

最終報告書

表 題：3-シアノピリジンのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：SR08222

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙-----	1
目次-----	5
要約-----	12
緒言-----	14
材料および方法-----	14
成績-----	26
考察-----	32
参考文献-----	35

Figures

1 Body weight of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	37
2 Body weight of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	38
3 Food consumption of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	39
4 Food consumption of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	40
5 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222) -----	41

Tables

1	General appearance of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	42
2	General appearance of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	43
3	Body weight of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	44
4	Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	45
5	Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	46
6	Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	47
7	Food consumption of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	48
8	Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	49
9	Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	50
10	Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	51
11	Gross findings of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	52
12	Gross findings of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	53
13	Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	54
14	Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	55
15	Histopathological findings of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	56

16	Histopathological findings of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	57
17	Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	58
18	Reproduction performance of parental rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	60
19	Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) -----	61
20	General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222) -----	62
21	Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222) -----	63
22	Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222) -----	64

要 約

3-シアノピリジンの0(対照、注射用水)、5、30 および 180 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、雄に対しては交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間を含む計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育 3 日まで 1 日 1 回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

I. 親動物について

一般状態では、180 mg/kg 群において雌の妊娠期間に貧血様褪色および衰弱が認められた。衰弱例のうち 2 例は死亡し、2 例は安楽死させた。また、雄雌に流涎、雄に軟便がみられた。

体重推移および摂餌量では、180 mg/kg 群において、雄で投与 5～14 日の体重および投与 2～7 日の摂餌量、雌で投与 5～10 日および妊娠 5～20 日の体重、妊娠期間の体重増加量、体重増加率、ならびに投与 5～10 日および妊娠 5～10 日の摂餌量に有意な低値がみられた。

剖検所見では、肝臓の肥大が 30 mg/kg 群の雄で 2 例に、180 mg/kg 群の雄で全例にみられた。

器官重量測定では、5 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量に有意な高値、30 mg/kg 群の雄雌および 180 mg/kg 群の雄で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。また、180 mg/kg 群の雄で腎臓および副腎の絶対および相対重量に有意な高値、精巣上体の絶対重量に有意な低値がみられた。

病理組織学的検査では、肝臓に 30 mg/kg 以上の群の雄雌で小葉中心性肝細胞肥大、180 mg/kg 群の雄で小葉中心性脂肪化、雌で髓外造血がみられた。また、30 mg/kg 以上の群で精巣上体の精子減少および管腔内細胞残層がみられた。さらに 180 mg/kg 群で精巣のセルトリ細胞の空胞化および精子細胞の減少、30 mg/kg 以上の群で精子細胞の壊死がみられた。

精巣の精子形成サイクルの Stage 分類による検査では、30 mg/kg 群で精母細胞数の減少、180 mg/kg 群で精祖細胞数、精子細胞数および精母細胞数の減少が認められた。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

雄雌動物の生殖および新生児の発生については、180 mg/kg 群において発情期間隔の有意な延長がみられ、雌 2 例で交尾が認められなかった。また黄体数、着床数および出産率の有意な低値が認められた。妊娠期間には延長する傾向がみられ、分娩には難産、死産等の様々な異常が認められた。新生児の一般状態では、生後 0 日の生存例に全身性浮腫がみられ、生後 1 日までに全てが死亡した。死亡児の剖検では全身性浮腫に加えて、一部には胸水または腹水が認められた。

なお、180 mg/kg 群では生存児を出産した動物は 2 例のみであったことから、出産児に関する項目の統計学的検定は実施しなかった。

したがって、本試験条件下における3-シアノピリジンの親動物における無影響量(NOEL)は雄では5 mg/kg/day、雌では5 mg/kg/day 未満、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも30 mg/kg/day と判断した。

緒 言

3-シアノピリジンの0(対照、注射用水)、5、30 および 180 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄に対しては交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間を含む計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育 3 日まで 1 日 1 回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称 : 3-シアノピリジン ; 3-Cyanopyridine ¹⁾

別名 : ニコチノニトリル ; Nicotinonitrile ¹⁾

CAS No. : 100-54-9 ¹⁾

官報公示整理番号 : 化審法 (5)-742 ²⁾

構造式 :



分子式 : C₆H₄N₂ ¹⁾

分子量 : 104.11 ¹⁾

物理化学的性質 : 外観等 ; 白色結晶性粉末～無色透明液体²⁾、特異臭¹⁾

融点 ; 51.3°C (Appendix 1-1)

沸点 ; 201°C¹⁾

LogPow ; 0.23 ¹⁾

溶解性 ; 水に可溶、エタノールに易溶³⁾

純度 : 99.9% (Appendix 1-1)

実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の純度を分析し、安定であることを確認した (Appendix 1-2)。

不純物の名称およびその濃度 : 記載なし

入手量 : 500 g

安定性	: 通常の取扱い条件においては安定。酸化剤との接触に注意した ²⁾ 。
保存条件	: 容器は密栓して冷暗所に保管した ²⁾ (実測範囲 2~9°C)。
保存場所	: 株式会社 化合物安全性研究所の被験物質保存室
保存期間	: 2009年4月28日(受入)~2010年6月10日(産業廃棄物として回収)
取扱上の注意	: 手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
サンプリング	: 被験物質サンプルとして、約5gを採取し、試験施設の資料保存室に保存した。
残余被験物質の処置	: 関連試験も含めすべての試験操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。
有害性情報	: 急性毒性 ラット 経口 LD ₅₀ 1,185 mg/kg ^{1、2)} マウス 経口 LD ₅₀ 1,065 mg/kg ¹⁾ 皮膚、眼、粘膜に対して刺激性がある ²⁾ 。

2. 媒体

名称	: 注射用水
ロット番号	: 9K73
製造者	: 株式会社 大塚製薬工場
保存条件	: 室温
取扱上の注意	: 特になし。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

調製方法	: 被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、スターラーを用いて溶解させた。
調製頻度	: 8日に1回以上の頻度で調製した。投与液は調製後8日以内に投与に用いた。
保存条件	: 室温(実測範囲 22~25°C)
保存場所	: 株式会社 化合物安全性研究所の被験物質保存室
保存期間	: 2010年2月1日(投与液の調製初回)~2010年3月28日(投与液の払出:最終回)
調製上の注意	: 調製の際には手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
残余調製液の処置	: 残余の調製液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

(2) 投与液の化学分析

投与液の安定性 : 投与に先駆け、被験物質の 1 および 36 mg/mL の調製液について安定性に関する分析を行い、媒体中における室温保存 8 日 (調製日を 0 日として起算) の安定性を確認した (Appendix 2-1)。

