

R-1075 (訂正版)

最終報告書 (訂正版)

試験表題：2-ニトロ-p-クレゾールの
ラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験

試験番号：R-1075

作成日：2012年4月12日

試験期間：2010年11月29日～2011年3月30日

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

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

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

1. 目次

1. 目次	2
2. 試験実施概要	5
2.1 試験計画書	5
2.2 試験目的	5
2.3 試験委託者	5
2.4 試験受託者	5
2.5 試験実施施設	5
2.6 被験物質	5
2.7 試験日程	5
2.8 試験責任者	6
2.9 試験担当者	6
2.10 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	6
2.11 資料保存	6
2.12 試験責任者の記名・なつ印	7
3. 要約	8
3.1 反復投与毒性	8
3.2 生殖発生毒性	8
4. 緒言	9
4.1 GLP	9
4.2 毒性試験ガイドライン	9
4.3 動物の福祉	9
5. 試験材料及び方法	10
5.1 被験物質及び媒体	10
5.1.1 被験物質	10
5.1.2 媒体	11
5.2 投与液の調製及び保存方法	11
5.2.1 対照群投与液の採取及び保存	11
5.2.2 被験液の調製及び保存	11
5.2.3 被験液の安定性	11
5.2.4 被験液の濃度確認	12
5.3 試験動物種及び系統の選択理由	14
5.4 試験動物	14
5.5 飼育条件	15
5.6 動物の識別	15
5.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由	16
5.8 投与方法	16

5.9	投与量及び群構成	16
5.10	投与量の設定根拠	17
5.11	観察及び検査の方法	17
5.11.1	一般状態の観察	17
5.11.2	体重測定	17
5.11.3	摂餌量測定	18
5.11.4	腫瘍検査	18
5.11.5	交配方法	18
5.11.6	分娩及び哺育観察	18
5.11.7	病理学検査	19
5.12	統計解析	20
5.12.1	パラメータの算出	20
5.12.2	検定	21
6.	試験結果	22
6.1	一般状態 (Table 1-1~1-6、Appendix 1-1~1-24)	22
6.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)	22
6.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)	22
6.4	器官重量 (Table 4、Appendix 4-1~4-4)	22
6.5	剖検所見 (Table 5-1~5-3、Appendix 5-1~5-96)	22
6.6	病理組織学検査 (Table 6-1~6-3、Appendix 5-1~5-96)	23
6.7	性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)	24
6.8	交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)	24
6.9	分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)	24
6.10	出生児の性比及び外表観察 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)	24
6.11	出生児の生存率 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)	24
6.12	出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)	24
6.13	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)	25
7.	考察	26
7.1	反復投与毒性	26
7.2	生殖発生毒性	26
8.	文献	28

添付資料

- 添付資料 1 試験成績書 (2-ニトロ-p-クレゾールの特性)
 添付資料 2 試験成績書 (2-ニトロ-p-クレゾールの安定性)
 添付資料 3 試験成績書 (被験液中 2-ニトロ-p-クレゾールの濃度) (雄
の投与 1 週)

R-1075 (訂正版)

添付資料 4

試験成績書（被験液中 2-ニトロ-*p*-クレゾールの濃度）（雄の投与 6 週）

図

Fig. 1、2

体重

Fig. 3、4

摂餌量

表

Table 1-1~1-6

一般状態

Table 2-1~2-4

体重

Table 3-1~3-4

摂餌量

Table 4

器官重量

Table 5-1~5-3

剖検所見

Table 6-1~6-3

病理組織学検査

Table 7

性周期

Table 8

交配成績

Table 9

分娩成績

Table 10

出生児の性比及び外表観察

Table 11

出生児の生存率

Table 12

出生児の体重

Table 13

出生児の生後 4 日剖検所見

個体別表

Appendix 1-1~1-24

一般状態

Appendix 2-1~2-16

体重

Appendix 3-1~3-16

摂餌量

Appendix 4-1~4-4

器官重量

Appendix 5-1~5-96

剖検所見及び病理組織学検査

Appendix 6-1~6-4

性周期

Appendix 7-1~7-4

交配成績

Appendix 8-1~8-4

分娩成績

Appendix 9-1~9-4

出生児の性比及び外表観察

Appendix 10-1~10-4

出生児の生存率

Appendix 11-1~11-4

出生児の体重

Appendix 12-1~12-4

出生児の生後 4 日剖検所見

2. 試験実施概要

2.1 試験計画書

試験番号 : R-1075
試験表題 : 2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験
(A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol)

2.2 試験目的

2-ニトロ-p-クレゾールを、雄には交配前 14 日間に加えて交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配前 14 日間に加えて交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで投与し、雌雄動物に対する影響、特に、雌雄動物の性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を概略的に検討することを目的とした。

2.3 試験委託者

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

2.4 試験受託者

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

2.5 試験実施施設

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

2.6 被験物質

製造者 : 東京化成工業株式会社
名称 : 2-ニトロ-p-クレゾール
英語名称 : 2-Nitro-p-cresol
CAS 番号 : 119-33-5
官報公示整理番号 : 3-790
入手日 : 2010 年 11 月 25 日

2.7 試験日程

試験開始日 : 2010 年 11 月 29 日
被験物質出庫日 : 2010 年 12 月 8 日
動物入荷日 : 2010 年 12 月 1 日

R-1075 (訂正版)

実験開始日（投与開始日）

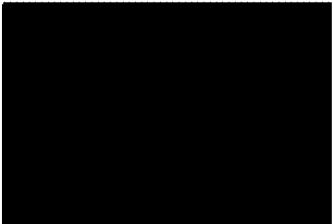
 ： 2010年 12月 20日
交配開始日 ： 2011年 1月 3日
分娩開始日 ： 2011年 1月 26日
母動物剖検開始日 ： 2011年 1月 31日
雄動物剖検日 ： 2011年 1月 31日
動物試験終了日 ： 2011年 2月 11日
実験終了日（病理組織学検査終了日）
 ： 2011年 2月 21日
試験終了日 ： 2011年 3月 30日

2.8 試験責任者

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所 研究部


2.9 試験担当者

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



2.10 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

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

2.11 資料保存

株式会社ボゾリサーチセンターの保存方法に従い、試験計画書（試験計画書変更書を含む）原本、記録文書、生データ、報告書類（最終報告書は原本）及び標本（被験物質保存サンプルを含む）は株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所の資料保存施設に最終報告書提出後10年間保存する。期間終了後の保存については、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室と株式会社ボゾリサーチセンター間で協議し、その処置を決定する。ただし、長期保存に耐えられない臍垢標本については、試験終了までに廃棄した。

R-1075 (訂正版)

2.12 試験責任者の記名・なつ印

[REDACTED] 2012 年 4 月 12 日 [REDACTED]

3. 要約

2-ニトロ-*p*-クレゾールの0(対照群:オリブ油)、60、250及び1000 mg/kg/dayを、Sprague-Dawley系SPFラット(1群雌雄各12匹)の、雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで(42日間)、雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで(42~47日間)強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性の概略について検討した。

3.1 反復投与毒性

1000 mg/kg投与群では、濃黄色尿が雌雄全例でみられ、自発運動の減少及び眼瞼下垂が雌雄の約半数例でみられた。雌雄で投与初期から体重が対照群を下回って推移し、雄では全投与期間を通じ、雌では妊娠期間中に体重増加抑制傾向が認められた。雌では投与4日に摂餌量の低値が認められたが、授乳期間中の体重増加量及び摂餌量は対照群を上回った。雌雄で肉眼的に肝臓の大型化、脾臓の黒色化、組織学的に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、脾臓の髓外造血の亢進がみられた。

250 mg/kg投与群では、濃黄色尿が雌雄全例でみられ、雌で投与4日に摂餌量の低値が認められた。

60 mg/kg投与群では被験物質投与の影響はみられなかった。

3.2 生殖発生毒性

親動物では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率、更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常はみられなかった。

出生児では、生後4日の生存率、生後0及び4日の性比、生後0日の外表観察及び生後4日の剖検所見、生後0及び4日の雌雄体重に被験物質投与による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下において、本被験物質の反復投与による無影響量は雄で250 mg/kg及び雌で60 mg/kg、無毒性量は雌雄ともに250 mg/kg、生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄親動物と児動物でいずれも1000 mg/kg以上と判断した。

4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

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

4.1 GLP

- ・ 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
(平成 15 年 11 月 21 日 : 薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 20 年 7 月 4 日最終改正)

4.2 毒性試験ガイドライン

- ・ 「新規化学物質等に係る試験の方法について」
(平成 15 年 11 月 21 日 : 薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環保企発第 031121002 号、平成 18 年 11 月 20 日最終改正)
- ・ 「OECD Guideline for Testing of Chemicals 421」
(OECD 理事会 : 1995 年 7 月 27 日)

4.3 動物の福祉

- ・ 「動物の愛護及び管理に関する法律」
(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号、最終改正: 平成 18 年 6 月 2 日法律第 50 号)
- ・ 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」
(平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号)
- ・ 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」
(日本学術会議 平成 18 年 6 月 1 日)

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

5. 試験材料及び方法

5.1 被験物質及び媒体

5.1.1 被験物質

2-ニトロ-p-クレゾールは三立ケミー株式会社から以下の情報とともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2348、添付資料1）。

製造者 : 東京化成工業株式会社

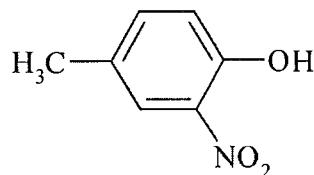
名称 : 2-ニトロ-p-クレゾール

英語名称 : 2-Nitro-p-cresol

CAS 番号 : 119-33-5

官報公示整理番号 : 3-790

構造式又は示性式 :



分子式 : C₇H₇NO₃

分子量 : 153.14

常温における性状 : 黄色の結晶

比重 : 1.24 (28.6°C)

蒸気圧 : 29.3hPa/125°C

ロット番号 : FHD01

純度 (GC) : 99.6%

不純物 : 不明

融点 : 31.3°C

入手量 : 1000 g (500 g ; 2本)

保存方法 : 密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内(許容値: 1~10°C、実測値: 3~6°C)に保存した〕

保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室及び第1研究棟被験物質調製室

取扱い上の注意 : 作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。

安定性 : 投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所にて、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資

料 2)。

残量の処理 : 被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所被験物質保存室に保存した。動物試験及び分析終了後の残量はすべて焼却処分した。

5.1.2 媒体

名称 : オリブ油
製造者 : 丸石製薬株式会社
ロット番号 : 0929
保存方法 : 室温
保存場所 : 御殿場研究所第 1 研究棟被験物質調製室

なお、媒体については、「2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（財団法人畜産生物科学安全研究所、試験番号：06-085）」において投与液の媒体として用いられていることからオリブ油を選択した。

5.2 投与液の調製及び保存方法

5.2.1 対照群投与液の採取及び保存

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

5.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に秤取した。ビーカーに規定量の約 5 割の媒体を採取した後、スターラーで攪拌しながら秤取した被験物質を加え溶解させた。完全に溶解したことを確認後、溶解液をメスシリンダーに移すとともに、ビーカーを少量の媒体で数回洗い、その液もメスシリンダーに加えた。更に媒体をメスシリンダーに加え規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：3~6°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

5.2.3 被験液の安定性

オリブ油を媒体とする本被験物質の 2 及び 200 mg/mL 濃度の溶解液は、7 日間冷暗所保存し、更に、室温・遮光下で 1 日保存したものについて、安定であることが「2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（財団法人畜産生物科学安全研究所、試験番号：06-085）」において確認されている。

5.2.4 被験液の濃度確認

雄の投与1週と投与6週の2回、投与に用いる各濃度の被験液について、投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所でHPLC法により濃度確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は91.5~101.7%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%）であった（添付資料3、4）ことから、被験液の調製に問題はなかったと考えられた。分析法の概略を以下に示す。

[標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	: 2-ニトロ-p-クレゾール
ロット番号	: FHD01
保存方法	: 密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：2~8°C）に保存〕
保存場所	: 御殿場研究所被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
アセトニトリル	HPLC用	Thermo Fisher Scientific, Inc.
メタノール	HPLC用	Thermo Fisher Scientific, Inc.
トリフルオロ酢酸（TFA）	試薬特級	和光純薬工業株式会社
精製水	Milli-Q 水製造システム	

[使用機器]

1) HPLC システム

機器名及び型式	メーカー
HPLC 2695 セパレーションモジュール	Waters Corporation
検出器 2487 デュアルλ UV/VIS 検出器	
データ処理装置 Empower	

2) 天秤

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

3) その他の機器

機器名及び型式	メーカー
Milli-Q 水製造システム Milli-Q Advantage A10	Millipore Corporation

R-1075 (訂正版)

[HPLC 移動相 [アセトニトリル／精製水／TFA 混液 (700/300/1、v/v/v)] の調製]
アセトニトリル 350 mL、精製水 150 mL 及び TFA 0.5 mL を混合した。本試液は調製日のみ使用した（使用期限；調製後 14 日以内）。

[標準原液の調製]

以下に示すように、標準原液を n=1 で用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (g)	定容量 (mL)	調製濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
標準原液	標準物質	0.0100	100	100

溶媒：メタノール

[標準溶液の調製]

以下に示すように、標準溶液を n=1 で用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (mL)	定容量 (mL)	調製濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
標準溶液	標準原液	1	10	10.0

溶媒：メタノール

[測定実測試料の調製]

被験液を転倒混和したのち、以下の表に従い、各被験液から n=1 で正確に採取し、希釈して測定実測試料を用時調製した。

濃度 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
12	1	30	0.5	20	1200
50	1	50	0.5	50	5000
200	1	100	0.5	100	20000

溶媒：メタノール

[HPLC 測定条件]

カラム : L-column ODS (4.6 mm I.D. × 150 mm、粒子径 5 μm 、一般財団法人 化学物質評価研究機構)

カラム恒温槽設定温度

: 30°C

HPLC 移動相 : アセトニトリル／精製水／TFA 混液 (700/300/1、v/v/v)

流量 : 1 mL/min

検出 : UV (測定波長 277 nm)

試料注入量 : 5 μL

オートサンプラー内設定温度

: 10°C

注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3-5	各1	測定実測試料*

*各被験液から調製した試料を示す。

標準溶液及び測定実測試料の測定は、測定開始後 24 時間以内に実施した（バリデーション試験で、オートサンプラー内 24 時間の保存安定性が確認されている）。

[測定システム適合性]

測定開始時に標準溶液を 3 回連続注入し、2-ニトロ-p-クレゾールの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。評価基準は保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が 5%以下とした。その結果、ピーク面積の相対標準偏差は 0.4%以下、保持時間の相対標準偏差は 0.1%以下であり、すべて判定基準を満たす結果であったことから、本測定の妥当性が確認された。

[被験液中 2-ニトロ-p-クレゾール濃度の算出]

標準溶液を HPLC へ 3 回注入して 2-ニトロ-p-クレゾールのピーク面積の平均値 (Qs) を求めた。別に測定実測試料を HPLC へ 1 回注入して 2-ニトロ-p-クレゾールのピーク面積 (Qt) を求めた。以下の式により測定試料中の 2-ニトロ-p-クレゾール濃度を求めた。また、得られた被験液濃度を用いて表示値 (100.0%) に対する割合を算出した。

$$\text{測定試料中 2-ニトロ-p-クレゾール濃度 (mg/mL)} = \frac{Qt}{Qs} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Qt : 測定実測試料の 2-ニトロ-p-クレゾールのピーク面積

