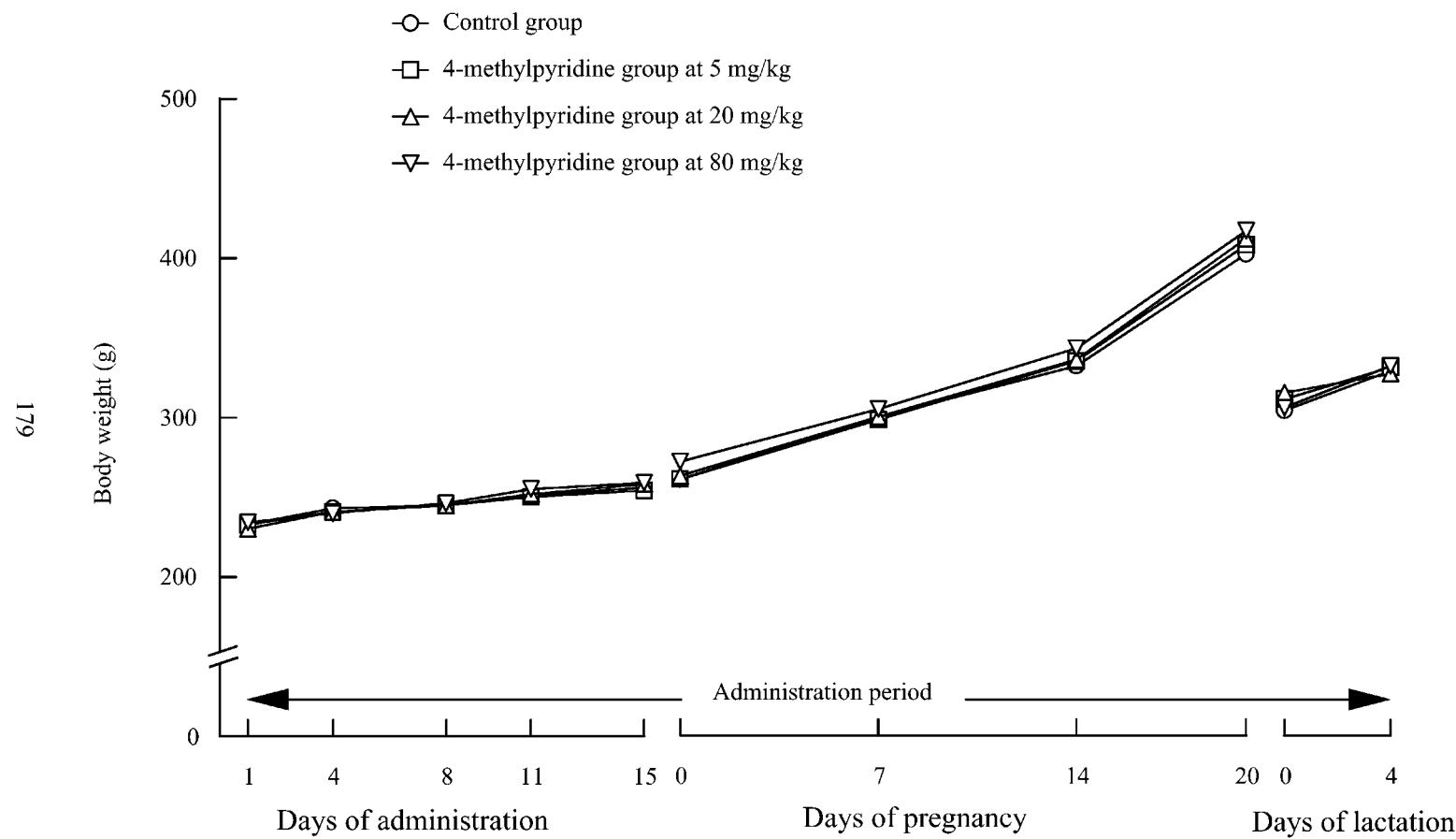


Fig. 4. Body weights of parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