投与液の濃度確認 : 初回および最終回の投与に用いる全濃度の被験物質調製液について、被験物質の濃度を分析し、含有率が設定濃度の 98.1~101.4%であることを確認した (Appendix 2-2 および 2-3)。

濃度確認方法 : Appendix 2-4 に示す。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。微生物モニタリングデータは動物生産業者から入手した。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 52 匹 (発注数 雄雌各 50 匹) を 2010 年 1 月 20 日に 8 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 241~274 g、雌で 184~219 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について雄雌とも馴化 14 日までの 13 日間 (受入日を馴化 1 日として起算)、一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を受入時 (馴化 1 日) および馴化期間終了日 (投与開始前々日) を含め約 1 週に 1 回の頻度で計 3 回測定した。また、雌動物について投与開始前 10 日間の性周期検査を膣垢スメア塗抹法により行った。検疫および馴化期間中は雌 1 例に外傷によるものと思われる左前肢第 3 指末節欠損がみられた。その他の動物には、一般状態、体重推移および性周期検査の結果に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定、さらに雌については性周期検査の結果を参考にして、異常の認められない健康な動物を雄雌各 48 匹選抜して、10 週齢で試験に供した。なお、馴化期間中に雌 1 例に餌遊び行動がみられたため、この動物は群分に使用しなかった。投与開始前々日の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるよう群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 336~391 g、雌で 233~275 g であり、平均体重 (雄 367.5g、雌 253.3 g) の $\pm 20\%$ 以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死させた。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番

号を入墨し、個体識別を行った。新生児については、個体識別を行わなかった。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および群分け後の動物番号を明記し、雌動物には妊娠期間中は交尾成立日毎のグループ名および分娩予定日、哺育期間中は分娩終了日毎のグループ名も明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $18 \sim 24^{\circ}\text{C}$: 下限の逸脱はボイラーの停止による)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $23 \sim 57\%$: 下限の逸脱はボイラーの停止による)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (304 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) を使用し、交尾成立雌動物については妊娠 17 日から哺育 4 日まで小型受皿と共に実験動物用床敷 (ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社) を使用した。検疫および馴化期間中は 2 匹、群分け後は 1 匹、交配期間中は雄雌各 1 匹、妊娠期間中は 1 匹、哺育期間中は 1 腹毎を収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回交換し、その後は 2 週に 1 回の頻度で交換した。ただし、交尾成立雌動物については妊娠 0 日および 14 日に交換した。受皿は週 2 回、小型受皿は妊娠 20 日に洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の分析あるいは微生物検査を、使用したロット (091104、091203) の飼料について実施した。汚染物質の分析は Eurofins Analytics 社が、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも規定された許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1-1~3-2-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の分析を、2010 年 1 月 4 日および 2010 年 4 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (301 号室) から試料を採取して実施した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも規定された許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1、4-2)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
対照群	0	0	12 (101~112)	12 (151~162)
低用量群	5	1	12 (201~212)	12 (251~262)
中用量群	30	6	12 (301~312)	12 (351~362)
高用量群	180	36	12 (401~412)	12 (451~462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0、5、30 および 180 mg/kg/day

設定理由 : 先に実施された「3-シアノピリジンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」⁴⁾の結果に基づいて設定した。この試験では、1 群当たり雄雌各 6 匹の SD 系ラット[Crj:CD(SD)]に、注射用水に溶解させた被験物質を 0(対照)、5、30 および 180 mg/kg の用量で 28 日間、強制経口投与した。その結果、一般状態では、180 mg/kg 群の雌雄で流涎がみられ、体重では、180 mg/kg 群の雄で増加抑制、摂餌量では、180 mg/kg 群の雌雄で減少または減少傾向、器官重量では、30 mg/kg 群の雌で肝臓、腎臓重量の増加、180 mg/kg 群の雌雄で肝臓、腎臓および副腎の重量増加がみられた。病理組織学的変化として、180 mg/kg 群の雄で精巣の精母細胞および精子細胞の壊死(2例)、精子細胞の減少(2例)ならびにセルトリ細胞の空胞化(1例)がみられた。これらのことから、今回の簡易生殖試験では、雌雄の親動物に一般毒性学的影響がみられることが予想される 180 mg/kg を高用量とし、以下公比 6 で除して 30 および 5 mg/kg を設定した。そのほかに、媒体のみを同様の方法で投与する対照群を設けた。

2) 投与

投与方法および投与経路 : ディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与回数 : 1 日 1 回、連日投与した。

投与時刻 : 9 : 00 ~ 11 : 30

なお、分娩中の母動物は分娩終了後に投与した。180 mg/kg 群の雌 2 例(動物番号 454 および 458)はそれぞれ妊娠 24 および 25 日に、分娩中のまま終了が確認されなかったため、投与は行わなかった。

投与期間 : 雄 ; 交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間、計 42 日間

雌；交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立例は妊娠期間および哺育 3 日までの期間、交尾不成立例は交配期間終了後 23 日までの期間(最長 53 日間)

投与容量 : 5 mL/kg とした。各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

投与方法、投与経路、投与回数および投与期間の選定理由：

4. 試験法ガイドラインを参考にした。

(8) 観察、測定および検査項目

1. 雄動物について

1) 一般状態観察

例数 : 全例

期間 : 投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 42 日の翌日の剖検日まで。

頻度 : 投与前(午前)および投与後(午前および午後)の 1 日 3 回以上。
ただし、剖検日は午前中に 1 回。

観察方法 : 個々の動物の生死、外観、行動等について観察した。異常が認められる場合は、その症状ならびに症状の持続期間を記録した。

2) 体重測定

例数 : 全例

測定日 : 投与開始日を投与 1 日と起算し、投与 1、2、5、7、10、14、その後は 7 日毎の投与前、投与終了日および剖検日に測定した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率：以下の式により算出した。

$$\begin{aligned} \text{体重増加量 (g)} &= \text{投与 42 日体重 (g)} - \text{投与 1 日体重 (g)} \\ \text{体重増加率 (\%)} &= \frac{\text{体重増加量 (g)}}{\text{投与 1 日体重 (g)}} \times 100 \end{aligned}$$

3) 摂餌量測定

例数 : 全例

測定日 : 交配期間および剖検日を除き、体重測定と同じ日に測定した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適量を測定してケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。
ただし、剖検前日は残量のみを測定した。

摂餌量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{摂餌量(g/day)} = \frac{\text{給与量(g)} - \text{残量(g)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

4) 剖検

- 例数 : 全例
- 検査時期 : 投与 42 日の翌日に実施した。
- 検査方法 : 体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70%エタノールに保存した。対の器官は左右とも保存した。