Qs : 標準溶液の 2-ニトロ-p-クレゾールの平均ピーク面積

A : 標準溶液中の 2-ニトロ-p-クレゾール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

F : 希釈率

5.3 試験動物種及び系統の選択理由

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

5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄各 62 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注1)}し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 19 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察 (1 回/日)、体重測定 (馴化 1、3、9、16 及び 19 日の 5 回) 及び膣垢検査 (馴化

4から17日の14日間)を実施し、それらの結果を基に、性周期異常の雌2例(耳標番号:507及び521)を除き、一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な雌雄各48匹をそれぞれ選択し、10週齢で投与に使用した。なお、性周期については、腔垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が4~5日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量(検疫初回の体重~群分け時の体重)により選別後、群分け当日(投与開始の前日)の体重により、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ(ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた)で行った。投与開始時の体重範囲は雄で392~474g(平均体重:427g)、雌は238~297g(平均体重:270g)であった。群分けから除外された動物のうち、雄14匹と性周期異常の雌2匹は投与開始後5日に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。残りの雌12匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がない動物は認められず、交配に用いなかったため、交配期間終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

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

5.5 飼育条件

動物は、温度 $23\pm3^{\circ}\text{C}$ (実測値:20~24°C)、相対湿度 $50\pm20\%$ (実測値:33~69%)、換気回数10~15回/h、照明12時間/日(07:00~19:00)の動物飼育室(飼育室番号:雄;105及び雌;106号室)でプラスチック製ケージ(W250×D350×H200mm:日本ケージ株式会社)に個別に、交配中は雌雄各1匹の計2匹を収容した。なお、妊娠17日から授乳4日までは、床敷(ホワイトフレーク:日本チャールス・リバー株式会社)を入れたプラスチック製エコンケージ(W340×D400×H185mm:日本クレア株式会社)に1腹単位で収容した。飼料はNMF固形(放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号:101018)をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水(御殿場市営水道水:給水瓶使用)を自由に摂取させた。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料の全ロットについて、Eurofins Scientific Analyticeで実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analyticeで定期的(年6回)に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社に定期的(年4回)に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

5.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標(雄:401~462、雌:463~524)をつけて行

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

5.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 421に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、雄では42日間（交配前14日間、交配期間14日間、その後14日間）、雌では42~47日間（交配前14日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで）、不妊であった動物（Nos. 2110、3106、3111、4104、4110）については40~53日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1回/日（7回/週）とした。

5.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は5mL/kg体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を1日1回、08:48~11:44の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:19~14:49の間に投与した。対照群には媒体（オリブ油）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1mL、小数第二位を四捨五入）は直近の体重を基準に算出した。

5.9 投与量及び群構成

投与量は60、250及び1000mg/kg/dayの3用量とし、媒体を投与する対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は雌雄各12匹とした。群構成表をText table 1.に示した。

Text table 1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	60	12	5	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	250	50	5	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	1000	200	5	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

5.10 投与量の設定根拠

本試験の投与量は、先に実施された「2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験、財団法人畜産生物科学安全研究所、投与量：15、60、250、及び1000 mg/kg」¹⁾の結果を参考に設定した。250 mg/kg以上群で、沈静及び眼瞼下垂が雌は投与1日のみ、雄は投与2日まで認められた。尿検査では、1000 mg/kg群で雌雄に、尿pHの低値が認められた。血液学検査では、1000 mg/kg群で雌雄に、血色素量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の低値並びに網赤血球数の高値、更に雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液生化学検査では、1000 mg/kg群で雄に、アルブミン、A/G比、総コレステロール及びカリウム、雌にγ-GTP及び総ビリルビンのいずれも高値が認められた。器官重量では、250 mg/kg群で雌に肝臓重量、1000 mg/kg群では雌雄に肝臓及び脾臓重量、雄に腎臓重量のいずれも高値が認められた。病理組織学検査では、250 mg/kg群で雌に肝細胞肥大、1000 mg/kg群で雌雄に肝細胞肥大並びに脾臓の髓外造血及び褐色色素沈着の増加、雄に腎臓の近位尿細管上皮へのα-2u-グロブリンの沈着による硝子滴の増加が認められ、1000 mg/kg群の脾臓は、肉眼的に黒色化する傾向にあった。無影響量は雌雄とともに60 mg/kg/dayと推定された。したがって、簡易生殖毒性試験における投与量は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 421で投与限度量とされている1000 mg/kgを高用量とし、以下公比約4で除して250及び60 mg/kgをそれぞれ中及び低用量に設定した。

5.11 観察及び検査の方法

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

5.11.1 一般状態の観察

全個体について、検疫・馴化期間中は毎日1回、投与期間中は毎日3回（投与前、投与直後及び投与1~3時間後）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。ただし、排泄物の色調の確認は、観察の可否及び観察時の動物のストレスを考慮し、交配前投与期間、交尾確認後の雄並びに妊娠1~17日及び授乳5日の雌についてのみ行った。なお、妊娠期間中の動物を手に持てての定期的な観察は、妊娠0、7、14及び20日に行った。

5.11.2 体重測定

全個体について、馴化1、3、9、16及び19日に体重を測定した。雄は投与1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42日及び剖検日に、雌は投与1、4、8、11、15日（未交尾動物は交配期間中の投与18、22及び25日）、妊娠0、4、7、11、14、17及び20日、授乳0及び4日並びに剖検日（データは参考値とし帳票には記載しなかった）に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体

の授乳 0 日の体重測定 (13:52~16:43) を除き、08:32~10:55 の間に体重測定を行った。剖検日には相対器官重量算出に備えて、全個体の体重を 08:28~09:18 の間に測定した。妊娠 25 日未分婉動物については、搬出前に測定した（ただし、データは参考値とし帳票には記載しなかった）。

5.11.3 摂餌量測定

全個体について、雄は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:31~11:19 の間に行った。

5.11.4 膀胱検査

雌の全個体について、馴化期間中の 14 日間及び投与開始翌日から交尾が認められるまで、毎日膀胱を採取した。馴化期間中の標本については性周期異常の有無について調べた。交配前投与期間中の標本については、多数の角化上皮細胞から成る膀胱像を発情の指標とし、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

5.11.5 交配方法

交配前投与期間終了後、同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 14 日間であった。交尾が確認されなかった 250 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 3111) は交配期間終了日を妊娠 0 日と仮定して一般状態の観察、体重及び摂餌量測定並びに投与を継続し、妊娠 25 日にエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、着床は認められなかつたため、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

5.11.6 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

交尾の確認された雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 日から妊娠 25 日までの午前・午後、1 日 2 回（妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）を行い、妊娠期間を 0.5 日単位で表示し、1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、分娩が終了した母動物は授乳 4 日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

分娩した母動物は授乳 5 日にエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ病理学検査に供した。なお、妊娠 25 日の 10 時までに分娩が終了しなかつた 60 mg/kg 投

与群の1例 (No. 2110)、250 mg/kg 投与群の1例 (No. 3106) 及び 1000 mg/kg 投与群の2例 (Nos. 4104, 4110) は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、着床は認められなかつたため不妊とみなし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

2) 出生児の観察

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

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。胸腺の頸部残留が対照群、60 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 母体に各 1 例ずつみられたことから、肉眼的異常部位として当該出生児の胸腺をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存したが、発現状況及びその病理学的性状から偶発性と判断したため、ヘマトキシリソ・エオジン (H・E) 染色標本の作製及び鏡検は行なわなかった。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

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

5.11.7 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

全ての動物について最終投与翌日に、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体の重量を測定し、それら器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、精巣及び精巣上体の重量については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定、保存した（ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換し保存した）。また、被験物質投与群の肝臓及び脾臓に被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的異常がみられたため、比較対照として対照群の雌雄各 3 例（動物番号：1103、1105、1108、1001、1002、1003）の肝臓及び脾臓をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリソ・エオジン (H・E) 染色を行った。鏡検は、まず対照群及び高用量群の全個体、妊娠 25 日未分婉動物の全採取器官/組織、加えて全個体の肉眼的異常部位について行つ

た。両側性の器官については両側を摘出し、精巣/卵巣、精巣上体及び精嚢は両側を、子宮は両角部を鏡検した。その結果、高用量群の生殖器系組織において被験物質投与の影響を示唆する異常所見は認められなかつたため、中及び低用量群の全例についての追加検索は実施しなかつた。なお、精巣についてはH・E染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS染色標本の作製及び観察は行わなかつた。

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

5.12 統計解析

5.12.1 パラメータの算出

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

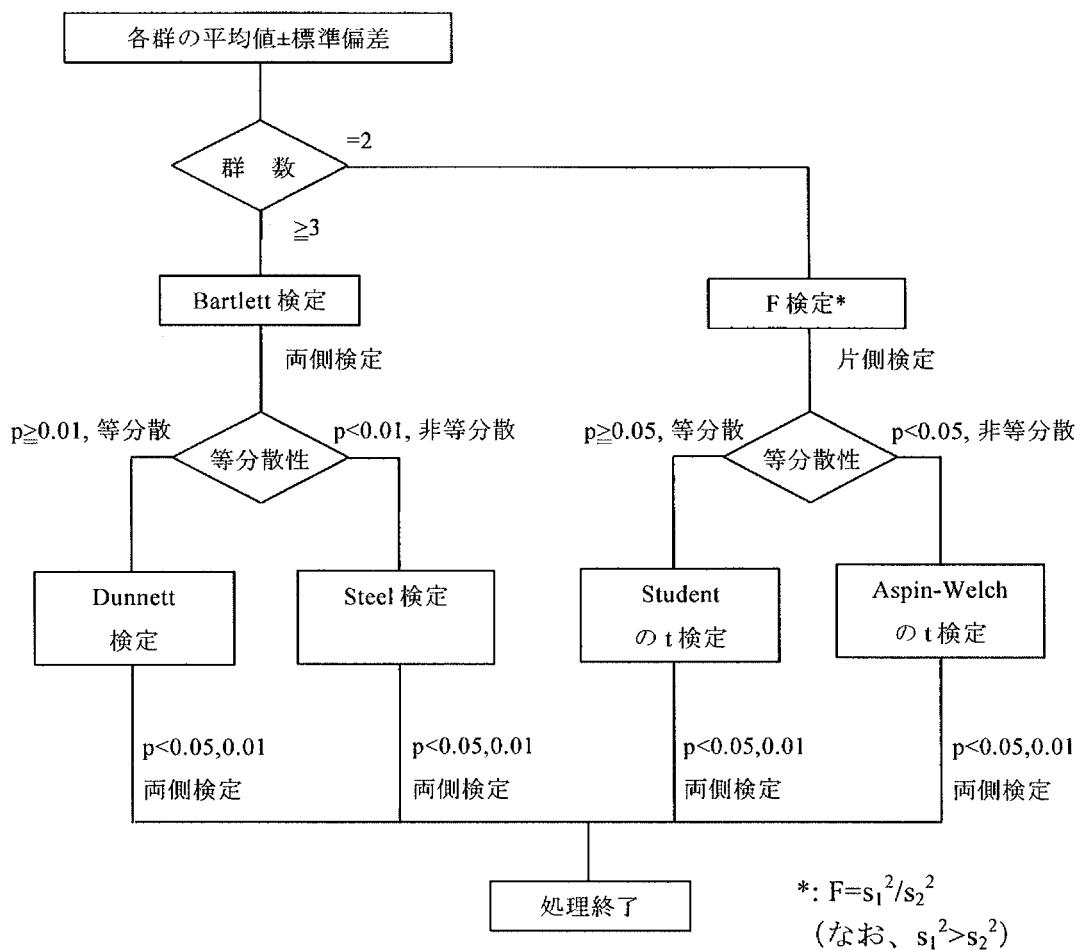
$$\text{生後0日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

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

5.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄：投与1~42日、雌：投与1~15日、妊娠0~20日及び授乳0~4日、出生児：生後0~4日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後0及び4日）及び器官重量（雄の最終体重を含む）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2), 3), 4)}。なお、未交尾雌は交尾率にのみ含め、交配期間中のデータは統計解析より除外した。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後4日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Steel検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、出生児出産雌動物数より算出し、期待度数が5以下のセルがみられたためFisherの直接確率計算法により検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った⁴⁾。

6. 試験結果

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

1000 mg/kg 投与群で濃黄色尿が投与開始日の投与後に雌雄全例でみられ、投与 2 日から例数を減じたものの雄では全投与期間、雌では交配前投与期間を通じて少数例に散見された。自発運動の減少及び眼瞼下垂が投与開始日の投与後に雄の各 5/12 例、雌のそれぞれ 6/12 及び 8/12 例でみられた。濃黄色尿は、妊娠期間中にも 1 例に散見されたが、授乳期間中の一般状態に異常はみられなかった。

250 mg/kg 投与群で濃黄色尿が投与開始日の投与後に雌雄全例でみられたが、雄は投与 4 日、雌は投与 5 日には消失した。切歯破損が雄 1 例で投与 15~21 日にみられたが、偶発性と判断した。

60 mg/kg 投与群の雌雄では、交配前、妊娠及び授乳期間を含め投与期間を通じ一般状態に異常はみられなかった。

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

1000 mg/kg 投与群の雌雄では、対照群との間に統計学的に有意な差はないものの、投与 4 日以降、対照群を下回って推移し、雄では全投与期間、雌では妊娠期間中の各測定時点の体重及び期間中の体重増加量に低値傾向が認められたが、授乳期間中の体重増加量は対照群を上回った。

60 及び 250 mg/kg 投与群の雌雄では、交配前、妊娠及び授乳期間を含め投与期間を通じ、対照群との間に有意な差は認められなかった。

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

1000 mg/kg 投与群の雄では、投与 32 日に対照群と比べ有意な高値が認められたが、一過性の軽微な高値であり、偶発性と判断した。雌では対照群と比べ投与 4 日に有意な低値、授乳 2 日に有意な高値が認められた。

250 mg/kg 投与群の雄では、投与期間を通じ対照群との間に有意な差は認められなかった。雌では対照群と比べ投与 4 日に有意な低値が認められた。

60 mg/kg 投与群の雌雄では、交配前、妊娠及び授乳期間を含め投与期間を通じ対照群との間に有意な差は認められなかった。

6.4 器官重量 (Table 4、Appendix 4-1~4-4)

60、250 及び 1000 mg/kg 投与群では、剖検日の体重並びに精巣及び精巣上体重量に对照群と比べ有意な差は認められなかった。

6.5 剖検所見 (Table 5-1~5-3、Appendix 5-1~5-96)

被験物質投与の影響と考えられる肉眼所見が、1000 mg/kg 投与群の雌雄の脾臓及び肝臓にみられた。

脾臓では、黒色化が 1000 mg/kg 投与群の雄 12/12 例と雌 9/10 例に、肝臓では大型化

が雄 12/12 例と雌 4/10 例にみられた。総括を次の Text table 2. に示した。

Text table 2. 剖検所見の総括

性別:	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (mg/kg):	12	12	12	12	12	11 [#]	10 [#]	10 [#]
脾臓								
黒色化	0	0	0	12	0	0	0	9
肝臓								
大型化	0	0	0	12	0	0	0	4