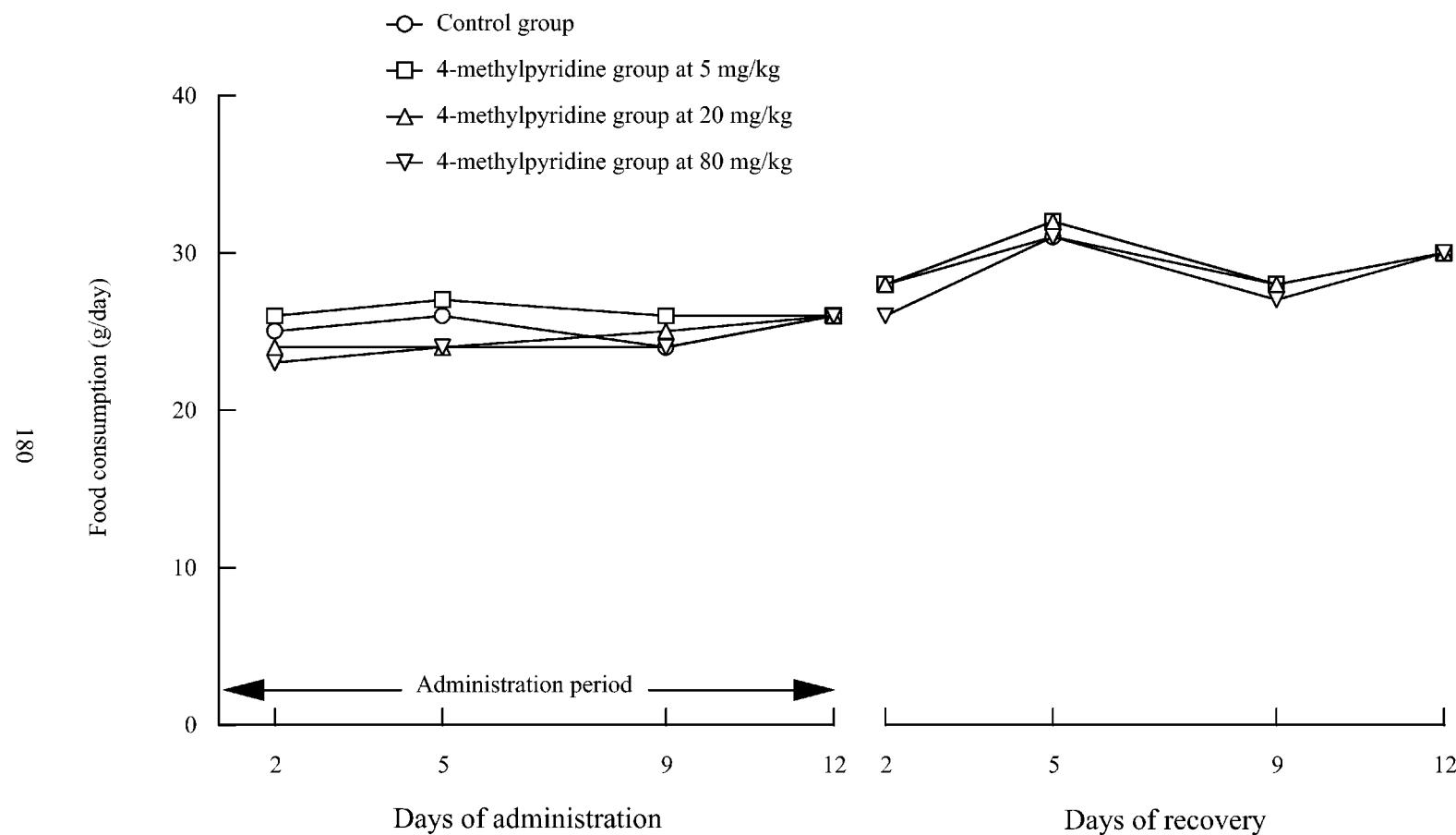


Fig. 5. Food consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