固定・保存する器官または組織 :

肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺含む）および肉眼的異常部位（正常組織との境界部を含む）。

5) 器官重量測定

- 例数・時期 : 剖検時に全例について実施した。
- 測定方法 : 以下の器官・組織について、電子式上皿天秤 (ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて測定および記録した。対の器官は左右併せて測定した。
- 検査器官 : 肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体
- 相対重量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \frac{\text{絶対重量(g)}}{\text{剖検日体重(g)}} \times 100$$

6) 病理組織学的検査

- 例数 : 全例について標本を作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。その結果、精巣および精巣上体に被験物質投与の影響と考えられる変化が認められたため、その他の投与群についても鏡検を行った。前立腺、精囊、凝固腺については被験物質投与の影響と考えられる変化が認められなかったため、その他の投与群については鏡検しなかった。また、剖検において高用量群の雄で肝臓の肥大が全例にみられたことに加え、中および高用量群の肝臓重量に有意な高値がみられたことから全例について肝臓の病理組織学的検査を行った。
- さらに、その他の剖検時の肉眼的異常部位についても鏡検した。
- 検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。また、動物番号 403 および 408 の肝臓についてオイル赤 O 染色標本を作製し鏡検した。

器官・組織名 : 左右の精巣(精子形成の Stage 分類を含む)、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、肝臓。剖検時に異常所見のみられた器官・組織 : 左後肢腫脹(動物番号 406)、回腸の憩室(動物番号 410)。

II. 雌動物について

1) 一般状態観察

例数 : 全例
 期間 : 投与開始日から剖検日まで
 頻度 : I 雄動物と同じ
 観察方法 : I 雄動物と同じ。なお、死亡した動物は発見後速やかに、衰弱の著しい動物はエーテル麻酔下で放血して安楽死させた後剖検した。

2) 体重測定

例数 : 全例
 測定日 : 投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日と起算し、以下の日に測定した。
 投与 1、2、5、7、10、14 日の投与前、
 妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日の投与前、
 哺育 0 および 1 日の投与前、ならびに哺育 4 日の剖検日
 ただし、分娩遅延例は妊娠 26 日(剖検日)、
 交尾不成立例については、投与 28、35、42、49 および 51 日の
 投与前ならびに投与 51 日の翌日の剖検日、
 交配期間中は投与液量算出のため、相手雄の測定日と同じ日に測定した。
 死亡例および安楽死例については、死亡発見時または安楽死させた日の体重も記録した。
 測定方法 : I 雄動物と同じ

体重増加量および体重増加率 : 以下の式により算出した。

交配前投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 14 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

妊娠期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{妊娠 20 日体重(g)} - \text{妊娠 0 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{妊娠 0 日体重(g)}} \times 100$$

哺育期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{哺育 4 日体重(g)} - \text{哺育 0 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{哺育 0 日体重(g)}} \times 100$$

3) 摂餌量測定

- 例数 : 全例
- 測定日 : 交配期間を除き、Ⅱ、2) 体重測定の測定日と同じ。ただし、妊娠 20 日は残量、哺育 0 日は給与量のみ。
- 測定方法 : Ⅰ 雄動物と同じ

4) 剖検

- 例数 : 全例
- 検査時期 : 哺育 4 日
- ただし、死亡例は発見後速やかに、衰弱例は安楽死させた日に、交尾不成立例は交配期間終了後 24 日(投与 51 日の翌日)に、妊娠 25 日まで分娩が認められない交尾成立例は妊娠 26 日の朝に、また異常出産例および哺育児が全て死亡した例は発見後速やかに実施した。
- 検査方法 : Ⅰ 雄動物と同様に剖検し、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。対の器官は左右とも保存した。

固定・保存する器官または組織 :

肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、子宮、乳腺および肉眼的異常部位(正常組織との境界部を含む)。

5) 器官重量測定

- 例数・時期 : 剖検時に全例について実施した。
- 哺育 4 日に剖検した母動物について統計学的方法を適用した。対の器官は左右併せて測定した。
- 測定方法 : Ⅰ 雄動物と同じ
- 検査器官 : 肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣
- 相対重量の算出 : Ⅰ 雄動物と同じ

6) 病理組織学的検査

- 例数 : 全例について標本を作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。その結果、卵巣には被験物質投与の影響と考えられる変化が認められなかったため、その他の投与群については鏡検しなかった。また、剖検において低および中用量群の肝臓重量に有意な高値がみられたことから、全例について肝臓の病理組織学的検査を行った。
- さらに、剖検時の肉眼的異常部位についても鏡検した。
- 検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。また、動物番号 451 および 452 の肝臓についてオイル赤 O 染色標本を、動物番号 452 の腺胃についてベルリン青染色

標本を作製し鏡検した。

器官・組織名 : 卵巣、肝臓。剖検時に異常所見のみられた器官・組織 : 脱毛 (動物番号 154 および 454)、回腸の憩室 (動物番号 359)、回腸の壁肥厚 (動物番号 458)、脾臓の萎縮、前胃および腺胃の粘膜黒色斑 (動物番号 452)。

III. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

1) 性周期検査

例数 : 雌の全例
 期間 : 投与開始日から交尾成立日まで。
 交尾不成立例については剖検日まで。
 方法 : ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期段階を判定した。
 判定 : 性周期の各段階(発情前期、発情期、発情後期および発情休止期)を4日から6日の間隔で繰り返すものを正常とし、発情期間隔を算出した。また、部分的に8日の発情期間隔が認められた動物が1例みられ(動物番号 458)、この動物の性周期は不規則と判定して発情期間隔を算出した。発情休止期が7日以上継続してみられるものは連続非発情とし、異常と判定した。なお、連続非発情については発情期間隔は計算しなかった。

2) 生殖能検査

例数 : 雄雌の全例
 時期 : 投与14日より最長14日間(交配開始日の翌日を交配1日とした)。
 なお、交配期間14日間に交尾が認められなかった雌について、最長7日間の追加交配期間を設定した。
 交配組合せ : 同一群の動物番号末尾が同一である動物を1対とした。追加交配については、同一群の既に交尾が確認されている雄と交配させた。
 方法 : 同試験群内の雄雌1対を交配開始日の夕刻より交尾が確認されるまで連続同居させた。
 交尾成立の確認方法 : 膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スミア標本中の精子により確認した。なお、いずれかが認められた日を妊娠0日とした。
 次式から群毎に交尾率を算出した。

$$\text{交尾率(Copulation index、\%)} = \frac{\text{交尾した雄雌対の数}}{\text{同居させた雄雌対の数}} \times 100$$