#: 妊娠 25 日未分婋動物である 60、250 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1、2 及び 2 例を除く

一方、雌雄の生殖器系器官・組織にはいずれの群においても特記すべき変化は認められなかった。

妊娠 25 日未分婋動物 (60 mg/kg 投与群の 1 例、250 mg/kg 投与群の 2 例及び 1000 mg/kg 投与群の 2 例) では、いずれも着床は認められず肉眼的異常はみられなかつた。

その他、精巣上体に白色巣が 60、250 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1/12 例にみられたが、その出現状況から偶発的変化と考えられた。

6.6 病理組織学検査 (Table 6-1~6-3, Appendix 5-1~5-96)

雌雄の生殖器系組織に特記すべき組織学的変化は認められなかつた。一方、上述の肉眼的変化がみられた 1000 mg/kg 投与群の脾臓では髄外造血の亢進が検索全例に軽微又は軽度に、また肝臓では小葉中心性肝細胞肥大が同じく検索全例に軽微にみられた。脾臓の髄外造血の亢進は、赤血球系におけるものであったが、同様な変化は対照群の雌 1/3 例にもみられた。総括を次の Text table 3. に示した。

Text table 3. 病理組織学検査の総括

性別:	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量(mg/kg):	12	12	12	12	12	11 [#]	10 [#]	10 [#]
脾臓								
検査例数	3	0	0	12	3	0	0	9
髄外造血の亢進	0	-	-	12	1	-	-	9
軽微	0	-	-	1	1	-	-	9
軽度	0	-	-	11	0	-	-	0
肝臓								
検査例数	3	0	0	12	3	0	0	4
小葉中心性肝細胞肥大	0	-	-	12	0	-	-	4
軽微	0	-	-	12	0	-	-	4

#: 妊娠 25 日未分婋動物である 60、250 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1、2 及び 2 例を除く

妊娠 25 日未分婋動物では、妊娠を示唆する所見や卵巣、子宮、腎の病理組織に被験物質投与の影響を示唆する異常所見は認められなかつた。

以上その他に、いくつかの器官・組織に種々の変化がみられたが、この系統の動物に背景的にみられる変化と質的及び頻度的な差はなく、その病理組織学的性状及び発現状況から、偶発性変化と判断した。

6.7 性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)

発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.8 交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)

250 mg/kg 投与群の 1 組 (Nos. 3011 及び 3111) を除き全例で交尾が成立し、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。1000 mg/kg 投与群で授精率及び受胎率に対照群と比べ低値傾向が認められたが、性周期などの関連パラメータや生殖器系の組織に異常はないことから、偶発性と判断した。250 mg/kg 投与群で交尾までに要した日数が対照群と比べ有意な延長を示したが、用量に関連しない変化であった。

6.9 分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)

妊娠動物の分娩状態では、不妊であった 60 及び 250 mg/kg 投与群の各 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の 2 例、交尾不成立であった 250 mg/kg 投与群の 1 例を除き、妊娠 21~23 日に全例が正常に分娩した。出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

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

生後 0 及び 4 日の性比には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、いずれの投与群においても外表異常を有する出生児はみられなかつた。

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

授乳期間中の死亡児は対照群で 5 例、60、250 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ 4、5 及び 7 例みられた。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

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

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

R-1075 (訂正版)

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

胸腺の頸部残留が対照群、60 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 母体に各雄 1 例ずみられたが、その発現状況から偶発性と判断した。

7. 考察

2-ニトロ-p-クレゾールの0（対照群：オリブ油）、60、250及び1000 mg/kg/dayを、Sprague-Dawley系SPFラットの、雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42~47日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性の概略について検討した。

7.1 反復投与毒性

一般状態では、250及び1000 mg/kg投与群で濃黄色尿が投与開始日の投与後に雌雄全例でみられ、250 mg/kg投与群では投与4~5日で消失したが、1000 mg/kg投与群では投与期間を通じて散見された。本変化は、被験物質が黄色結晶であり、被験液も濃黄色を呈することから、有害影響とは無関係な被験物質の色調を反映した変化と考えられ、同様の変化は先の28日間反復投与毒性試験¹⁾及び本被験物質の異性体である4-ニトロ-m-クレゾールのラットへの投与においても認められている⁵⁾。1000 mg/kg投与群で自発運動の減少及び眼瞼下垂が投与開始日にのみ雌雄の約半数例でみられた。同様の変化が28日間反復経口投与毒性試験¹⁾でもみられているが、当該試験では機能観察総合検査で神経機能に対する影響や神経系器官に病理組織学的変化は認められていないことから、被験物質の神経系への影響によるものではない。

体重及び摂餌量では、1000 mg/kg投与群の雌雄で投与4日以降、体重が対照群を下回って推移し、雌では投与4日に摂餌量の低値も認められ、雄では全投与期間中、雌では妊娠期間中の体重及び期間中の体重増加量に低値傾向が認められ、被験物質投与により体重増加に影響を及ぼすことが推察された。一方、授乳期間中の体重増加量及び摂餌量は対照群を上回ったが、要因は明らかでなかった。250 mg/kg投与群の雌で投与4日に摂餌量の低値が認められたが、体重に影響がみられないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

病理学検査では、精巣及び精巣上体重量、雌雄の生殖器系組織にはいずれの群においても特記すべき変化は認められなかつた。なお、被験物質投与の影響と考えられる変化として1000 mg/kg投与群の雌雄で肉眼的に肝臓の大型化、脾臓の黒色化、組織学的に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、脾臓の髓外造血の亢進がみられたが、同様の変化は先の28日間反復投与毒性試験¹⁾において観察されたものであり、本試験に特有の変化ではなかつた。

7.2 生殖発生毒性

親動物では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率、更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常はみられないことから、1000 mg/kg投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能並びに母動物

R-1075 (訂正版)

の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への被験物質投与の影響はないと考えられた。60 mg/kg 投与群の 1 例、250 及び 1000 mg/kg 投与群の各 2 例が不妊であったが、交配相手の雄を含め、雌雄の剖検及び病理組織に不妊に関連する組織学的変化はみられず、不妊の要因は不明であった。なお、その発現状況から偶発性と判断した。

出生児では、生後 4 日の生存率、生後 0 及び 4 日の性比、生後 0 日の外表観察及び生後 4 日の剖検所見、生後 0 及び 4 日の雌雄体重に被験物質投与による影響は認められないことから、1000 mg/kg 投与群においても児の生存性、発生及び発育への被験物質投与の影響はないと考えられた。

これらの結果から、本試験条件下で 2-ニトロ-*p*-クレゾールを反復経口投与することにより、250 mg/kg 以上の投与群の雌で摂餌量の低値がみられ、1000 mg/kg 投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び脾臓の髓外造血の亢進が惹起された。従って、本被験物質の反復投与による無影響量は雄で 250 mg/kg 及び雌で 60 mg/kg、無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg、生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄親動物と児動物でいずれも 1000 mg/kg 以上と判断した。

8. 文献

- 1) [REDACTED] 2-ニトロ-p-クレゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (財団法人 畜産生物科学安全研究所、試験番号 : 06-085、2009 年)
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価—計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.
- 5) [REDACTED]: 3-メチル-4-ニトロフェノールのラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験, 化学物質毒性試験報告, vol.2 pp.157-162 (1995)

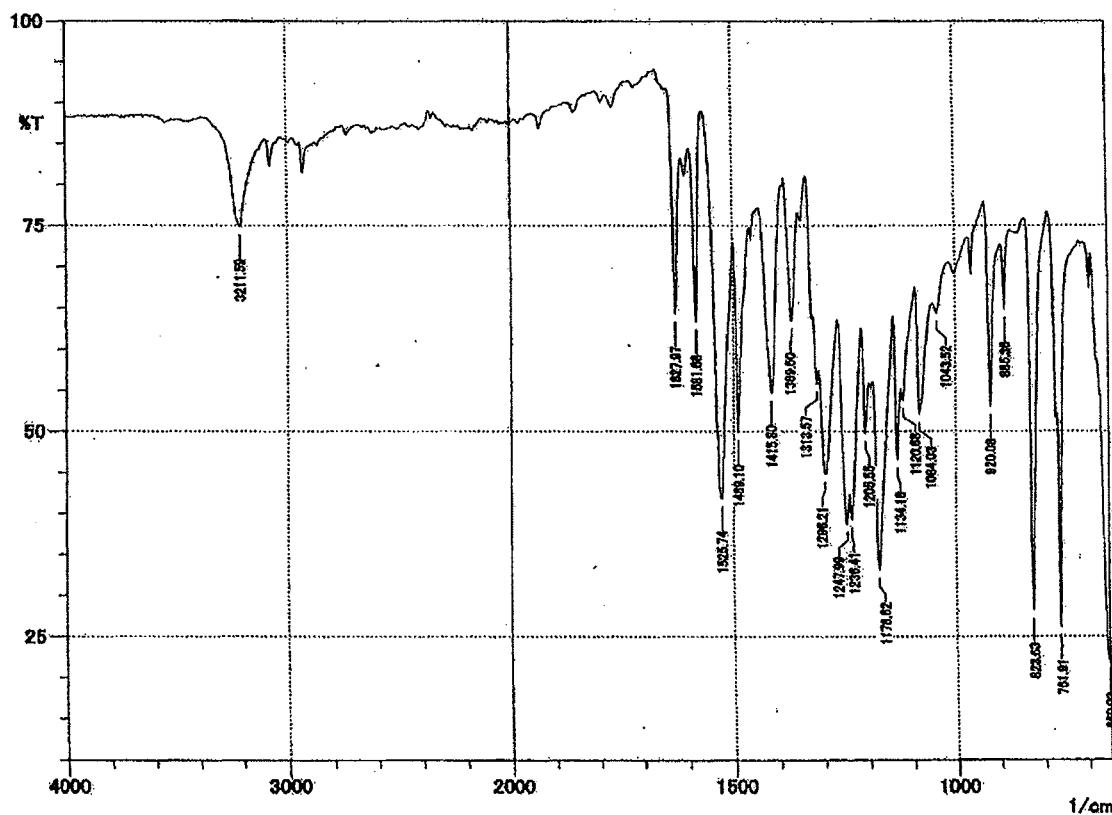
R-1075
添付資料 1

試験番号 : A-2348

試験成績書
(2-ニトロ-p-クレゾールの特性)

ステージ : 実験実施前
測定日 : 2010年11月30日
被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール (ロット番号 ; FHD01)
試験項目 : 赤外吸収スペクトルの確認 (ATR法)

結果 :



基準 : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成15年11月21日薬食発第1121003号、平成15・11・17製局第3号、環保企発第031121004号、平成20年7月4日最終改正)

[REDACTED]
試験責任者
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

2010年 12月 8日

試験成績書
(2-ニトロ-p-クレゾールの安定性)

ステージ : 投与期間終了後

測定開始日 : 2011年2月15日
2010年11月30日 [参照スペクトル (A-2348)]

被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール
(ロット番号 ; FHD01)

試験項目 : 赤外吸収スペクトルの確認 (ATR 法)

判定基準 : 参照スペクトル (A-2348) と同様なスペクトルが得られること。

結果 : 参照スペクトル (A-2348) と同様なスペクトルが得られた。なお、赤外吸収スペクトルは次のページに示す。

判定 : 適

基準 : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 20 年 7 月 4 日最終改正)

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

2011年 2月 17日

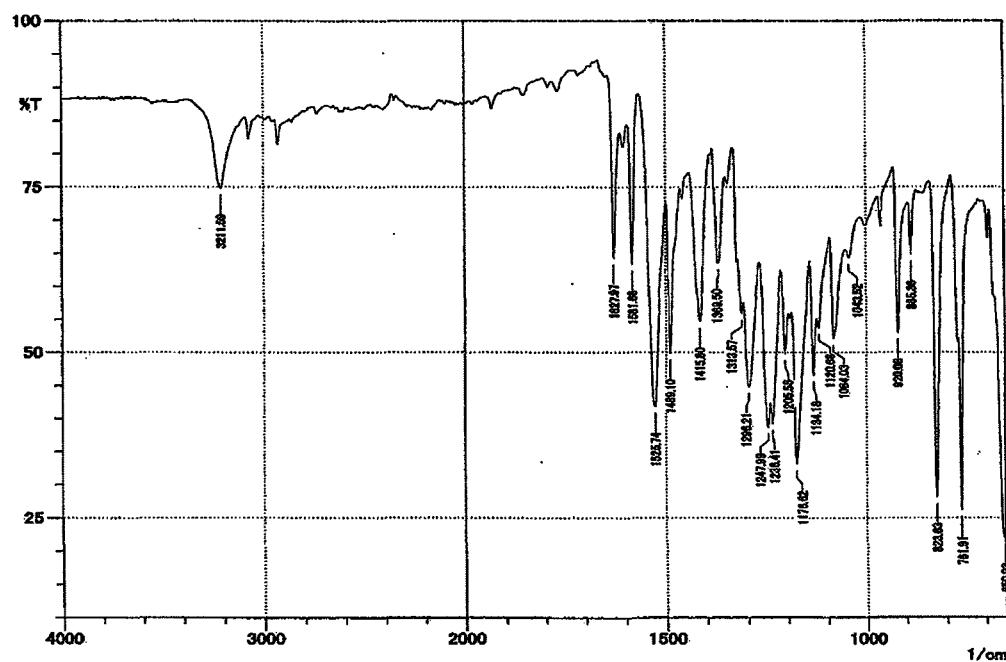
R-1075

添付資料 2 (2/2)

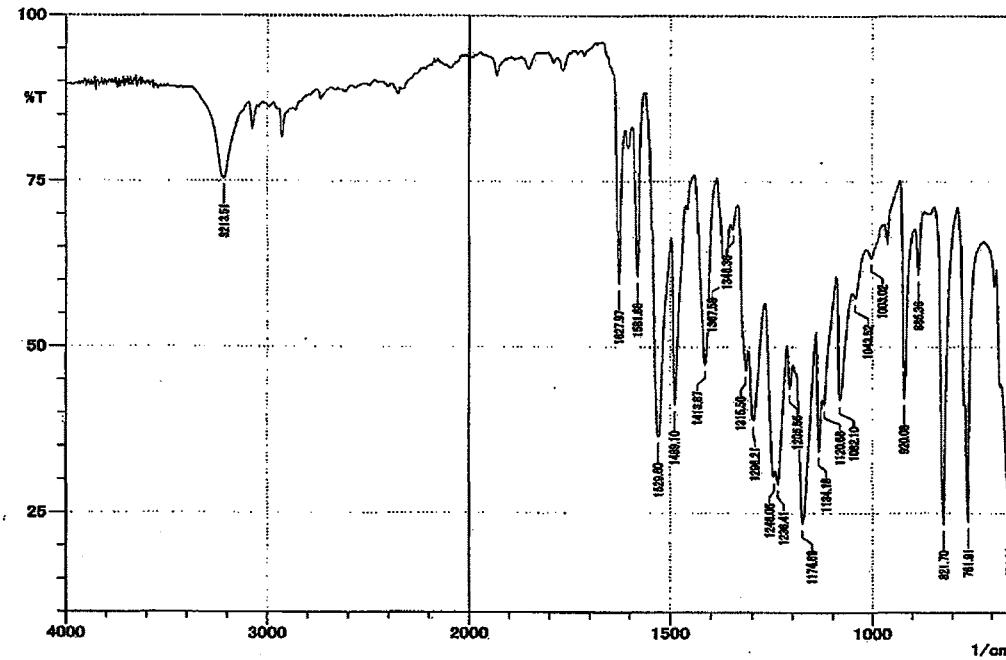
試験番号 : R-1075 (2/2)