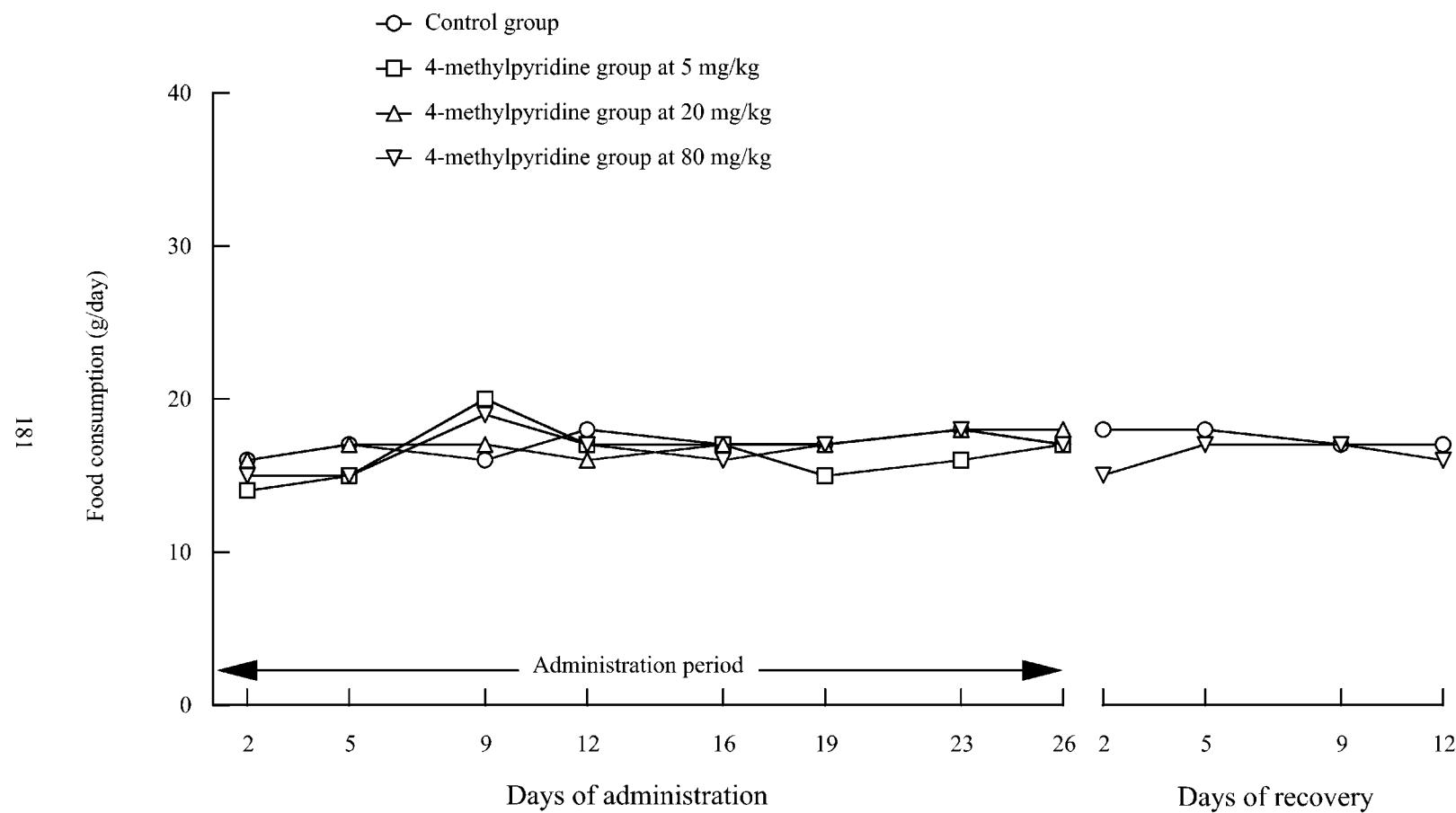


Fig. 6. Food consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