 受胎能 : 妊娠の確認を分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の計数により行った。

次式から群毎に受胎率を算出した。

$$\text{受胎率(Fertility index、\%)} = \frac{\text{受胎動物数}}{\text{交尾した雄雌対の数}} \times 100$$

3) 分娩および哺育状態観察

例数 : 受胎した雌の全例

分娩観察 : 交尾が確認された雌動物は全例自然分娩させた。

分娩状態を妊娠 21 日から 25 日の朝まで、毎日 3 回(9 : 00、13 : 00 および 17 : 00)観察した。

分娩終了の確認 : 9 : 00 に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのが観察された場合に分娩終了とし、その日を哺育 0 日(生後 0 日)とした。
1 匹以上の生存児を出産したものを正常出産とした。

出産児が全て死亡している場合(死産)、難産などの分娩異常がみられる場合および分娩終了の確認ができない場合は異常出産とした。

次式から群毎に出産率を算出した。

$$\text{出産率(Gestation index、\%)} = \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

出産児の観察 : 生後 0 日に正常に出産した腹毎に生存児数と死亡児数とを計数し、それらの合計を出産児数とした。

次式から腹毎に出生率を算出した。

$$\text{出生率(Live birth index、\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

出産児の性比の算出 : 生後 0 および 4 日に個々の児動物の性を肛門と生殖突起の間の長さで判定した。

死亡児も含めた生後 0 日の全出産児、死亡例を含めない生後 0 日の生存児ならびに生後 4 日の生存児を対象として以下を算出した。

$$\text{生後 0 日の全出産児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄出産児数}}{\text{雄出産児数} + \text{雌出産児数}}$$

$$\text{生後 0 日の生存児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

$$\text{生後 4 日の生存児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

妊娠期間の算出 : 妊娠 0 日から哺育 0 日までの期間の日数を計数した。

分娩率の算出 : 剖検時に各雌の子宮内の着床痕を肉眼的に計数した。

次式から腹毎に分娩率を算出した。

$$\text{分娩率(Delivery index、\%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

着床率の算出 : 剖検時に各雌の卵巣の妊娠黄体数を計数した。

次式から腹毎に着床率を算出した。

$$\text{着床率(Implantation index、\%)} = \frac{\text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

哺育4日の哺育率の算出：次式から群毎に算出した。

$$\text{哺育率(Nursing index、\%)} = \frac{\text{哺育4日に哺育児を持つ雌数}}{\text{生児出産雌数}} \times 100$$

4) 新生児の一般状態観察

- 例数 : 全例
 頻度 : 1回/日
 期間 : 生後0日から生後4日までとした。
 観察方法 : 生存または死亡の確認、一般状態および外表について観察した。
 なお、死亡例は剖検し、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

新生児生存率の算出 : 生後4日の新生児生存率を次式から算出した。

$$\text{新生児生存率(Viability index、\%)} = \frac{\text{生後4日の生存児数}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

5) 新生児の体重測定

- 例数・時期 : 生存児全例について、生後0、1および4日に実施した。
 測定方法 : 電子式皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて雄雌別に1腹まとめて測定し、0.1 gまで記録した。
 雄雌別に1腹を標本単位として平均体重を算出した。

6) 新生児の剖検

- 時期・例数 : 生後4日に全例について実施した。
 検査方法 : 体外表(口腔内を含む)を観察し、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常例については、Whole body を10%中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、器官の絶対重量および相対重量、精巣の精子形成、発情期間隔、妊娠黄体数、着床数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育4日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、Bartlettの検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合はKruskal-Wallisの検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合はDunnnettの検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis法の解析の結果、有意差がみられた場合はMann-WhitneyのU-検定法を用い対照群との比較を行った。なお、新生児の雄雌別体重は、1腹を標本単位とする。

病理組織学的検査のうち2段階以上のグレードが認められた所見については、群毎の傾向を Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

性周期の異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率、哺育4日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち1段階のグレードが認められた所見については、多試料カイ二乗検定を行い、その結果有意差が認められた場合には2試料カイ二乗検定で対照群との比較を行った。ただし、2試料カイ二乗検定に不適合の場合には Fisher の直接確率検定法を用いた。

対照群との比較検定については、有意水準は5%とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を Appendix 5 に示す。

なお、高用量群の雌では分娩の終了が確認された動物は3例、生存児を分娩した動物は2例であり、いずれの動物においても哺育1日までに全ての生存児が死亡したため、妊娠期間、分娩率、哺育期間の観察・測定・検査項目、器官重量および病理組織学的検査に関しては対照群との比較検定を実施しなかった。

成 績

I. 親動物について

1. 一般状態

一般状態観察の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示す。

雄：対照群、5 mg/kg 群、および 30 mg/kg 群では投与期間中に異常は認められなかった。

180 mg/kg 群では、投与7日に軟便が2例、投与35日から剖検日まで左後肢腫脹が1例、投与36日に流涎が1例に認められた。

雌：対照群では脱毛が妊娠および哺育期間で1例にみられた。

5 mg/kg および 30 mg/kg 群では投与期間中に異常は認められなかった。

180 mg/kg 群では、脱毛が交配前および交配期間に1例、妊娠期間に2例みられた。また、流涎が1例に妊娠期間中6日間、投与後に認められた。妊娠が確認された雌10例では分娩の前後の期間に種々の異常がみられた。死亡あるいは衰弱のため安楽死させたのは次の4例であった。動物番号451は妊娠20日に衰弱が認められ、妊娠21日の分娩開始前に死亡しているのが発見された。動物番号452は妊娠23日の分娩中に衰弱が認められ、翌日死亡しているのが発見された。動物番号458および461は妊娠25日の分娩中に衰弱が認められ、難産として安楽死させた。動物番号458では貧血様褪色もみられた。これらの動物では、剖検で子宮内に受胎産物が確認された(動物番号451 死亡胎児14、胎盤14；動物番号452 浸軟胎児7、胎盤7；動物番号458 浸軟胎児3、胎盤3；動物番号461 浸軟胎児5、胎盤7)。衰弱例以外の動物では、1例(動物番号454)で妊娠

25 日に分娩の終了が確認されたが、全ての出産児が死亡していたため、安楽死させた。また、3 例(動物番号 453、459、462)では分娩観察終了日まで分娩が認められなかったことから、妊娠 26 日に安楽死させ、剖検で子宮内に受胎産物が確認された(動物番号 453 浸軟胎児 1、胎盤 4；動物番号 459 浸軟胎児 2、胎盤 2；動物番号 462 胎盤遺残 1)。また、生存児を出産した 2 例では哺育期間の一般状態に異常は認められなかったが、哺育 0 および 1 日に全ての新生児が死亡したため、いずれも安楽死させた。このうち 1 例では、剖検で子宮内に受胎産物が確認された(動物番号 455 死亡胚 1、胎盤 2)。なお、交尾が成立しなかった 2 例(動物番号 456 および 460)では、剖検日までの間に異常はみられなかった。