結果

赤外吸収スペクトル



[参照スペクトル (A-2348)]



(投与期間終了後)

R-1075
添付資料 3

試験番号 : R-1075

試験成績書
(被験液中 2-ニトロ-p-クレゾールの濃度)

ステージ : 雄の投与 1 週
分析日 : 2010 年 12 月 14 日

測定試料

被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール (ロット番号 ; FHD01)
形態 (媒体) : 溶液 (オリブ油)
調製日 : 2010 年 12 月 14 日

評価基準

濃度 : 表示値に対する割合 ; $100.0 \pm 10.0\%$

結果 :

表示値 (mg/mL)	測定濃度 (mg/mL)	表示値に 対する割合 (%)
12	11.6	96.7
50	48.4	96.8
200	183	91.5

判定 : 適

化学分析責任者
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

2010 年 / 2 月 / 16 日

R-1075
添付資料 4

試験番号 : R-1075

試験成績書
(被験液中 2-ニトロ-p-クレゾールの濃度)

ステージ : 雄の投与 6 週
分析日 : 2011 年 1 月 25 日

測定試料

被験物質 : 2-ニトロ-p-クレゾール (ロット番号 ; FHD01)
形態 (媒体) : 溶液 (オリブ油)
調製日 : 2010 年 1 月 25 日

評価基準

濃度 : 表示値に対する割合 ; $100.0 \pm 10.0\%$

結果 :

表示値 (mg/mL)	測定濃度 (mg/mL)	表示値に 対する割合 (%)
12	12.2	101.7
50	50.3	100.6
200	200	100.0

判定 : 適

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

2011 年 2 月 4 日

R-1075

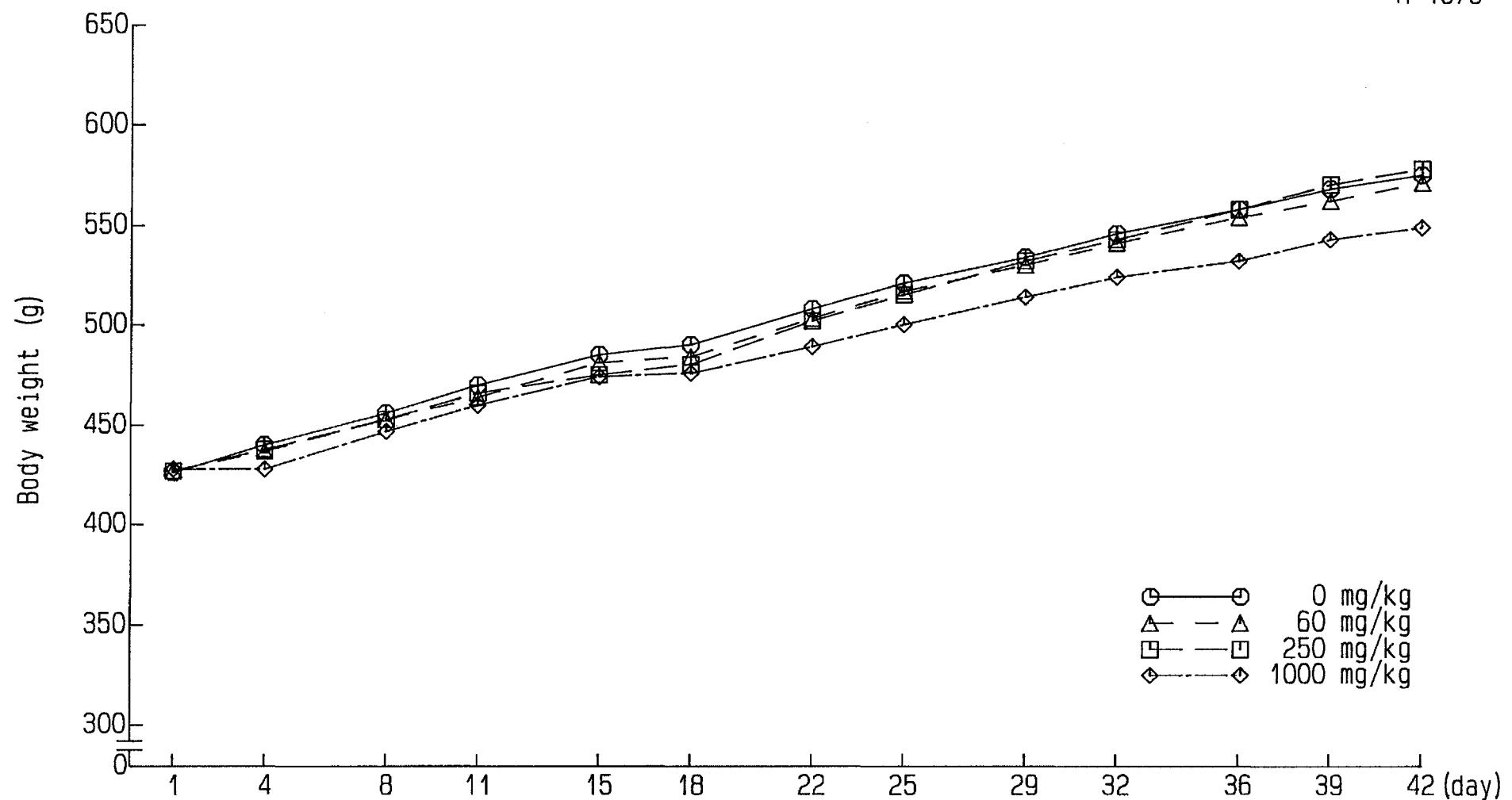


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Body weight of male rats

R-1075

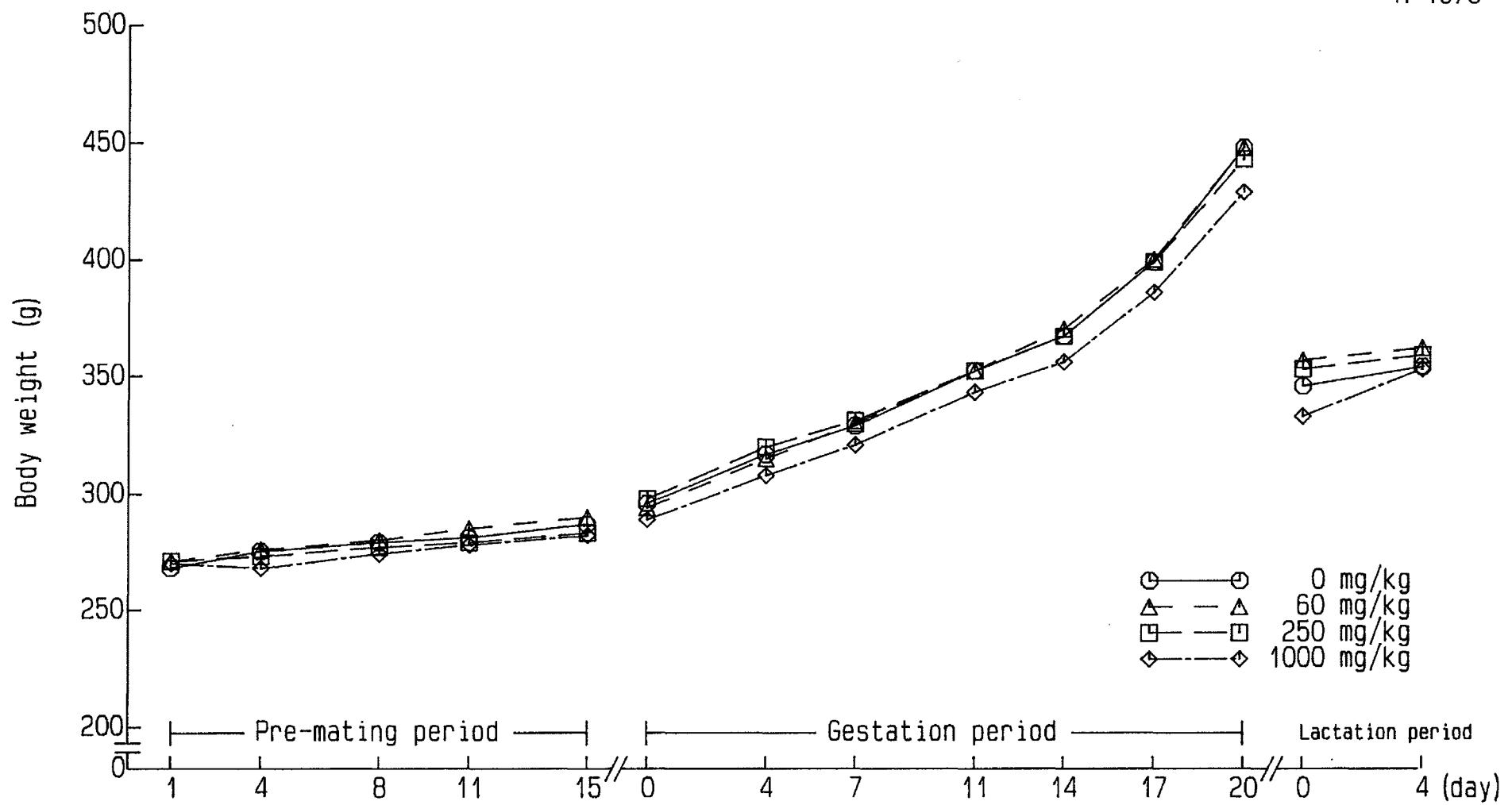


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Body weight of female rats

R-1075

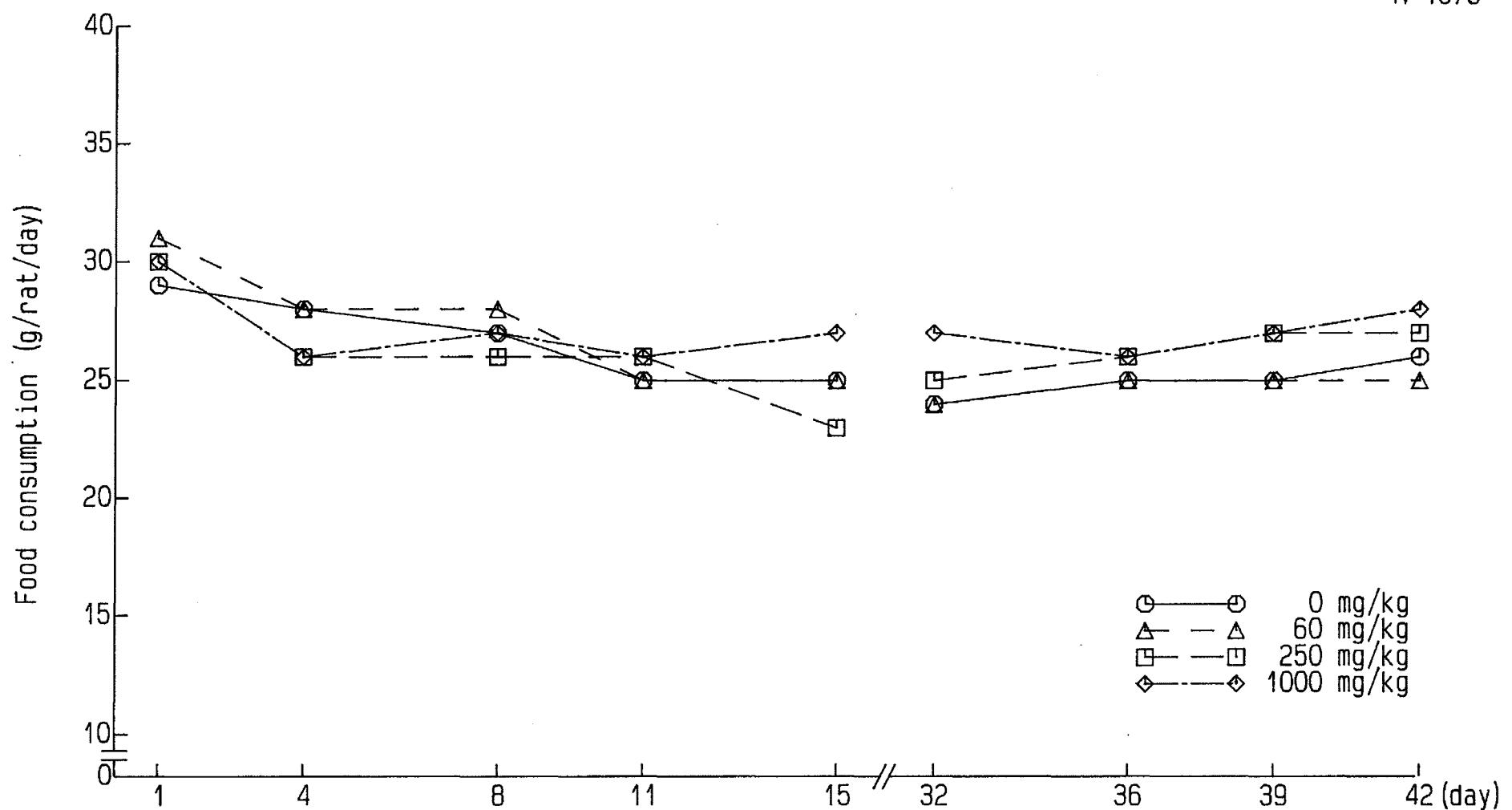


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Food consumption of male rats