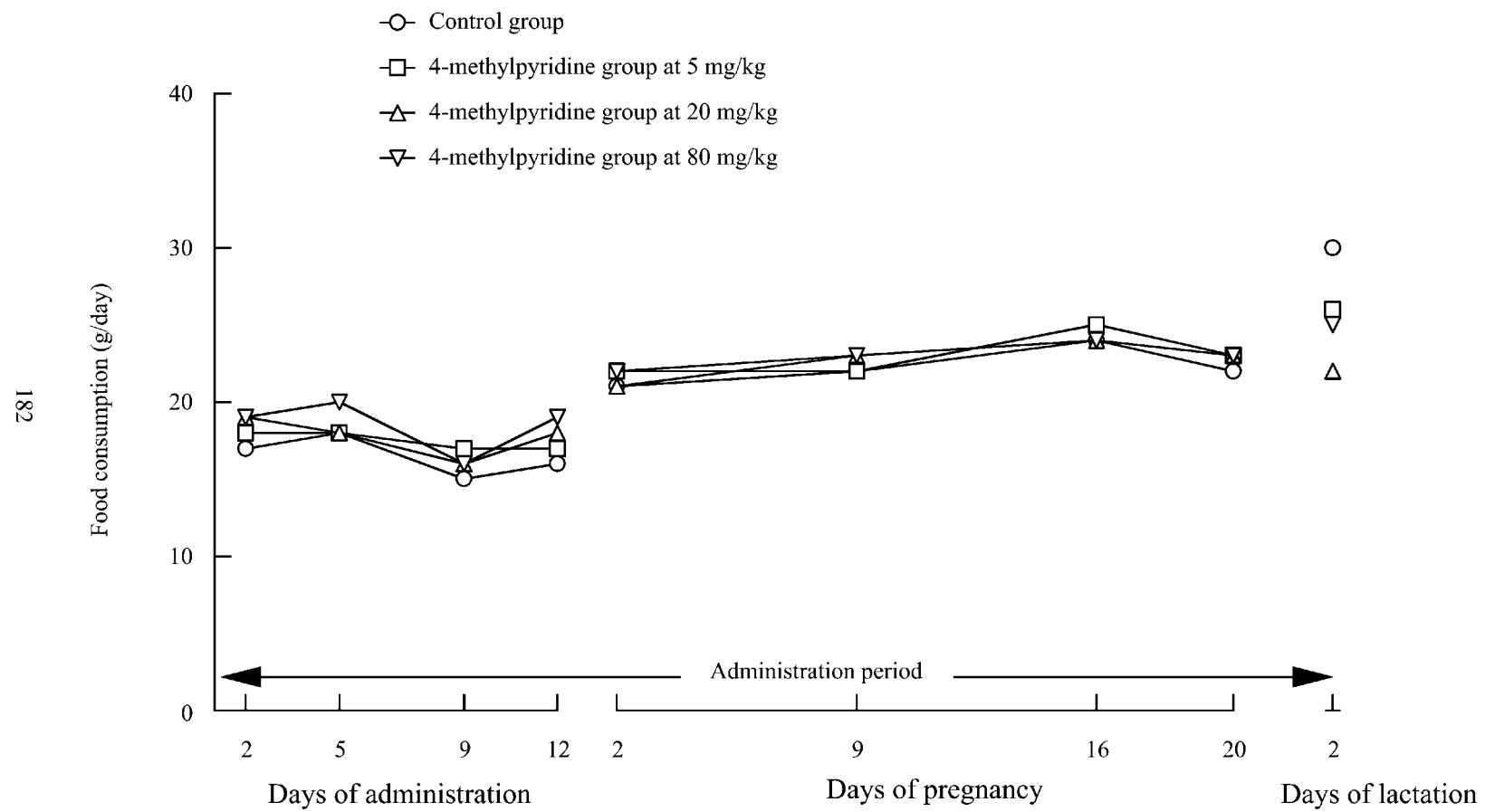


Fig. 7. Food consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