2. 体重推移

体重測定の結果を Figure 1 および 2、Table 3～6、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-4 に示す。

雄：5 mg/kg 群では体重および体重増加量には対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、体重増加率に有意な高値が認められた。

30 mg/kg 群では投与 42 日の体重、体重増加量および体重増加率に有意な高値が認められた。

180 mg/kg 群では投与 5～14 日までの体重に有意な低値がみられた。投与 21 日以降の体重には有意な差はみられず、体重増加量および体重増加率にも有意な変化は認められなかった。

雌：5 mg/kg 群では、交配前期間、妊娠期間および哺育期間ともに体重、体重増加量および体重増加率のいずれにも有意な変化は認められなかった。

30 mg/kg 群では、交配前期間および妊娠期間の体重、体重増加量および体重増加率ならびに哺育期間の体重に有意な変化は認められなかった。哺育期間の体重増加量および体重増加率には有意な高値がみられた。

180 mg/kg 群では、交配前期間の投与 5～10 日までの体重に有意な低値がみられた。投与 14 日の体重、交配前期間の体重増加量および体重増加率には有意差は認められなかった。妊娠期間では、妊娠 5～20 日までの体重に有意な低値が継続的に認められ、妊娠期間の体重増加量および体重増加率にも有意な低値が認められた。

3. 摂餌量

摂餌量測定の結果を Figure 3 および 4、Table 7～10、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-4 に示す。

雄：5 mg/kg 群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

30 mg/kg 群では投与 7 日に有意な高値が認められた。

180 mg/kg 群では投与 2～7 日に有意な低値が認められた。

雌：5 および 30 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

180 mg/kg 群では、交配前期間の投与 5～10 日および妊娠期間の妊娠 5～10 日に有意な低値が認められた。

4. 剖検所見

剖検の成績を Table 11 および 12、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-2-4 に示す。

雄：対照群および 5 mg/kg 群では異常所見は認められなかった。

30 mg/kg 群では、肝臓の肥大が 2 例、精巣上体尾部または頭部の黄白色斑が 3 例に認められた。

180 mg/kg 群では、肝臓の肥大が全例に、回腸の憩室、精巣および精巣上体の萎縮、精巣上体尾部の黄白色腫瘍および後肢の腫脹が各 1 例、精巣上体尾部の黄白色斑が 2 例に認められた。

雌：対照群では、脱毛が 1 例に認められた。

5 mg/kg 群では異常所見は認められなかった。

30 mg/kg 群では、回腸の憩室が 1 例に認められた。

180 mg/kg 群では、交尾が成立し、かつ妊娠が確認された 10 例のうち妊娠 24 日に死亡しているのが発見された 1 例に、脾臓の萎縮ならびに前胃および腺胃の粘膜黒色斑が認められた。このほか、回腸の壁肥厚、脱毛が各 1 例に認められた。交尾が成立しなかった 2 例では異常所見は認められなかった。

5. 器官重量

器官重量測定の結果を Table 13～14、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-2-4 に示す。

雄：5 mg/kg 群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

30 mg/kg 群では、剖検時の体重に有意な高値、肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。

180 mg/kg 群では、肝臓、腎臓および副腎の絶対および相対重量に有意な高値、精巣上体の絶対重量に有意な低値がみられた。

雌：5 mg/kg 群では、肝臓の相対重量に有意な高値がみられた。

30 mg/kg 群では、肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。

6. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-4 に示す。

雄：対照群では、肝臓において小肉芽腫(軽度)が 2 例にみられた。前立腺では、炎症性細胞浸潤が 6 例(軽度 4 例、中等度 2 例)に認められた。精巣、精巣上体、精囊および凝固腺には異常所見はみられなかった。

5 mg/kg 群では、肝臓において小肉芽腫(軽度)が 2 例にみられた。精巣上体では、精子

肉芽腫(軽度)が1例に認められた。精巣には異常所見はみられなかった。

30 mg/kg 群では、肝臓において小葉中心性肝細胞肥大(軽度)が7例、小肉芽腫(軽度)が1例にみられた。精巣では、精子細胞の壊死(軽度)が1例、精細管の萎縮(軽度)が4例に、精巣上部では精子減少(軽度)が1例、管腔内細胞残屑(軽度)が4例、精子肉芽腫(軽度)が3例に認められた。

180 mg/kg 群では、肝臓において小葉中心性肝細胞肥大(中等度)が12例、小葉中心性脂肪化(軽度)が2例、小肉芽腫(軽度)が1例にみられた。精巣では、セルトリ細胞の空胞化が11例(軽度10例、中等度1例)、精子細胞の壊死(軽度)が11例、精子細胞の減少(軽度)が9例、多核巨細胞の出現(軽度)が3例、精細管の萎縮(重度)および間質の水腫(軽度)が1例に、精巣上部では精子減少が9例(軽度7例、中等度1例、重度1例)、管腔内細胞残屑が11例(軽度9例、中等度2例)、精子肉芽腫が3例(軽度2例、中等度1例)、間質の炎症性細胞浸潤(軽度)、間質の水腫(軽度)および精巣上部管上皮の萎縮(軽度)が1例にみられた。前立腺では、炎症性細胞浸潤(軽度)が1例にみられた。精囊および凝固腺には異常所見はみられなかった。

これらの異常所見のうち、30および180 mg/kg 群の肝臓における小葉中心性肝細胞肥大、180 mg/kg 群の精巣におけるセルトリ細胞の空胞化、精子細胞の壊死、精子細胞の減少、精巣上部における精子減少および管腔内細胞残屑の発生頻度の有意な増加またはグレードの増強が認められた。

剖検時の肉眼的異常所見については、180 mg/kg 群で回腸の憩室(軽度)が1例みられたほか、剖検で後肢の腫脹がみられた1例において後肢の仮骨形成(中等度)、骨髓内の破骨細胞増殖(軽度)、関節包内の肉芽形成(軽度)、皮下組織の炎症性細胞浸潤(中等度)および皮下組織の水腫(重度)が認められた。

雌：対照群では、肝臓および卵巣には異常所見はみられなかった。

5 mg/kg 群では、肝臓において限局性壊死(軽度)が1例にみられた。

30 mg/kg 群では、肝臓において小葉中心性肝細胞肥大(軽度)が5例、小肉芽腫(軽度)が1例にみられた。

180 mg/kg 群では、肝臓において小葉中心性肝細胞肥大が11例(軽度5例、中等度6例)、髓外造血(軽度)が2例、小葉周辺性脂肪化(軽度)が2例、限局性壊死(軽度)が1例にみられた。卵巣には異常所見はみられなかった。