R-1075

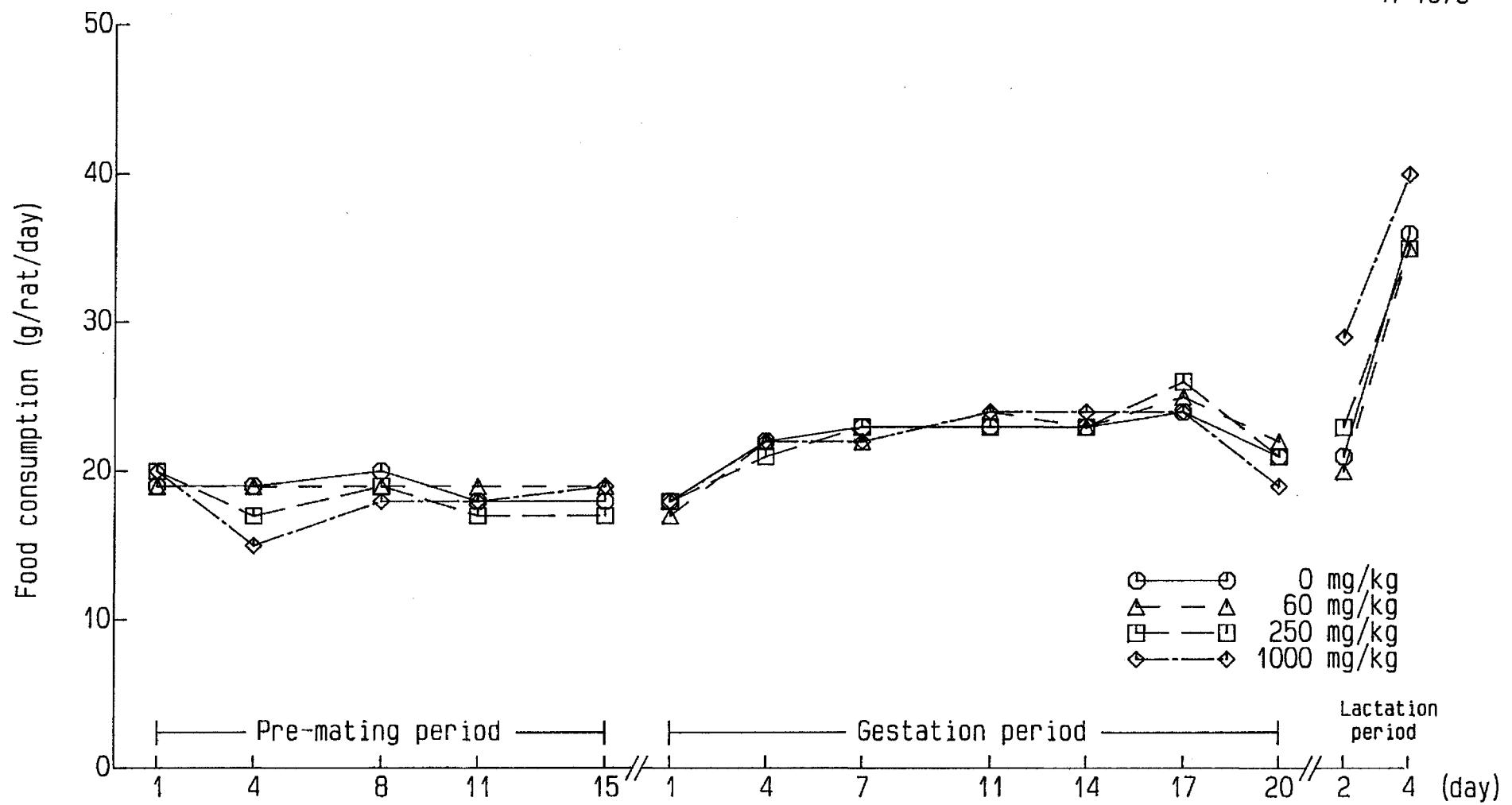


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Food consumption of female rats

Table 1-1 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
 Clinical signs in male rats

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Administration (day)													
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Fracture of incisors	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	3	1	2	1	3	4	3	4	2	2	1	3	2	2
	Dark yellow urine	3	1	2	1	3	4	3	4	2	2	1	3	2	2

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Administration (day)														
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	2	2	2	2	1	2	3	3	4	3	3	4	3	2	0
	Dark yellow urine	2	2	2	2	1	2	3	3	4	3	3	4	3	2	0

a):Day of necropsy

Table 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Table 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)	
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
60	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
250	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	3	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1000	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	Dark yellow urine	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

a): Gestation day

Table 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4a)	5b)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
60	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
250	No. of dams	10	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	10	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Day of necropsy

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Body weight of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42	
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)		
0	No. Mean S.D.	12 426 19	12 440 24	12 456 27	12 470 29	12 485 30	12 490 31	12 508 36	12 521 37	12 534 39	12 546 42	12 558 44	12 568 46	12 575 47	12 149 30
60	No. Mean S.D.	12 427 21	12 437 25	12 453 29	12 464 30	12 481 33	12 484 37	12 503 36	12 517 37	12 530 39	12 541 40	12 554 42	12 562 43	12 571 45	12 144 28
250	No. Mean S.D.	12 427 21	12 438 23	12 453 27	12 466 31	12 475 39	12 480 39	12 502 38	12 515 41	12 532 43	12 543 46	12 558 50	12 570 51	12 578 52	12 151 36
1000	No. Mean S.D.	12 428 22	12 428 23	12 447 28	12 460 31	12 474 31	12 476 27	12 489 31	12 500 35	12 514 39	12 524 43	12 532 44	12 543 47	12 549 47	12 121 33

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	268	275	279	281	287
	S.D.	12	11	12	14	14
60	No.	12	12	12	12	12
	Mean	271	276	280	285	290
	S.D.	15	13	15	14	16
250	No.	12	12	12	12	12
	Mean	271	273	277	279	283
	S.D.	16	14	16	16	16
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	270	268	274	278	282
	S.D.	13	12	13	13	15

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	296	317	329	352	367	399	448
	S.D.	13	14	15	15	14	16	11
60	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	294	315	330	352	370	400	448
	S.D.	14	15	17	17	20	20	16
250	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	298	320	331	352	367	399	443
	S.D.	15	17	17	17	19	21	13
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	289	308	321	343	356	386	429
	S.D.	18	19	19	21	20	22	18

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		
	0	4a)	Gain 0-4
0	No.	12	12
	Mean	346	354
	S.D.	21	41
60	No.	11	11
	Mean	357	362
	S.D.	26	28
250	No.	10	10
	Mean	353	359
	S.D.	23	17
1000	No.	10	10
	Mean	333	353
	S.D.	22	21

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
0	No. 29	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	27	25	25	24	25	25	26
	S.D.	2	3	2	2	3	2	3	2
60	No. 31	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	28	25	25	24	25	25	25
	S.D.	3	3	3	3	2	3	2	2
250	No. 30	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26	26	26	26	25	26	27	27
	S.D.	3	3	3	4	6	2	3	3
1000	No. 30	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26	27	26	27	27*	26	27	28
	S.D.	2	2	3	3	4D	4	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

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

D: Dunnett's test

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	19	19	20	18
	S.D.	3	1	3	3
60	No.	12	12	12	12
	Mean	19	19	19	19
	S.D.	3	2	3	3
250	No.	12	12	12	12
	Mean	20	17*	19	17
	S.D.	3	2D	3	2
1000	No.	12	12	12	12
	Mean	20	15**	18	19
	S.D.	3	2D	1	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	18	22	23	23	23	21
	S.D.	4	3	3	3	2	3
60	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	17	22	22	24	23	25
	S.D.	2	2	2	2	1	3
250	No.	10	10	10	10	10	10
	Mean	18	21	23	23	23	21
	S.D.	4	2	3	2	3	5
1000	No.	10	10	10	10	10	10
	Mean	18	22	22	24	24	19
	S.D.	2	2	2	2	4	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		
	2	4a)	
0	No. Mean S.D.	12 21 8	12 36 12
60	No. Mean S.D.	11 20 8	11 35 7
250	No. Mean S.D.	10 23 5	10 35 6
1000	No. Mean S.D.	10 29* 2ST	10 40 4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

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

ST: Steel's test

Table 4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Organ weight of male rats

		Dose mg/kg	Body weight g	Testes (R+L) g(g/100g BW)	Epididymides (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12
		Mean	577	3.51	1303
		S.D.	48	0.30	98
	60	No.	12	12	12
		Mean	571	3.40	1295
		S.D.	43	0.28	114
	250	No.	12	12	12
		Mean	580	3.37	1241
		S.D.	52	0.31	84
	1000	No.	12	12	12
		Mean	550	3.34	1295
		S.D.	46	0.24	93
Relative	0	No.	12	12	12
		Mean	0.61	227	227
		S.D.	0.04	17	17
	60	No.	12	12	12
		Mean	0.60	227	227
		S.D.	0.05	21	21
	250	No.	12	12	12
		Mean	0.59	215	215
		S.D.	0.08	24	24
	1000	No.	12	12	12
		Mean	0.61	237	237
		S.D.	0.07	23	23

No significant difference in any treated groups from control group

Table 5-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Gross pathological findings

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 60 12	M 250 12	M 1000 12
Epididymis Focus,white		0	1	1	1
Spleen Discoloration,blackish		0	0	0	12
Liver Large		0	0	0	12

M : Male

Table 5-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Gross pathological findings

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 60 11	F 250 10	F 1000 10
Spleen Discoloration, blackish		0	0	0	9
Liver Large		0	0	0	4

F : Female

Table 5-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 60 1	F 250 2	F 1000 2
All tissues				
Not remarkable		1	2	2

F : Female

Table 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Histopathological findings

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 60 12	M 250 12	M 1000 12
Epididymis					
Number examined		12	1	1	12
Not remarkable		11	0	0	9
Cell infiltration		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Granuloma,spermatic		0	1	1	1
mild		0	1	1	1
Cell debris,lumenal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Prostate					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		6	0	0	9
Cell infiltration		6	0	0	3
minimal		3	0	0	2
mild		3	0	0	1
Seminal vesicle					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Testis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	11
Atrophy,seminiferous tubular		1	0	0	1
minimal		1	0	0	0
mild		0	0	0	1
Spleen					
Number examined		3	0	0	12
Not remarkable		3	0	0	0
Hematopoiesis,extramedullary,increased		0	0	0	12
minimal		0	0	0	1
mild		0	0	0	11
Liver					
Number examined		3	0	0	12
Not remarkable		3	0	0	0
Hypertrophy,hepatocyte,centrilobular		0	0	0	12
minimal		0	0	0	12

M : Male

Table 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Histopathological findings

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 60 11	F 250 10	F 1000 10
Ovary					
Number examined		12	0	0	10
Not remarkable		11	0	0	9
Cyst,luteal minimal		1	0	0	1
Uterus					
Number examined		12	0	0	10
Not remarkable		12	0	0	10
Vagina					
Number examined		12	0	0	10
Not remarkable		12	0	0	10
Spleen					
Number examined		3	0	0	9
Not remarkable		2	0	0	0
Hematopoiesis,extramedullary,increased minimal		1	0	0	9
Liver					
Number examined		3	0	0	4
Not remarkable		3	0	0	0
Hypertrophy,hepatocyte,centrilobular minimal		0	0	0	4

F : Female

Table 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 60 1	F 250 2	F 1000 2
Ovary				
Number examined		1	2	2
Not remarkable		1	1	2
Cyst,luteal minimal		0	1	0
Uterus				
Number examined		1	2	2
Not remarkable		1	2	2
Vagina				
Number examined		1	2	2
Not remarkable		1	2	2

F : Female

Table 7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus						Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	Mean±S.D.	
0	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.2±0.3
60	12	0	0	0	9	3	3.3±0.5	4.4±0.4
250	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5	4.2±0.4
1000	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.2±0.3

No significant difference in any treated groups from control group

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			Fertility index (%) c)
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	
0	12	2.2±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.2±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
60	12	1.9±1.0	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	1.9±1.0	12/12(100.0)	11/12(91.7)
250	12	3.6±1.4*D	11/12(91.7)	10/11(90.9)	12	3.6±1.4*D	11/12(91.7)	10/11(90.9)
1000	12	2.5±1.5	12/12(100.0)	10/12(83.3)	12	2.5±1.5	12/12(100.0)	10/12(83.3)

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

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

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

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

D: Dunnett's test

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	21.8 0.4	199	191	96.2 3.6	1	175	91.8 9.3
	Mean					16.6	15.9		(0.7)	14.6	
	S.D.					1.6	1.3		(2.4)	1.7	
60	Total	11	11	100.0	22.0 0.0	168	161	95.8 4.6	2	147	91.2 8.3
	Mean					15.3	14.6		(1.5)	13.4	
	S.D.					1.3	1.4		(5.0)	1.9	
250	Total	10	10	100.0	21.7 0.5	163	160	98.1 3.1	0	148	92.5 7.3
	Mean					16.3	16.0		(0.0)	14.8	
	S.D.					1.3	1.6		(0.0)	1.8	
1000	Total	10	10	100.0	22.1 0.3	168	166	98.7 2.7	1	158	95.5 7.3
	Mean					16.8	16.6		(0.6)	15.8	
	S.D.					1.5	1.6		(1.8)	1.4	

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

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	12	Total	92	83	87	83	0.51	(0.0)
		Mean	7.7	6.9	7.3	6.9	0.51	(0.0)
		S.D.	2.2	1.9	2.2	1.9	0.14	(0.0)
60	11	Total	80	67	79	64	0.56	(0.0)
		Mean	7.3	6.1	7.2	5.8	0.56	(0.0)
		S.D.	1.5	2.3	1.6	2.1	0.13	(0.0)
250	10	Total	74	74	73	70	0.52	(0.0)
		Mean	7.4	7.4	7.3	7.0	0.52	(0.0)
		S.D.	1.0	1.5	0.9	2.0	0.09	(0.0)
1000	10	Total	81	77	77	74	0.52	(0.0)
		Mean	8.1	7.7	7.7	7.4	0.52	(0.0)
		S.D.	2.1	2.8	1.9	2.8	0.15	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

No significant difference in any treated groups from control group

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	175	170
	Mean		14.6	14.2
	S.D.		1.7	1.4
60	Total	11	147	143
	Mean		13.4	13.0
	S.D.		1.9	1.8
250	Total	10	148	143
	Mean		14.8	14.3
	S.D.		1.8	2.1
1000	Total	10	158	151
	Mean		15.8	15.1
	S.D.		1.4	1.7

a): $(\text{No. of live pups on day 4} / \text{No. of liveborns on day 0}) \times 100$
No significant difference in any treated groups from control group

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.4	9.5	3.1	6.1	9.2
	S.D.	0.4	1.4	1.2	0.4	1.5
60	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.6	10.3	3.7	6.3	9.9
	S.D.	0.5	1.1	0.8	0.5	1.1
250	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.4	9.8	3.4	6.0	9.4
	S.D.	0.5	1.0	0.6	0.6	1.0
1000	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.5	9.4	3.0	6.1	8.7
	S.D.	0.6	1.2	0.7	0.5	1.0

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	60	250	1000
Male					
No. of pups examined		87	79	73	77
No. of pups with abnormal findings		1	1	0	1
Thymic remnant in neck		1	1	0	1
Female					
No. of pups examined		83	64	70	74
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)														43a)
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a):Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Administration (day)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Administration (day)													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Administration (day)														
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a):Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Administration (day)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3001	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Administration (day)													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	E	E	E	E	E	E	E	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

E: Fracture of incisors

Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Administration (day)														
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a):Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Administration (day)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4001	A	-	A	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-
4002	A	-	A	A	A	A	-	-	A	-	-	-	-	A
4003	A	A	A	A	A	-	-	A	-	-	-	-	-	-
4004	ABD	A	-	A	-	A	-	A	-	A	A	A	A	-
4005	ABD	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	ABD	A	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	A
4007	A	A	A	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-
4008	A	-	-	-	-	-	-	A	-	A	-	-	-	-
4009	ABD	A	-	A	A	-	A	-	A	-	A	-	-	-
4010	A	A	A	-	-	A	-	-	A	A	-	A	-	-
4011	ABD	A	A	A	-	A	A	A	-	A	-	A	A	-
4012	A	A	A	A	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