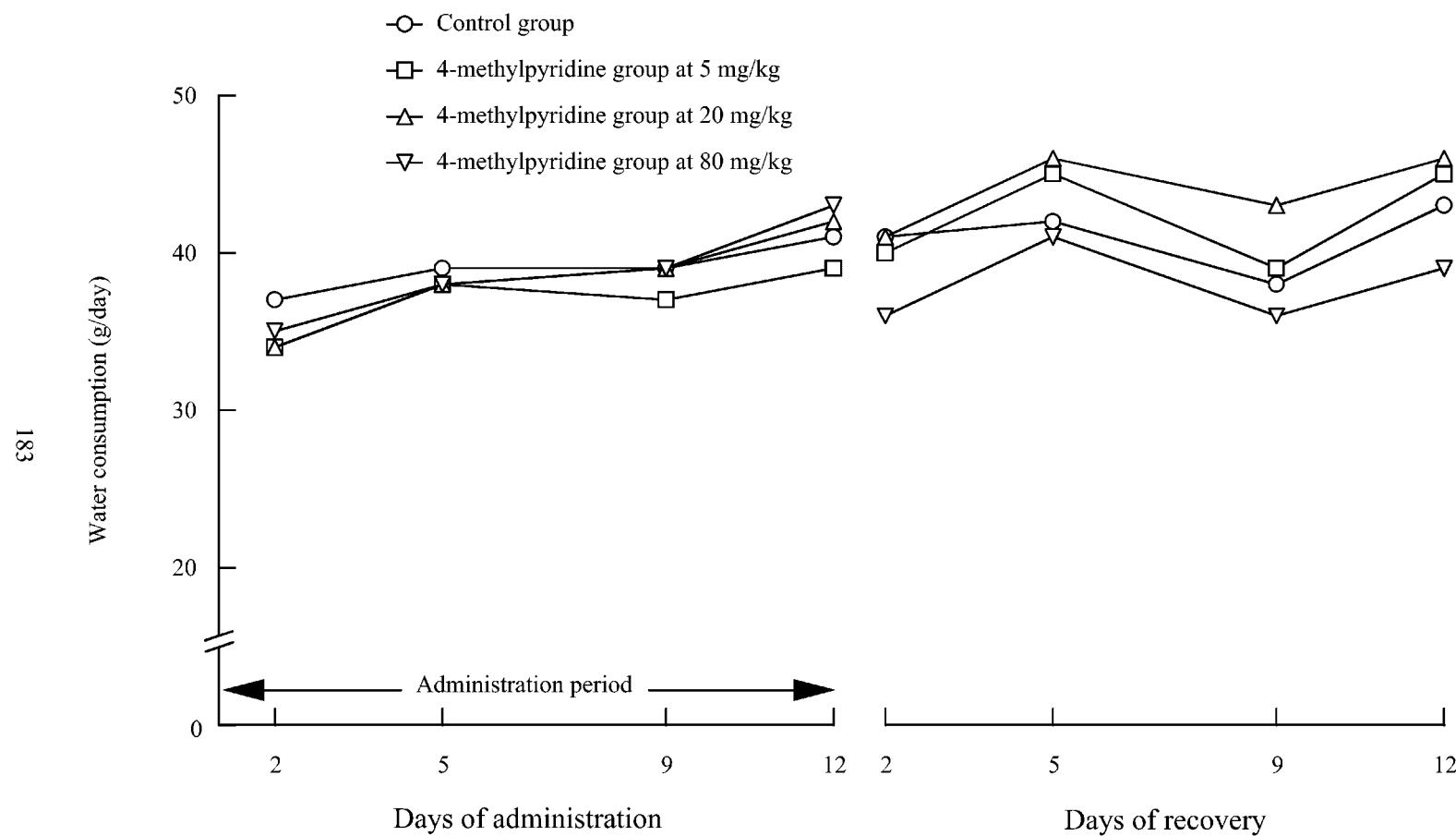


Fig. 8. Water consumption in male rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