統計検定を実施した5および30 mg/kg 群の異常所見では、30 mg/kg 群における肝臓の小葉中心性肝細胞肥大のグレードに有意な増強が認められた。

剖検時の肉眼的異常所見については、対照群で毛包の萎縮(軽度)が1例、30 mg/kg 群において回腸の憩室(軽度)が1例にみられた。180 mg/kg 群では回腸の粘膜固有層および粘膜下組織の炎症性細胞浸潤(中等度)が1例、毛包の萎縮(軽度)が1例にみられたほか、死亡例1例において前胃のびらん(軽度)、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤(軽度)、粘膜下

組織の水腫(中等度)、腺胃のびらん(軽度)および脾臓の白脾髄の萎縮(中等度)がみられた。

7. 精巣の精子形成

精巣の精子形成サイクルの成績を Table 17、INDIVIDUAL DATA 7-1~7-4 に示す。

5 mg/kg 群では、精細管単位あたりの Stage IX-XI のパキテン期精母細胞数が対照群と比較して有意な低値であったが、セルトリ細胞単位あたりでは変化はみられなかった。Stage IX-XI の他の項目、Stage I-VI、VII-VIII および XII-XIV では変化はみられなかった。

30 mg/kg 群では、精細管単位およびセルトリ細胞単位あたりの Stage VII-VIII のプレプロトテン期精母細胞数に有意な低値がみられたほか、精細管単位あたりの Stage I-VI のパキテン期精母細胞数、Stage IX-XI のレプトテン期精母細胞数およびパキテン期精母細胞数、Stage XII-XIV のザイゴテン期/パキテン期精母細胞数およびパキテン期/ディプロテン期精母細胞数に有意な低値がみられた。Stage I-VI、VII-VIII、IX-XI および XII-XIV のその他の項目には変化はみられなかった。

180 mg/kg 群では、精細管単位およびセルトリ細胞単位あたりの Stage I-VI のパキテン期精母細胞数および精子細胞数(round)、Stage VII-VIII のプレプロトテン期精母細胞数、パキテン期精母細胞数および精子細胞数(round)、Stage XII-XIV の精粗細胞数、ザイゴテン期/パキテン期精母細胞数およびパキテン期/ディプロテン期精母細胞数にそれぞれ有意な低値が認められた。また、精細管単位あたりでは、Stage VII-VIII の精祖細胞数、Stage IX-XI の精祖細胞数、レプトテン期精母細胞数およびパキテン期精母細胞数にそれぞれ有意な低値が認められた。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

1. 性周期

性周期検査の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 8-1~8-4 および 9-1~9-4 に示す。

5 および 30 mg/kg 群の各 1 例ならびに 180 mg/kg 群の 2 例に連続非発情がみられ、180 mg/kg 群の 1 例は部分的に 8 日の発情期間隔がみられ、性周期の不規則と判定した。性周期異常の発現率には各投与群とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。発情期間隔では 180 mg/kg 群において有意な延長がみられた。

2. 生殖能

生殖能検査の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4 に示す。

対照群、5 および 30 mg/kg 群では 12 例中全例に交尾成立および妊娠が確認された。

180 mg/kg 群では、交尾率には有意な差がなかったが、交配を実施した雌雄 12 組中 2 組が交尾不成立であり、これらの雌について既に交尾が確認された雄と追加交配を実施したが、いず

れも交尾は成立しなかった。交尾が成立した雌では全例に妊娠が確認され、受胎率には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

3. 分娩および哺育状態

分娩および哺育状態の成績を Table 18 および 19、INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4 および 10-1~10-4 に示す。

5 および 30 mg/kg 群では、黄体数、着床数、着床率、出産率、妊娠期間、分娩率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、出生率、性比、哺育 4 日の哺育率、生後 4 日の生存児数および新生児の生存率のいずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

180 mg/kg 群では、黄体数および着床数に対照群と比較して有意な低値が認められた。着床率には変化はみられなかった。分娩観察は観察開始時に生存していた 9 例について実施したが、このうち生存児を出産したのは 2 例のみであり、出産率には対照群と比較して有意な低値が認められた。なお、生存児を出産しなかった 7 例のうち 1 例は妊娠 24 日に難産のため死亡し、2 例は妊娠 25 日に難産のため安楽死させた。また、1 例では分娩終了が確認されたが死産であり、3 例では妊娠 25 日まで分娩が認められなかった。正常に分娩した 2 例では、妊娠期間は 23 日および 24 日であった。生存児を出産した 2 例における新生児は生後 1 日までに全て死亡した。

4. 新生児の一般状態

新生児の一般状態観察の成績を Table 20、INDIVIDUAL DATA 11-1~11-4 に示す。

生後 0 日から 4 日の間に死亡または消失した新生児は、対照群で雄 1 例、雌 1 例、5 mg/kg 群で雄 4 例、雌 1 例、30 mg/kg 群で雄 2 例、雌 4 例であった。180 mg/kg 群では生後 0 日から 1 日の間に全ての新生児が死亡し、異常出産による出産児も含めると死亡例数は雄 19 例、雌 11 例であった。

生後 0 日から 4 日の生存例では、対照群で雌 1 例に生後 0~1 日に尾先端の外傷および痂皮がみられた。この個体では、生後 2 日に尾が欠落した。5 および 30 mg/kg 群では異常は認められなかった。180 mg/kg 群では、生後 0 日の生存例全例である雄 4 例、雌 3 例に全身性浮腫が認められた。

5. 新生児の体重

新生児の体重測定の結果を Figure 5 Table 21、INDIVIDUAL DATA 12-1~12-4 に示す。

5 および 30 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 新生児の剖検所見

新生児の剖検の結果を Table 22、INDIVIDUAL DATA 13 および 14-1~14-4 に示す。

生後 0 日から 4 日の間の死亡例には、対照群、5 および 30 mg/kg 群では異常所見は認められ

なかった。180 mg/kg 群では全身性浮腫が雄 16 例、雌 11 例、腹水が雄 7 例、雌 4 例、胸水が雄 2 例にみられた。このほか、臍帯ヘルニアが雌 1 例、肺および心臓の褪色ならびに肝臓の灰緑色化および変形が雄 1 例にみられた。