B: Decrease in spontaneous movement

D: Ptosis

Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Administration (day)													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
4001	-	-	-	-	-	-	-	A	A	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-	A	-	-	-
4005	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A	-
4006	-	-	-	-	-	A	-	-	A	-	A	A	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	A	A	-	-	-	-	-	A
4008	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	A	-	-	A	-	-	-	-	-	-	A	-	A	-
4010	-	-	A	-	A	A	A	-	-	-	-	-	-	-
4011	A	-	A	-	A	-	-	A	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	A	-	-	A	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Administration (day)														
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
4001	-	A	-	-	-	-	-	-	A	A	A	-	-	A	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	A	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	A	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	A	A	-	A	A	A	-	-
4008	-	-	A	-	-	-	A	A	A	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	A	-	-	-	A	-	A	A	A	-	-	-
4011	A	-	-	A	-	-	-	-	-	A	A	-	-	-	-
4012	-	A	A	-	A	A	A	-	A	-	-	-	A	-	-

a):Day of necropsy

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	A	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3109	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	A	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	A	A	-	A	-	-	-	A	-	-	-	A	-	-	-
4102	ABD	A	-	A	A	-	-	A	-	-	-	A	A	-	A
4103	ABD	A	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-
4104	ABD	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4105	ABD	A	-	A	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-
4106	A	A	-	A	A	-	A	-	-	-	-	-	A	A	-
4107	A	A	-	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	A
4108	ABD	A	A	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-
4109	ABD	A	A	-	-	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-
4110	A	A	-	-	A	A	A	-	-	-	-	-	-	A	-
4111	AD	-	A	-	A	-	-	A	A	A	A	-	-	-	-
4112	AD	A	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

B: Decrease in spontaneous movement

D: Ptosis

Appendix 1-17

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

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

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

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

Appendix 1-18

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

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

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

Appendix 1-19

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3106	Non-pregnant																						
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3111	Not copulated																						
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

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

Appendix 1-20

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4102	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	d	
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4104	Non-pregnant																							
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4109	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4110	Non-pregnant																							
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	

a): Gestation day

-: No abnormal findings

A: Dark yellow urine

d: Delivery

Appendix 1-21

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

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

a): Lactation day

b): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-22

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

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

a): Lactation day

b): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-23

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4a)	5b)
3101	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-
3106	Non-pregnant					
3107	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-
3111	Not copulated					
3112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

b): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-24

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4a)	5b)
4101	-	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-	-
4104	Non-pregnant					
4105	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-	-
4110	Non-pregnant					
4111	-	-	-	-	-	-
4112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

b): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
1001	418	426	437	456	478	481	506	523	539	550	563	574	576	158
1002	397	410	420	435	449	452	460	463	474	478	484	494	501	104
1003	428	448	463	476	493	500	529	538	561	580	588	594	597	169
1004	452	471	492	512	529	539	560	578	586	607	623	637	639	187
1005	415	422	438	442	459	463	477	487	496	504	515	515	521	106
1006	446	468	485	499	519	511	546	559	571	594	608	626	636	190
1007	452	473	491	512	526	528	549	557	577	582	592	601	612	160
1008	414	425	448	455	459	460	464	481	484	497	509	519	521	107
1009	441	458	477	490	506	518	532	547	559	567	585	598	608	167
1010	429	443	465	478	495	501	511	528	542	557	566	581	592	163
1011	417	434	441	458	468	474	491	506	521	534	548	552	558	141
1012	398	404	415	429	443	448	469	480	493	507	518	528	536	138
Mean	426	440	456	470	485	490	508	521	534	546	558	568	575	149
S.D.	19	24	27	29	30	31	36	37	39	42	44	46	47	30

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
2001	449	459	469	482	491	497	516	531	540	547	558	566	573	124
2002	418	419	438	444	460	475	483	499	507	518	529	540	547	129
2003	454	478	504	512	528	535	555	572	585	594	610	621	630	176
2004	397	402	410	420	431	443	453	464	469	478	487	496	500	103
2005	425	436	451	454	464	467	480	496	507	516	527	530	535	110
2006	463	474	500	518	539	556	570	587	597	612	627	640	646	183
2007	408	415	432	443	460	463	488	503	517	541	555	558	578	170
2008	409	427	443	458	470	476	497	505	516	522	527	532	539	130
2009	433	442	455	465	489	474	503	521	538	548	565	572	582	149
2010	420	431	444	461	481	486	505	520	539	553	566	575	582	162
2011	441	455	474	486	513	509	529	541	566	575	595	601	617	176
2012	402	405	418	429	445	423	456	466	480	488	503	513	520	118
Mean	427	437	453	464	481	484	503	517	530	541	554	562	571	144
S.D.	21	25	29	30	33	37	36	37	39	40	42	43	45	28

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
3001	409	418	426	434	448	447	471	483	506	513	524	536	543	134
3002	432	444	464	482	501	496	524	538	562	577	592	609	619	187
3003	418	421	433	444	456	462	480	486	492	505	510	519	525	107
3004	437	441	457	466	485	484	500	509	538	543	555	575	577	140
3005	392	402	409	414	429	430	437	444	449	454	466	474	482	90
3006	440	448	459	473	488	491	499	512	524	533	552	554	568	128
3007	431	444	461	480	490	505	524	543	550	565	579	589	600	169
3008	412	417	434	440	451	458	479	484	509	517	535	546	551	139
3009	441	458	476	501	514	520	541	560	586	599	623	626	645	204
3010	474	489	513	527	546	555	572	590	603	618	645	657	663	189
3011	419	436	454	461	402	421	462	487	506	518	527	546	557	138
3012	422	437	453	466	490	494	531	543	560	575	589	607	608	186
Mean	427	438	453	466	475	480	502	515	532	543	558	570	578	151
S.D.	21	23	27	31	39	39	38	41	43	46	50	51	52	36

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
4001	418	417	432	443	458	452	472	484	497	508	513	534	533	115
4002	427	424	450	460	478	483	492	495	515	525	531	537	551	124
4003	470	473	499	518	527	511	538	555	570	580	599	614	623	153
4004	399	397	406	411	423	427	429	433	437	439	444	449	458	59
4005	435	428	449	462	475	487	497	512	524	532	542	554	551	116
4006	454	463	486	500	514	516	533	543	569	587	583	603	610	156
4007	434	429	457	473	496	492	507	532	550	568	580	590	599	165
4008	446	443	461	477	484	481	493	495	506	508	518	522	523	77
4009	410	417	440	458	476	484	495	511	523	535	551	560	563	153
4010	409	404	415	424	429	440	448	456	466	476	486	500	512	103
4011	402	404	414	432	452	451	470	478	485	495	497	500	502	100
4012	485	438	456	466	480	485	498	507	520	530	542	547	560	125
Mean	428	428	447	460	474	476	489	500	514	524	532	543	549	121
S.D.	22	23	28	31	31	27	31	35	39	43	44	47	47	33

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
1101	250	257	262	257	268	18
1102	269	276	285	284	286	17
1103	280	291	294	289	300	20
1104	263	273	280	278	287	24
1105	267	272	266	279	286	19
1106	266	266	270	271	271	5
1107	257	270	273	272	277	20
1108	293	295	299	310	317	24
1109	258	271	276	272	281	23
1110	279	283	287	289	296	17
1111	273	284	290	295	299	26
1112	263	267	270	275	278	15
Mean	268	275	279	281	287	19
S.D.	12	11	12	14	14	6

Unit: g

Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
2101	269	267	266	276	282	13
2102	272	275	284	295	305	33
2103	257	270	272	272	274	17
2104	269	270	278	285	290	21
2105	275	283	279	290	297	22
2106	247	253	249	261	263	16
2107	285	287	300	293	291	6
2108	284	282	291	299	304	20
2109	297	300	306	308	317	20
2110	280	287	288	289	302	22
2111	249	266	274	283	281	32
2112	263	270	274	269	274	11
Mean	271	276	280	285	290	19
S.D.	15	13	15	14	16	8

Unit: g

Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
3101	238	255	259	258	265	27
3102	270	271	284	286	281	11
3103	283	279	287	297	304	21
3104	291	294	298	297	302	11
3105	283	288	294	293	301	18
3106	262	260	262	265	265	3
3107	262	264	268	269	277	15
3108	290	289	295	294	296	6
3109	280	274	281	285	288	8
3110	263	271	273	278	281	18
3111	253	251	244	248	252	-1
3112	275	274	281	280	285	10
Mean	271	273	277	279	283	12
S.D.	16	14	16	16	16	8

Unit: g

Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
4101	282	282	288	288	295	13
4102	260	261	261	260	261	1
4103	266	271	278	285	281	15
4104	267	272	285	286	288	21
4105	279	271	277	292	302	23
4106	251	243	248	256	257	6
4107	292	283	288	296	299	7
4108	274	277	280	281	288	14
4109	285	277	285	283	287	2
4110	268	265	273	275	284	16
4111	263	265	264	266	269	6
4112	248	251	260	263	271	23
Mean	270	268	274	278	282	12
S.D.	13	12	13	13	15	8

Unit: g

Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
1101	278	300	311	335	349	376	419	146
1102	304	322	335	357	371	405	450	146
1103	307	321	325	350	364	391	437	130
1104	292	307	318	341	362	396	449	157
1105	293	317	329	354	365	396	449	156
1106	295	316	331	352	370	400	456	161
1107	285	306	322	349	366	396	445	160
1108	326	351	367	390	401	440	488	162
1109	283	304	316	345	357	396	439	156
1110	297	310	327	347	354	383	431	134
1111	302	335	343	365	380	415	465	163
1112	290	310	321	338	362	395	450	160
Mean	296	317	329	352	367	399	448	153
S.D.	13	14	15	15	14	16	17	11

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
2101	285	303	317	340	362	390	432	147
2102	311	332	348	369	385	413	461	150
2103	275	301	313	333	350	381	436	161
2104	289	309	323	338	352	379	419	130
2105	299	321	334	356	374	398	449	150
2106	271	291	306	333	353	385	439	168
2107	302	331	351	375	404	437	486	184
2108	299	319	337	362	380	416	464	165
2109	319	341	357	381	400	427	472	153
2110	Non-pregnant							
2111	296	303	318	341	355	383	428	132
2112	287	313	329	343	357	393	447	160
Mean	294	315	330	352	370	400	448	155
S.D.	14	15	17	17	20	20	20	16

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
3101	273	291	303	325	340	375	408	135
3102	301	314	326	342	352	386	447	146
3103	306	331	344	372	391	431	481	175
3104	317	338	352	371	383	421	468	151
3105	315	335	346	363	383	410	460	145
3106	Non-pregnant							
3107	283	308	318	338	349	374	416	133
3108	316	343	349	373	388	411	450	134
3109	292	322	334	357	377	413	447	155
3110	288	302	316	337	353	382	432	144
3111	Not copulated							
3112	289	312	320	343	354	384	423	134
Mean	298	320	331	352	367	399	443	145
S.D.	15	17	17	17	19	21	23	13

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
4101	297	320	335	360	373	407	448	151
4102	272	291	301	315	327	355	396	124
4103	287	308	320	339	356	382	422	135
4104	Non-pregnant							
4105	301	324	332	353	364	396	432	131
4106	258	279	295	317	336	371	410	152
4107	308	316	331	351	361	389	432	124
4108	308	335	350	374	386	426	482	174
4109	305	326	337	364	371	400	446	141
4110	Non-pregnant							
4111	273	292	300	321	328	356	388	115
4112	277	293	313	336	355	381	432	155
Mean	289	308	321	343	356	386	429	140
S.D..	18	19	19	21	20	22	27	18

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	324	344	20
1102	358	364	6
1103	363	366	3
1104	380	381	1
1105	349	363	14
1106	329	348	19
1107	335	381	46
1108	376	400	24
1109	335	343	8
1110	352	324	-28
1111	344	389	45
1112	311	245	-66
Mean	346	354	8
S.D.	21	41	30

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101	373	356	-17
2102	374	394	20
2103	328	341	13
2104	344	350	6
2105	353	379	26
2106	316	318	2
2107	396	404	8
2108	361	386	25
2109	395	377	-18
2110	Non-pregnant		
2111	339	331	-8
2112	345	342	-3
Mean	357	362	5
S.D.	26	28	15

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	324	353	29
3102	343	351	8
3103	386	391	5
3104	384	367	-17
3105	375	353	-22
3106	Non-pregnant		
3107	330	346	16
3108	353	367	14
3109	359	379	20
3110	324	337	13
3111	Not copulated		
3112	353	343	-10
Mean	353	359	6
S.D.	23	17	17

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101	361	374	13
4102	312	320	8
4103	327	348	21
4104	Non-pregnant		
4105	338	354	16
4106	313	337	24
4107	333	364	31
4108	370	382	12
4109	336	375	39
4110	Non-pregnant		
4111	297	326	29
4112	344	350	6
Mean	333	353	20
S.D.	22	21	11

Unit: g
a): Lactation day

Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
1001	29	25	24	26	23	24	26	25	26
1002	28	26	26	22	23	19	20	20	23
1003	26	27	28	23	22	25	25	24	26
1004	33	34	31	29	29	28	30	30	29
1005	28	24	28	23	25	20	24	23	24
1006	31	31	29	27	25	26	24	26	24
1007	30	26	26	27	25	22	23	23	26
1008	27	26	28	24	24	23	24	25	21
1009	30	31	28	27	28	24	24	24	29
1010	30	30	29	26	25	27	24	29	27
1011	29	28	27	26	28	26	26	25	26
1012	29	23	28	24	24	25	25	26	26
Mean	29	28	27	25	25	24	25	25	26
S.D.	2	3	2	2	2	3	2	3	2

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
2001	33	27	26	23	21	23	23	25	25
2002	31	23	25	23	22	23	24	26	24
2003	32	31	33	30	26	25	29	27	27
2004	27	23	25	21	22	22	22	23	23
2005	27	26	28	22	22	24	23	22	22
2006	36	30	30	30	30	24	28	28	29
2007	31	32	31	27	27	25	28	23	26
2008	26	27	25	24	24	23	23	25	23
2009	31	29	26	25	25	25	26	25	25
2010	30	27	25	26	25	23	23	26	25
2011	32	30	33	27	30	28	28	29	30
2012	34	26	26	24	26	23	23	23	24
Mean	31	28	28	25	25	24	25	25	25
S.D.	3	3	3	3	3	2	3	2	2