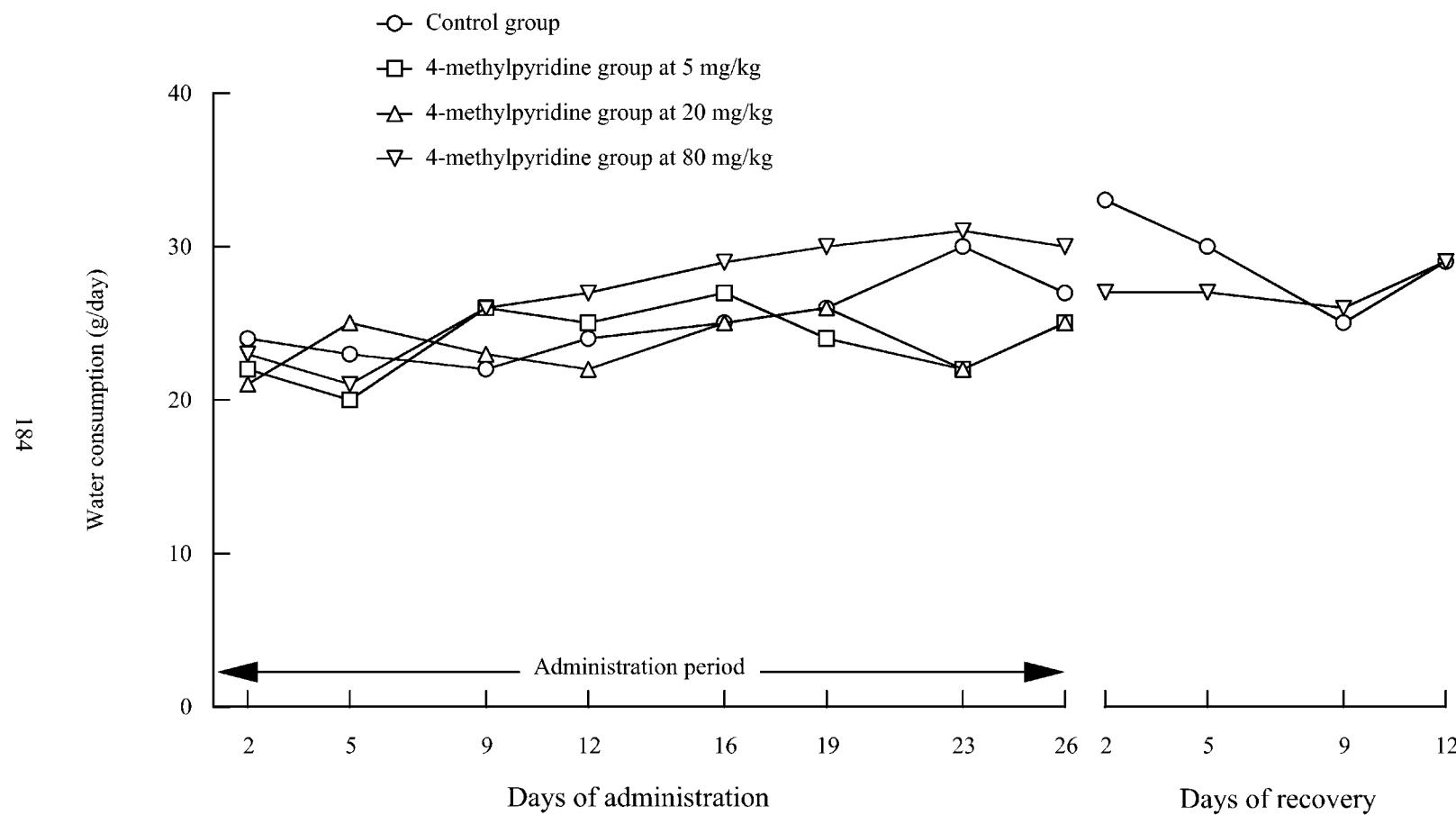


Fig. 9. Water consumption in female rats in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