生後 4 日の生存例では、対照群で肝臓の黄褐色化が雌 1 例、肝臓 5 葉の灰緑色斑および尾の欠落が雌 1 例、5 mg/kg 群で腎臓の小型および暗赤色化が雄 1 例、腎盂拡張が雌 1 例に認められた。30 mg/kg 群では異常所見は認められなかった。

考 察

3-シアノピリジンの 0(対照、注射用水)、5、30 および 180 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、雄に対しては交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間を含む計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育 3 日まで 1 日 1 回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

I. 親動物について

一般状態では、30 mg/kg 群まで被験物質投与に関連する異常所見はみられなかった。180 mg/kg 群では妊娠末期の雌動物で、妊娠 20 日から 25 日にかけて 4 例に衰弱が認められ、このうち 2 例が死亡し、2 例は予後不良のため安楽死させた。また、安楽死させた 2 例のうち 1 例では貧血様褪色がみられた。これらの症状は分娩観察開始前日から分娩中にみられており、被験物質投与との関連性が示唆された。また、流涎が雄雌各 1 例に、軟便が雄で 2 例にみられた。これらはいずれも対照群ではみられない所見であり、被験物質投与に関連した変化と考えられた。このほか、左後肢腫脹が雄 1 例にみられたが、病理組織学的検査の結果から骨折あるいは脱臼が原因であり、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。その他には被験物質投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

体重推移および摂餌量では、180 mg/kg 群において、雄で投与 5～14 日の体重および投与 2～7 日の摂餌量、雌で投与 5～10 日および妊娠 5～20 日の体重、妊娠期間の体重増加量、体重増加率、ならびに投与 5～10 日および妊娠 5～10 日の摂餌量に有意な低値が認められ、これらは被験物質投与に関連した変化と考えられた。なお、5 mg/kg 群の雄で体重増加率、30 mg/kg 群の雄で投与 42 日の体重、体重増加量、体重増加率および投与 7 日の摂餌量、雌で哺育期間の体重増加量および体重増加率に有意な高値が認められたが、これらは高値であることから被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

剖検所見では、肝臓の肥大が 30 mg/kg 群の雄で 2 例に、180 mg/kg 群の雄で全例にみられた。肝臓については、器官重量における 30 mg/kg 群の雄雌および 180 mg/kg 群の雄での絶対および

相対重量の有意な高値に加えて、病理組織学的検査において 30 および 180 mg/kg 群の雄雌で小葉中心性肝細胞肥大が高頻度でみられ、被験物質投与による影響と考えられた。加えて、180 mg/kg 群の雄では貧血の際にみられる所見である小葉中心性脂肪化が 2 例に、雌では髓外造血が 2 例にみられた。「ラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」⁴⁾では、180 mg/kg の用量で赤血球数の減少、赤脾髄のヘモジデリン沈着、脾臓の髓外造血等の赤血球の破壊亢進を示す結果が得られており、本試験では血液学的検査を実施していないが、同様の変化が起こっている可能性が示唆された。なお、5 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量に有意な高値がみられ、被験物質投与の影響である可能性が示唆されたが、病理組織学的検査ではこれに関連する所見はみられなかったことから、毒性学的意義はないものと判断された。このほかに、180 mg/kg 群の死亡した雌 1 例に脾臓の萎縮ならびに前胃および腺胃の粘膜黒色斑が認められ、病理組織学的検査では前胃のびらん、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤、粘膜下組織の水腫、腺胃のびらんおよび脾臓の白脾髄の萎縮がみられた。これらは消耗性の所見であることから被験物質投与による妊娠末期の全身状態の悪化に伴う二次的变化を反映していると考えられた。その他には被験物質投与に関連する変化と考えられる所見あるいは発生頻度の増加を示す所見はみられなかった。

器官重量測定では前述の肝臓のほか、180 mg/kg 群の雄で腎臓および副腎の絶対および相対重量に有意な高値がみられ、同様の変化が「ラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」⁴⁾においてもみられていることから被験物質投与に関連する変化と考えられた。また、180 mg/kg 群では精巣上体の絶対重量に有意な低値がみられた。なお、30 mg/kg 群の雄の剖検時の体重に有意な高値がみられたが、高値であることから被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

病理組織学的検査では、180 mg/kg 群で精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑が高頻度でみられており、これらの変化は被験物質投与による影響と考えられた。精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑は 30 mg/kg 群においてもそれぞれ 1 および 4 例みられており、180 mg/kg 群でもみられている変化であることからこれらも被験物質投与による可能性が示唆された。精巣では、180 mg/kg 群でセルトリ細胞の空胞化、精子細胞の壊死、精子細胞の減少の発生頻度の有意な増加またはグレードの増強がみられた。精巣の精子細胞の壊死は、30 mg/kg 群でも 1 例にみられた。精巣の精子形成サイクルの Stage 分類による検査において、30 mg/kg 群で精母細胞数の減少、180 mg/kg 群で精祖細胞数、精子細胞数および精母細胞数の減少が認められていることから精巣に対する被験物質投与の影響が示唆された。30 および 180 mg/kg 群の精巣上体にみられた精子減少および管腔内細胞残屑は、精巣における変化に伴うものと考えられた。なお、精巣の精子形成サイクルの検査では、5 mg/kg 群において精細管単位あたりの Stage IX-XI のパキテン期精母細胞数が有意な低値であったが、セルトリ細胞単位あたりでは変化はみられないことに加え、前後のステージに影響がみられないことから被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と考えられた。その他には被験物質投与に関連すると考えられる所見あるいは発生頻度の増加を示す所見はみられなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、180 mg/kg 群では雄に軟便、雄雌に流涎、

雌に貧血様褪色がみられたほか、雌で妊娠末期から分娩中にかけての衰弱および死亡が認められた。また、雄雌に体重増加抑制、摂餌量の低下、雄に肝臓の肥大、肝臓の絶対および相対重量の高値、雄雌に小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓の病理組織学的変化、雄に腎臓および副腎重量の高値、精巣上体重量の低値、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、精巣のセルトリ細胞の空胞化、精子細胞の壊死、精子細胞の減少ならびに精祖細胞数、精子細胞数および精母細胞数の減少がみられた。

30 mg/kg 群では、雄に肝臓の肥大、雄雌に肝臓の絶対および相対重量の高値、小葉中心性肝細胞肥大、雄に精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、精巣の精子細胞の壊死、精巣の精母細胞数の減少がみられた。

5 mg/kg 群では、雌に肝臓の相対重量の高値がみられた。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

親動物の生殖能、分娩および哺育状態では、30 mg/kg 群まで雌の性周期異常の発現率、発情期間隔、雄雌の交尾率、雌の受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、出生率、性比、哺育4日の哺育率、生後4日の生存児数および新生児の生存率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