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
3001	30	22	25	21	22	24	26	25	24
3002	26	26	27	32	29	29	29	32	27
3003	27	24	18	22	21	23	23	22	23
3004	31	25	26	24	26	25	24	27	26
3005	28	24	23	21	23	20	22	23	22
3006	28	26	24	27	24	23	28	26	28
3007	34	29	27	29	25	24	25	24	26
3008	24	21	23	21	22	23	25	24	25
3009	33	30	28	31	26	26	30	29	31
3010	35	30	31	31	27	26	30	31	29
3011	33	28	26	26	4	25	26	27	28
3012	31	31	29	25	26	27	29	30	29
Mean	30	26	26	26	23	25	26	27	27
S.D.	3	3	3	4	6	2	3	3	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
4001	28	27	29	26	25	25	24	26	25
4002	31	24	28	25	27	27	25	27	28
4003	35	28	31	32	32	33	31	31	31
4004	30	24	24	23	21	21	19	23	24
4005	30	26	28	25	27	26	28	26	26
4006	32	27	30	28	27	29	23	27	29
4007	30	26	32	29	30	33	33	33	34
4008	30	25	27	28	29	23	22	24	25
4009	27	26	25	26	26	28	27	27	28
4010	28	21	21	22	22	23	25	26	26
4011	27	23	23	25	29	26	25	24	26
4012	31	30	29	27	28	28	25	29	30
Mean	30	26	27	26	27	27	26	27	28
S.D.	2	2	3	3	3	4	4	3	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
1101	18	19	20	17	18
1102	20	21	25	17	16
1103	21	19	20	16	16
1104	22	21	22	19	21
1105	21	20	13	20	18
1106	20	18	17	14	11
1107	17	19	19	18	20
1108	23	18	20	25	23
1109	20	19	21	13	17
1110	16	17	18	18	20
1111	18	19	25	21	23
1112	14	17	18	18	16
Mean	19	19	20	18	18
S.D.	3	1	3	3	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
2101	18	16	14	19	17
2102	19	19	18	20	20
2103	13	21	21	19	19
2104	21	16	22	22	24
2105	18	18	15	20	20
2106	20	17	15	19	20
2107	21	21	22	13	12
2108	21	17	18	22	19
2109	24	20	20	19	18
2110	20	20	19	16	22
2111	16	20	21	19	21
2112	21	19	20	14	15
Mean	19	19	19	19	19
S.D.	3	2	3	3	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
3101	13	18	20	16	18
3102	22	17	21	20	13
3103	20	15	18	23	21
3104	23	21	20	15	15
3105	21	21	20	17	15
3106	20	16	16	17	14
3107	22	18	22	16	19
3108	22	16	20	15	14
3109	22	12	19	17	18
3110	14	16	17	18	18
3111	18	16	12	12	15
3112	20	17	17	16	18
Mean	20	17	19	17	17
S.D.	3	2	3	3	2

Unit: g/rat/day

Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
4101	21	16	20	17	19
4102	19	13	17	14	14
4103	15	16	18	20	20
4104	21	15	19	16	17
4105	22	14	16	19	20
4106	20	12	16	19	19
4107	22	14	17	21	20
4108	20	16	18	21	21
4109	22	17	19	18	17
4110	20	16	20	17	19
4111	19	16	18	18	18
4112	14	18	20	19	22
Mean	20	15	18	18	19
S.D.	3	2	1	2	2

Unit: g/rat/day

Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
1101	17	22	25	25	23	26	20
1102	16	23	22	23	23	23	23
1103	18	17	16	18	21	22	15
1104	15	17	22	25	25	28	23
1105	21	23	23	21	21	24	20
1106	18	23	23	23	22	19	20
1107	18	22	23	27	23	24	24
1108	27	28	29	25	25	31	24
1109	16	18	22	23	21	25	20
1110	13	20	21	21	20	21	19
1111	19	24	22	25	24	26	23
1112	19	22	23	21	24	24	18
Mean	18	22	23	23	23	24	21
S.D.	4	3	3	3	2	3	3

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
2101	19	23	21	24	23	25	22
2102	18	21	22	23	23	22	23
2103	19	23	22	21	23	24	24
2104	19	23	23	22	23	26	19
2105	17	20	21	23	21	22	20
2106	15	21	19	26	24	25	21
2107	21	24	25	29	25	30	22
2108	17	24	22	25	23	28	24
2109	15	21	22	25	25	28	22
2110	Non-pregnant						
2111	16	19	21	22	25	25	21
2112	16	24	26	23	23	23	21
Mean	17	22	22	24	23	25	22
S.D.	2	2	2	2	1	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
3101	15	20	21	24	21	29	16
3102	19	24	20	25	20	24	32
3103	15	18	25	25	27	29	27
3104	17	22	27	24	23	28	23
3105	21	21	24	23	24	24	22
3106	Non-pregnant						
3107	17	21	22	22	20	26	16
3108	27	24	24	22	24	24	19
3109	19	23	25	26	27	27	19
3110	17	18	19	20	22	20	19
3111	Not copulated						
3112	16	21	21	22	21	24	19
Mean	18	21	23	23	23	26	21
S.D.	4	2	3	2	3	3	5

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
4101	19	21	23	23	23	27	19
4102	16	20	21	23	20	23	14
4103	19	22	21	22	25	26	18
4104	Non-pregnant						
4105	18	23	23	26	25	25	16
4106	17	22	22	22	26	28	16
4107	16	20	20	22	19	23	16
4108	23	27	26	26	28	18	27
4109	19	19	21	23	23	21	20
4110	Non-pregnant						
4111	16	21	21	24	18	26	17
4112	21	23	25	24	30	26	28
Mean	18	22	22	24	24	24	19
S.D.	2	2	2	2	4	3	5

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	32	40
1102	18	39
1103	17	33
1104	24	35
1105	20	36
1106	19	37
1107	26	47
1108	22	47
1109	24	38
1110	23	27
1111	31	49
1112	0	2
Mean	21	36
S.D.	8	12

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101	17	35
2102	21	32
2103	20	40
2104	28	42
2105	28	37
2106	2	29
2107	27	42
2108	25	41
2109	22	20
2110	Non-pregnant	
2111	17	25
2112	8	37
Mean	20	35
S.D.	8	7

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	31	41
3102	27	41
3103	23	36
3104	19	28
3105	17	24
3106	Non-pregnant	
3107	30	34
3108	21	33
3109	23	44
3110	23	34
3111	Not copulated	
3112	16	35
Mean	23	35
S.D.	5	6

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101	30	36
4102	26	34
4103	28	40
4104	Non-pregnant	
4105	31	39
4106	27	40
4107	30	39
4108	28	41
4109	28	46
4110	Non-pregnant	
4111	31	41
4112	30	46
Mean	29	40
S.D.	2	4

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight g	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Absolute	1001	580	1.86	1.85	3.71	662	610	1272
	1002	502	1.55	1.50	3.05	572	540	1112
	1003	601	2.10	1.91	4.01	700	683	1383
	1004	644	1.97	1.90	3.87	731	703	1434
	1005	524	1.51	1.51	3.02	642	641	1283
	1006	635	1.82	1.87	3.69	702	720	1422
	1007	609	1.70	1.74	3.44	675	676	1351
	1008	517	1.67	1.65	3.32	640	610	1250
	1009	611	1.70	1.60	3.30	616	584	1200
	1010	600	1.83	1.83	3.66	631	581	1212
	1011	559	1.78	1.74	3.52	745	635	1380
	1012	536	1.74	1.75	3.49	690	642	1332
Mean		577	1.77	1.74	3.51	667	635	1303
S.D.		48	0.17	0.14	0.30	50	54	98
Relative	1001		0.32	0.32	0.64	114	105	219
	1002		0.31	0.30	0.61	114	108	222
	1003		0.35	0.32	0.67	116	114	230
	1004		0.31	0.30	0.60	114	109	223
	1005		0.29	0.29	0.58	123	122	245
	1006		0.29	0.29	0.58	111	113	224
	1007		0.28	0.29	0.56	111	111	222
	1008		0.32	0.32	0.64	124	118	242
	1009		0.28	0.26	0.54	101	96	196
	1010		0.31	0.31	0.61	105	97	202
	1011		0.32	0.31	0.63	133	114	247
	1012		0.32	0.33	0.65	129	120	249
Mean			0.31	0.30	0.61	116	111	227
S.D.			0.02	0.02	0.04	9	8	17

Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Body weight g	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	2001	577	1.52	1.45	2.97	657	640
	2002	550	1.61	1.59	3.20	564	558
	2003	629	1.76	1.75	3.51	645	638
	2004	505	1.74	1.78	3.52	600	611
	2005	538	1.60	1.58	3.18	733	782
	2006	647	2.03	2.08	4.11	742	732
	2007	580	1.62	1.61	3.23	630	609
	2008	534	1.70	1.73	3.43	666	610
	2009	579	1.78	1.74	3.52	673	689
	2010	585	1.66	1.69	3.35	638	669
	2011	610	1.75	1.69	3.44	664	624
	2012	521	1.69	1.67	3.36	576	590
Mean		571	1.71	1.70	3.40	649	646
S.D.		43	0.13	0.15	0.28	54	63
Relative	2001		0.26	0.25	0.51	114	111
	2002		0.29	0.29	0.58	103	101
	2003		0.28	0.28	0.56	103	101
	2004		0.34	0.35	0.70	119	121
	2005		0.30	0.29	0.59	136	145
	2006		0.31	0.32	0.64	115	113
	2007		0.28	0.28	0.56	109	105
	2008		0.32	0.32	0.64	125	114
	2009		0.31	0.30	0.61	116	119
	2010		0.28	0.29	0.57	109	114
	2011		0.29	0.28	0.56	109	102
	2012		0.32	0.32	0.64	111	113
Mean			0.30	0.30	0.60	114	113
S.D.			0.02	0.03	0.05	9	12

Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 250

Animal number	Body weight g	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	3001	543	1.64	1.56	3.20	600	532
	3002	617	1.56	1.56	3.12	645	645
	3003	524	1.82	1.79	3.61	626	631
	3004	585	1.94	1.93	3.87	766	624
	3005	486	1.70	1.73	3.43	628	651
	3006	565	1.70	1.70	3.40	626	681
	3007	607	1.71	1.76	3.47	607	607
	3008	552	1.46	1.51	2.97	529	591
	3009	646	1.64	1.61	3.25	634	583
	3010	666	1.53	1.53	3.06	602	601
	3011	558	1.57	1.60	3.17	571	574
	3012	610	1.97	1.96	3.93	656	681
Mean		580	1.69	1.69	3.37	624	617
S.D.		52	0.16	0.15	0.31	56	44
Relative	3001		0.30	0.29	0.59	110	98
	3002		0.25	0.25	0.51	105	105
	3003		0.35	0.34	0.69	119	120
	3004		0.33	0.33	0.66	131	107
	3005		0.35	0.36	0.71	129	134
	3006		0.30	0.30	0.60	111	121
	3007		0.28	0.29	0.57	100	100
	3008		0.26	0.27	0.54	96	107
	3009		0.25	0.25	0.50	98	90
	3010		0.23	0.23	0.46	90	90
	3011		0.28	0.29	0.57	102	103
	3012		0.32	0.32	0.64	108	112
Mean			0.29	0.29	0.59	108	107
S.D.			0.04	0.04	0.08	13	13

Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 1000

	Animal number	Body weight g	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	4001	540	1.74	1.75	3.49	702	670	1372
	4002	545	1.74	1.80	3.54	675	661	1336
	4003	612	1.88	1.86	3.74	709	724	1433
	4004	459	1.76	1.77	3.53	642	650	1292
	4005	554	1.54	1.59	3.13	537	575	1112
	4006	614	1.75	1.75	3.50	715	708	1423
	4007	604	1.58	1.57	3.15	672	609	1281
	4008	523	1.63	1.60	3.23	619	627	1246
	4009	567	1.57	1.60	3.17	584	588	1172
	4010	514	1.46	1.43	2.89	633	638	1271
	4011	509	1.66	1.65	3.31	646	657	1303
	4012	560	1.67	1.70	3.37	657	638	1295
Mean		550	1.67	1.67	3.34	649	645	1295
S.D.		46	0.12	0.12	0.24	52	44	93
Relative	4001		0.32	0.32	0.65	130	124	254
	4002		0.32	0.33	0.65	124	121	245
	4003		0.31	0.30	0.61	116	118	234
	4004		0.38	0.39	0.77	140	142	281
	4005		0.28	0.29	0.56	97	104	201
	4006		0.29	0.29	0.57	116	115	232
	4007		0.26	0.26	0.52	111	101	212
	4008		0.31	0.31	0.62	118	120	238
	4009		0.28	0.28	0.56	103	104	207
	4010		0.28	0.28	0.56	123	124	247
	4011		0.33	0.32	0.65	127	129	256
	4012		0.30	0.30	0.60	117	114	231
Mean			0.31	0.31	0.61	119	118	237
S.D.			0.03	0.03	0.07	12	12	23

Appendix 5-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Spleen, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Spleen, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Spleen, Seminal vesicle, Testis

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

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle

Appendix 5-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Cell infiltration: minimal, unilateral, lymphocytic

Prostate Cell infiltration: mild, lymphocytic
ventral

Following tissues : Not remarkable

Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

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

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, left head, 5x5mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: mild, unilateral

Appendix 5-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, right
4x4mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: mild, unilateral

Appendix 5-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 250 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Epididymis	Cell debris, luminal: minimal, bilateral
Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid
Testis	Atrophy, seminiferous tubular: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle

Appendix 5-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Prostate	Cell infiltration: minimal, lymphocytic ventral
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Prostate	Cell infiltration: mild, lymphocytic ventral
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Prostate	Cell infiltration: minimal, lymphocytic ventral
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis	Focus, white: 1 present, left 2x2mm
Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Epididymis	Granuloma, spermatic: mild, unilateral
Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Epididymis	Cell infiltration: minimal, unilateral, lymphocytic
Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: mild, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Ovary Cyst, luteal: minimal, unilateral

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Liver, Uterus, Vagina

Appendix 5-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Spleen, Uterus, Vagina

Appendix 5-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Spleen, Uterus, Vagina

Appendix 5-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 60 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 60 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 250 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 250 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 250 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 250 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 250 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 250 mg/kg Day 47 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Ovary Cyst, luteal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Uterus, Vagina

Appendix 5-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 250 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 250 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 250 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 250 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 250 mg/kg Day 54 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 250 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

No tissues examined

Appendix 5-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 1000 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 1000 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

Spleen Discoloration, blackish

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 1000 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

Spleen Discoloration, blackish

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 1000 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 1000 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

Spleen Discoloration, blackish

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 1000 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

Spleen Discoloration, blackish

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 1000 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Ovary	Cyst, luteal: minimal, unilateral
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Uterus, Vagina

Appendix 5-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 1000 mg/kg Day 48 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 1000 mg/kg Day 46 End of administration period

Gross pathology:

Liver	Large: mild
Spleen	Discoloration, blackish
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Liver	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular: minimal
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 1000 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 1000 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-nitro-p-cresol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 1000 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

Spleen Discoloration, blackish

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Spleen Hematopoiesis, extramedullary, increased: minimal, erythroid

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1103	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
1104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1105	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.5
1106	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1107	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1108	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
1109	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	3	5.0
1110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1112	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
Mean															3.4	4.2
S.D.															0.5	0.3

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus

M : Metestrus D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 60

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.5
2102	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	3	4.5
2103	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2104	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2105	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	3	5.0
2106	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	3	5.0
2107	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
2108	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.5
2109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2110	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	3	4.5
2111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
Mean															3.3	4.4
S.D.															0.5	0.4

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 250

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	3	4.0
3102	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	3	5.0
3103	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	3	5.0
3104	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3106	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3107	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3108	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
3109	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.5
3110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3112	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
Mean															3.6	4.2
S.D.															0.5	0.4

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

a): Day of sampling

Appendix 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

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

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
4102	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
4103	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4104	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4106	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.5
4107	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	3	5.0
4108	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4110	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
4111	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4112	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
Mean															3.4	4.2
S.D.															0.5	0.3

P : Proestrus E : Estrus

M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 0

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

C: Copulated P: Pregnant

Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 60

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
2001	2101	C	1	P
2002	2102	C	2	P
2003	2103	C	2	P
2004	2104	C	1	P
2005	2105	C	3	P
2006	2106	C	2	P
2007	2107	C	1	P
2008	2108	C	1	P
2009	2109	C	3	P
2010	2110	C	1	NP
2011	2111	C	2	P
2012	2112	C	4	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 250