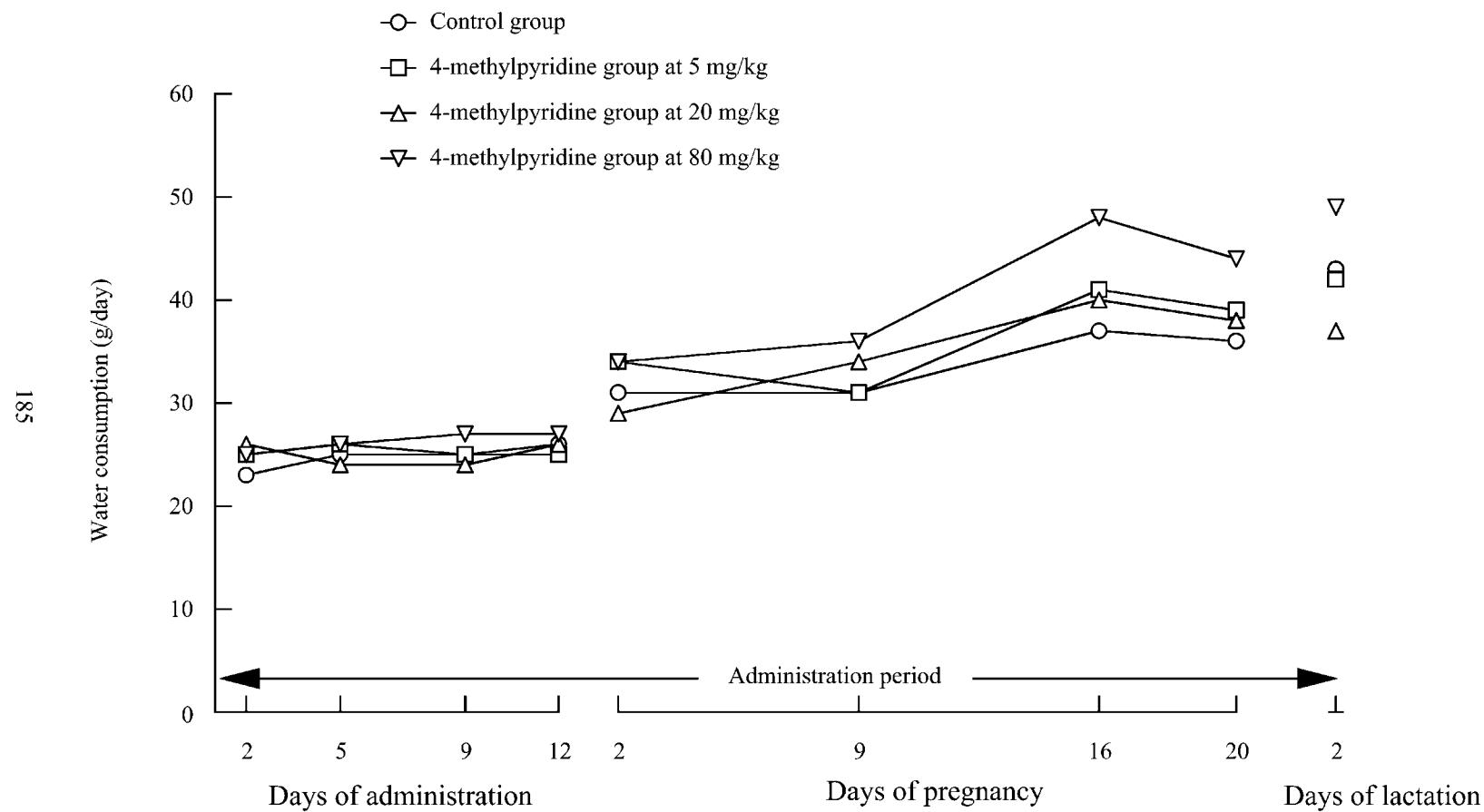


Fig. 10. Water consumption in parental female rats (mating groups) in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.

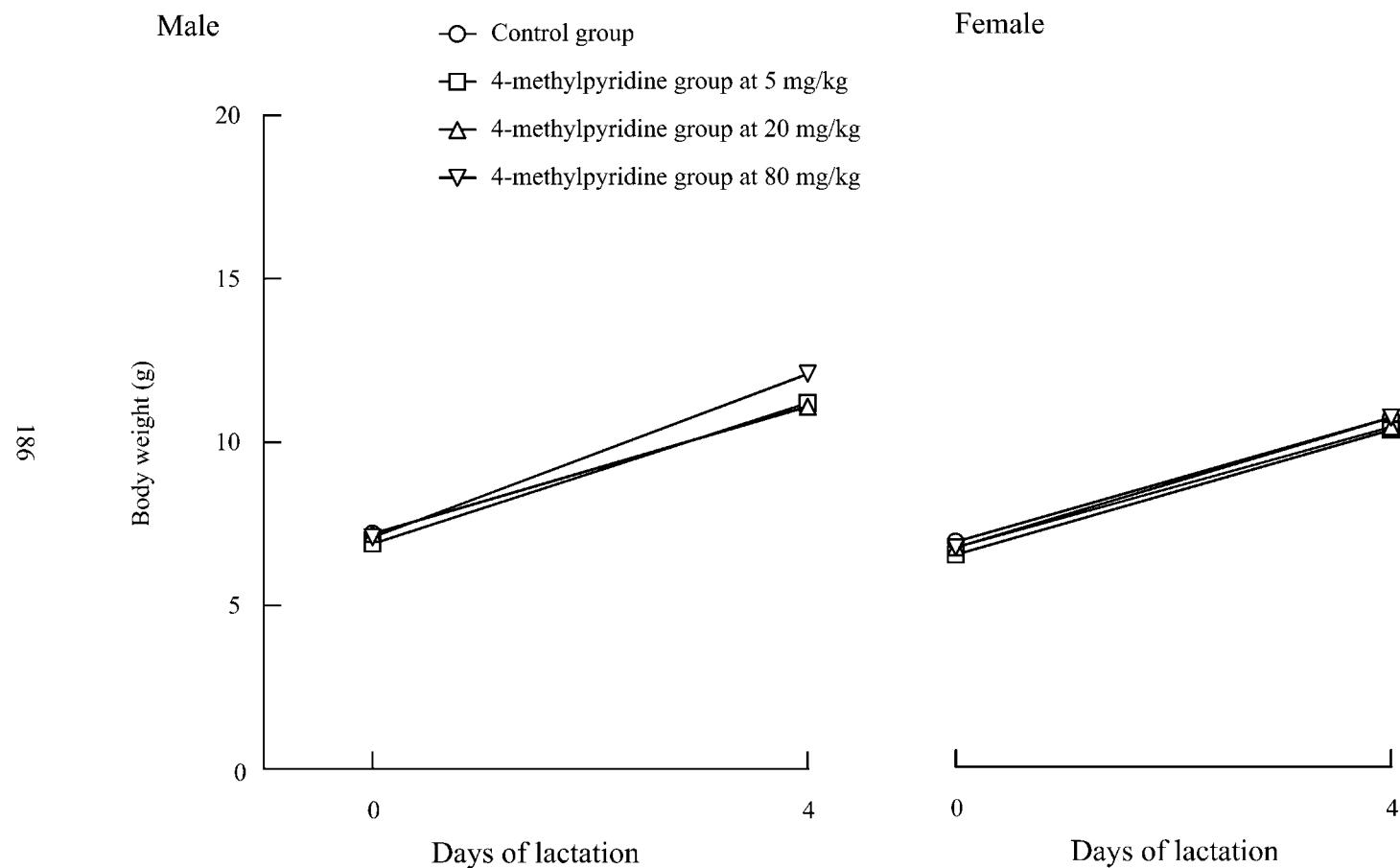


Fig. 11. Body weights of pups in combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-methylpyridine by oral administration.