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
3001	3101	C	3	P
3002	3102	C	4	P
3003	3103	C	4	P
3004	3104	C	4	P
3005	3105	C	4	P
3006	3106	C	7	NP
3007	3107	C	3	P
3008	3108	C	4	P
3009	3109	C	2	P
3010	3110	C	2	P
3011	3111	NC	-	-
3012	3112	C	3	P

C: Copulated

NC: Not copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 1000

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101	C	1	P
4002	4102	C	4	P
4003	4103	C	2	P
4004	4104	C	2	NP
4005	4105	C	1	P
4006	4106	C	2	P
4007	4107	C	2	P
4008	4108	C	6	P
4009	4109	C	4	P
4010	4110	C	1	NP
4011	4111	C	3	P
4012	4112	C	2	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
1101	22	15	15	100.0	0(0.0)	15	100.0
1102	22	17	16	94.1	0(0.0)	14	87.5
1103	22	17	16	94.1	1(8.3)	11	68.8
1104	21	16	15	93.8	0(0.0)	14	93.3
1105	22	13	13	100.0	0(0.0)	13	100.0
1106	22	19	17	89.5	0(0.0)	16	94.1
1107	22	16	15	93.8	0(0.0)	14	93.3
1108	22	18	17	94.4	0(0.0)	16	94.1
1109	22	17	17	100.0	0(0.0)	17	100.0
1110	21	16	16	100.0	0(0.0)	13	81.3
1111	22	18	18	100.0	0(0.0)	16	88.9
1112	22	17	16	94.1	0(0.0)	16	100.0
Total		199	191		1	175	
Mean	21.8	16.6	15.9	96.2	(0.7)	14.6	91.8
S.D.	0.4	1.6	1.3	3.6	(2.4)	1.7	9.3

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

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

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

Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
2101	22	16	15	93.8	0(0.0)	13	86.7
2102	22	15	14	93.3	0(0.0)	13	92.9
2103	22	16	15	93.8	0(0.0)	14	93.3
2104	22	14	14	100.0	0(0.0)	12	85.7
2105	22	15	15	100.0	0(0.0)	14	93.3
2106	22	17	16	94.1	0(0.0)	16	100.0
2107	22	13	13	100.0	0(0.0)	13	100.0
2108	22	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
2109	22	14	12	85.7	0(0.0)	11	91.7
2110	Non-pregnant						
2111	22	15	14	93.3	2(16.7)	10	71.4
2112	22	17	17	100.0	0(0.0)	15	88.2
Total		168	161		2	147	
Mean	22.0	15.3	14.6	95.8	(1.5)	13.4	91.2
S.D.	0.0	1.3	1.4	4.6	(5.0)	1.9	8.3

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

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

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

Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
3101	22	16	15	93.8	0(0.0)	12	80.0
3102	22	18	18	100.0	0(0.0)	18	100.0
3103	22	16	15	93.8	0(0.0)	15	100.0
3104	21	17	17	100.0	0(0.0)	15	88.2
3105	21	17	17	100.0	0(0.0)	16	94.1
3106	Non-pregnant						
3107	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
3108	22	17	17	100.0	0(0.0)	15	88.2
3109	22	15	15	100.0	0(0.0)	15	100.0
3110	22	18	18	100.0	0(0.0)	16	88.9
3111	Not copulated						
3112	21	15	14	93.3	0(0.0)	12	85.7
Total		163	160		0	148	
Mean	21.7	16.3	16.0	98.1	(0.0)	14.8	92.5
S.D.	0.5	1.3	1.6	3.1	(0.0)	1.8	7.3

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

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

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

Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
4101	22	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
4102	22	18	18	100.0	0(0.0)	14	77.8
4103	22	15	15	100.0	0(0.0)	14	93.3
4104	Non-pregnant						
4105	23	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
4106	22	17	17	100.0	0(0.0)	17	100.0
4107	22	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
4108	22	19	19	100.0	1(5.6)	17	89.5
4109	22	19	19	100.0	0(0.0)	18	94.7
4110	Non-pregnant						
4111	22	17	16	94.1	0(0.0)	16	100.0
4112	22	15	14	93.3	0(0.0)	14	100.0
Total		168	166		1	158	
Mean	22.1	16.8	16.6	98.7	(0.6)	15.8	95.5
S.D.	0.3	1.5	1.6	2.7	(1.8)	1.4	7.3

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

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

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

Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
1101	10	5	0.67	10	5	0.67	0(0.0)
1102	5	9	0.36	5	9	0.36	0(0.0)
1103	4	7	0.36	4	7	0.36	0(0.0)
1104	9	5	0.64	9	5	0.64	0(0.0)
1105	6	7	0.46	6	7	0.46	0(0.0)
1106	10	6	0.63	9	6	0.60	0(0.0)
1107	7	7	0.50	7	7	0.50	0(0.0)
1108	10	6	0.63	9	6	0.60	0(0.0)
1109	10	7	0.59	9	7	0.56	0(0.0)
1110	9	4	0.69	9	4	0.69	0(0.0)
1111	6	10	0.38	6	10	0.38	0(0.0)
1112	6	10	0.38	4	10	0.29	0(0.0)
Total	92	83		87	83	0	
Mean	7.7	6.9	0.52	7.3	6.9	0.51	(0.0)
S.D.	2.2	1.9	0.13	2.2	1.9	0.14	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
2101	7	6	0.54	7	6	0.54	0(0.0)
2102	6	7	0.46	5	6	0.45	0(0.0)
2103	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
2104	6	6	0.50	6	6	0.50	0(0.0)
2105	11	3	0.79	11	3	0.79	0(0.0)
2106	8	8	0.50	8	7	0.53	0(0.0)
2107	6	7	0.46	6	7	0.46	0(0.0)
2108	7	9	0.44	7	8	0.47	0(0.0)
2109	7	4	0.64	7	4	0.64	0(0.0)
2110	Non-pregnant						
2111	8	2	0.80	8	2	0.80	0(0.0)
2112	6	9	0.40	6	9	0.40	0(0.0)
Total	80	67		79	64		0
Mean	7.3	6.1	0.55	7.2	5.8	0.56	(0.0)
S.D.	1.5	2.3	0.14	1.6	2.1	0.13	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
3101	6	6	0.50	6	6	0.50	0(0.0)
3102	9	9	0.50	9	9	0.50	0(0.0)
3103	7	8	0.47	7	8	0.47	0(0.0)
3104	8	7	0.53	8	7	0.53	0(0.0)
3105	8	8	0.50	7	8	0.47	0(0.0)
3106	Non-pregnant						
3107	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
3108	8	7	0.53	8	4	0.67	0(0.0)
3109	7	8	0.47	7	8	0.47	0(0.0)
3110	6	10	0.38	6	10	0.38	0(0.0)
3111	Not copulated						
3112	7	5	0.58	7	4	0.64	0(0.0)
Total	74	74		73	70	0	
Mean	7.4	7.4	0.50	7.3	7.0	0.52	(0.0)
S.D.	1.0	1.5	0.06	0.9	2.0	0.09	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
4101	9	7	0.56	9	7	0.56	0(0.0)
4102	9	5	0.64	8	4	0.67	0(0.0)
4103	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
4104	Non-pregnant						
4105	8	8	0.50	8	8	0.50	0(0.0)
4106	12	5	0.71	10	4	0.71	0(0.0)
4107	9	7	0.56	9	7	0.56	0(0.0)
4108	4	13	0.24	3	12	0.20	0(0.0)
4109	6	12	0.33	6	12	0.33	0(0.0)
4110	Non-pregnant						
4111	8	8	0.50	8	8	0.50	0(0.0)
4112	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
Total	81	77		77	74		0
Mean	8.1	7.7	0.52	7.7	7.4	0.52	(0.0)
S.D.	2.1	2.8	0.14	1.9	2.8	0.15	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
1101	15	15	100.0
1102	14	14	100.0
1103	11	11	100.0
1104	14	14	100.0
1105	13	13	100.0
1106	16	15	93.8
1107	14	14	100.0
1108	16	15	93.8
1109	17	16	94.1
1110	13	13	100.0
1111	16	16	100.0
1112	16	14	87.5
Total	175	170	
Mean	14.6	14.2	97.4
S.D.	1.7	1.4	4.1

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

Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
2101	13	13	100.0
2102	13	11	84.6
2103	14	14	100.0
2104	12	12	100.0
2105	14	14	100.0
2106	16	15	93.8
2107	13	13	100.0
2108	16	15	93.8
2109	11	11	100.0
2110	Non-pregnant		
2111	10	10	100.0
2112	15	15	100.0
Total	147	143	
Mean	13.4	13.0	97.5
S.D.	1.9	1.8	4.9

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

Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 250

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
3101	12	12	100.0
3102	18	18	100.0
3103	15	15	100.0
3104	15	15	100.0
3105	16	15	93.8
3106	Non-pregnant		
3107	14	14	100.0
3108	15	12	80.0
3109	15	15	100.0
3110	16	16	100.0
3111	Not copulated		
3112	12	11	91.7
Total	148	143	
Mean	14.8	14.3	96.6
S.D.	1.8	2.1	6.6

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

Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
4101	16	16	100.0
4102	14	12	85.7
4103	14	14	100.0
4104	Non-pregnant		
4105	16	16	100.0
4106	17	14	82.4
4107	16	16	100.0
4108	17	15	88.2
4109	18	18	100.0
4110	Non-pregnant		
4111	16	16	100.0
4112	14	14	100.0
Total	158	151	
Mean	15.8	15.1	95.6
S.D.	1.4	1.7	7.2

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

Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
1101	6.4	10.6	4.2	6.1	10.4	4.3
1102	7.1	10.1	3.0	6.7	9.9	3.2
1103	6.9	11.2	4.3	6.7	11.5	4.8
1104	6.3	8.7	2.4	5.9	8.5	2.6
1105	6.9	10.7	3.8	6.8	10.6	3.8
1106	6.4	9.8	3.4	6.1	9.4	3.3
1107	6.1	9.4	3.3	5.8	9.5	3.7
1108	6.1	9.8	3.7	5.7	8.9	3.2
1109	6.2	9.5	3.3	5.8	9.1	3.3
1110	6.0	8.9	2.9	5.6	7.6	2.0
1111	6.0	9.6	3.6	5.8	9.1	3.3
1112	6.1	5.7	-0.4	5.9	5.5	-0.4
Mean	6.4	9.5	3.1	6.1	9.2	3.1
S.D.	0.4	1.4	1.2	0.4	1.5	1.3

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
2101	6.4	10.7	4.3	6.0	10.3	4.3
2102	5.6	9.5	3.9	5.5	9.5	4.0
2103	6.9	10.3	3.4	6.5	9.6	3.1
2104	6.5	10.5	4.0	6.2	9.7	3.5
2105	6.3	9.9	3.6	6.2	9.5	3.3
2106	6.4	8.5	2.1	5.9	8.0	2.1
2107	7.4	11.6	4.2	7.1	11.1	4.0
2108	6.1	9.2	3.1	5.9	9.4	3.5
2109	6.4	11.1	4.7	6.1	10.9	4.8
2110	Non-pregnant					
2111	7.4	12.1	4.7	7.0	12.0	5.0
2112	6.9	9.6	2.7	6.7	9.4	2.7
Mean	6.6	10.3	3.7	6.3	9.9	3.7
S.D.	0.5	1.1	0.8	0.5	1.1	0.9

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 250

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
3101	6.8	11.6	4.8	6.5	10.9	4.4
3102	6.6	9.9	3.3	6.0	9.0	3.0
3103	7.1	10.7	3.6	6.9	10.3	3.4
3104	6.3	9.1	2.8	5.8	8.5	2.7
3105	5.7	8.3	2.6	5.4	7.7	2.3
3106	Non-pregnant					
3107	7.0	10.6	3.6	6.5	10.2	3.7
3108	5.6	9.2	3.6	5.0	8.9	3.9
3109	6.4	9.2	2.8	6.1	9.3	3.2
3110	6.3	9.7	3.4	5.8	9.0	3.2
3111	Not copulated					
3112	6.4	10.1	3.7	6.2	10.4	4.2
Mean	6.4	9.8	3.4	6.0	9.4	3.4
S.D.	0.5	1.0	0.6	0.6	1.0	0.7

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
4101	6.4	8.6	2.2	6.0	8.0	2.0
4102	6.2	9.3	3.1	6.0	8.6	2.6
4103	6.7	10.4	3.7	6.1	9.6	3.5
4104	Non-pregnant					
4105	6.8	10.0	3.2	6.4	9.0	2.6
4106	5.7	9.1	3.4	5.1	8.5	3.4
4107	6.2	8.1	1.9	5.9	7.7	1.8
4108	7.4	11.5	4.1	6.7	10.1	3.4
4109	6.4	9.1	2.7	6.0	8.1	2.1
4110	Non-pregnant					
4111	5.6	7.6	2.0	5.4	7.3	1.9
4112	7.1	10.4	3.3	6.9	9.9	3.0
Mean	6.5	9.4	3.0	6.1	8.7	2.6
S.D.	0.6	1.2	0.7	0.5	1.0	0.7

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
1101	15 (10 + 5)	One male: Thymic remnant in neck
1102	14 (5 + 9)	NAF
1103	11 (4 + 7)	NAF
1104	14 (9 + 5)	NAF
1105	13 (6 + 7)	NAF
1106	15 (9 + 6)	NAF
1107	14 (7 + 7)	NAF
1108	15 (9 + 6)	NAF
1109	16 (9 + 7)	NAF
1110	13 (9 + 4)	NAF
1111	16 (6 + 10)	NAF
1112	14 (4 + 10)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 60

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
2101	13 (7 + 6)	NAF
2102	11 (5 + 6)	NAF
2103	14 (8 + 6)	NAF
2104	12 (6 + 6)	NAF
2105	14 (11 + 3)	One male: Thymic remnant in neck
2106	15 (8 + 7)	NAF
2107	13 (6 + 7)	NAF
2108	15 (7 + 8)	NAF
2109	11 (7 + 4)	NAF
2110	Non-pregnant	
2111	10 (8 + 2)	NAF
2112	15 (6 + 9)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 250

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
3101	12 (6 + 6)	NAF
3102	18 (9 + 9)	NAF
3103	15 (7 + 8)	NAF
3104	15 (8 + 7)	NAF
3105	15 (7 + 8)	NAF
3106	Non-pregnant	
3107	14 (8 + 6)	NAF
3108	12 (8 + 4)	NAF
3109	15 (7 + 8)	NAF
3110	16 (6 + 10)	NAF
3111	Not copulated	
3112	11 (7 + 4)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally
with 2-nitro-p-cresol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 1000

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
4101	16 (9 + 7)	NAF
4102	12 (8 + 4)	NAF
4103	14 (8 + 6)	One male: Thymic remnant in neck
4104	Non-pregnant	
4105	16 (8 + 8)	NAF
4106	14 (10 + 4)	NAF
4107	16 (9 + 7)	NAF
4108	15 (3 + 12)	NAF
4109	18 (6 + 12)	NAF
4110	Non-pregnant	
4111	16 (8 + 8)	NAF
4112	14 (8 + 6)	NAF

NAF: No abnormal findings