180 mg/kg 群では発情期間隔の有意な延長、黄体数および着床数に有意な低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。また、交尾率には有意な差はみられなかったが、雌2例で追加交配においても交尾が成立しなかった。黄体数の低値については、被験物質投与に関連した排卵への影響が示唆された。着床数の低値については、着床率および受胎率には変化がみられなかったことから、黄体数の低値を反映したものと考えられた。分娩に関する項目では、出産率に有意な低値がみられており、分娩観察を実施した9例中7例で難産、死産および分娩観察期間中に分娩が確認されないなどの異常が認められた。こうした多様な分娩の異常はいずれも被験物質投与に関連した変化と考えられ、個体によりさまざまな転帰をとったものと推察された。妊娠期間については、正常に分娩した2例で妊娠期間が23および24日であったほか、安楽死させた2例は妊娠25日まで分娩終了が確認できないなど延長する傾向がみられた。

次世代の発生・発育については、5および30 mg/kg 群では新生児の一般状態において死亡が1～4匹みられたが、対照群と差がなく、被験物質投与に関連のない変化と考えられた。体重には変化はみられなかった。剖検所見では、5 mg/kg 群で腎臓の小型および暗赤色化、腎臓の腎盂拡張がみられたが、いずれも1例のみの出現であり、より高い用量ではみられていないことから被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

180 mg/kg 群では、生後0日の生存例全てに全身性浮腫がみられ、生後1日までに全てが死亡した。死産児あるいは出生直後に死亡した児を含めた死亡児の剖検では殆ど全てに全身性浮腫がみられ、一部には胸水または腹水が認められた。この変化は、分娩時間が延長したことにより出生児に循環障害が起こったものと推察された。このほか、生後0日の死亡児に臍帯ヘルニア、肺および心臓の褪色ならびに肝臓の灰緑色化および変形が認められたが、1例のみの出現であり、

被験物質投与と関連のない自然発生性の変化と考えられた。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、180 mg/kg 群で発情期間隔の延長、黄体数および着床数の減少、難産、死産等の分娩の異常、出産率の低下、胎児もしくは新生児の死亡の増加、出生児の全身性浮腫、胸水および腹水が認められた。

したがって、本試験条件下における 3-シアノピリジンの親動物における無影響量(NOEL)は雄では 5 mg/kg/day、雌では 5 mg/kg/day 未満、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも 30 mg/kg/day と判断した。

参考文献

- 1) 個別物質全項目表示. 神奈川県環境科学センター 環境情報部.
- 2) 化学物質等安全データシート. 東京化成工業株式会社.
- 3) 13398 の化学商品. 化学工業日報社.
- 4) 3-シアノピリジンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. (株)パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所. 1997 年.

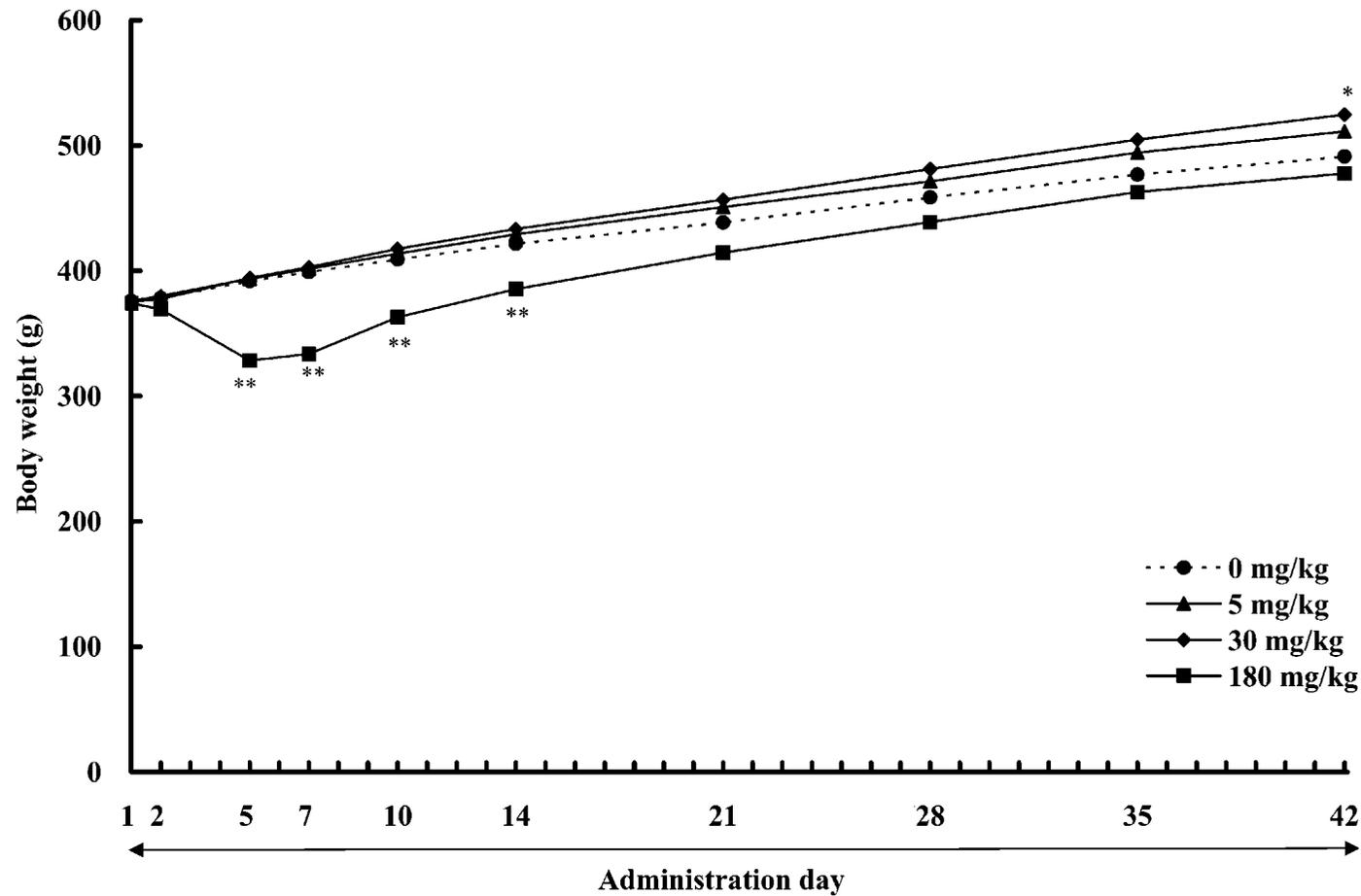


Figure 1 Body weight of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

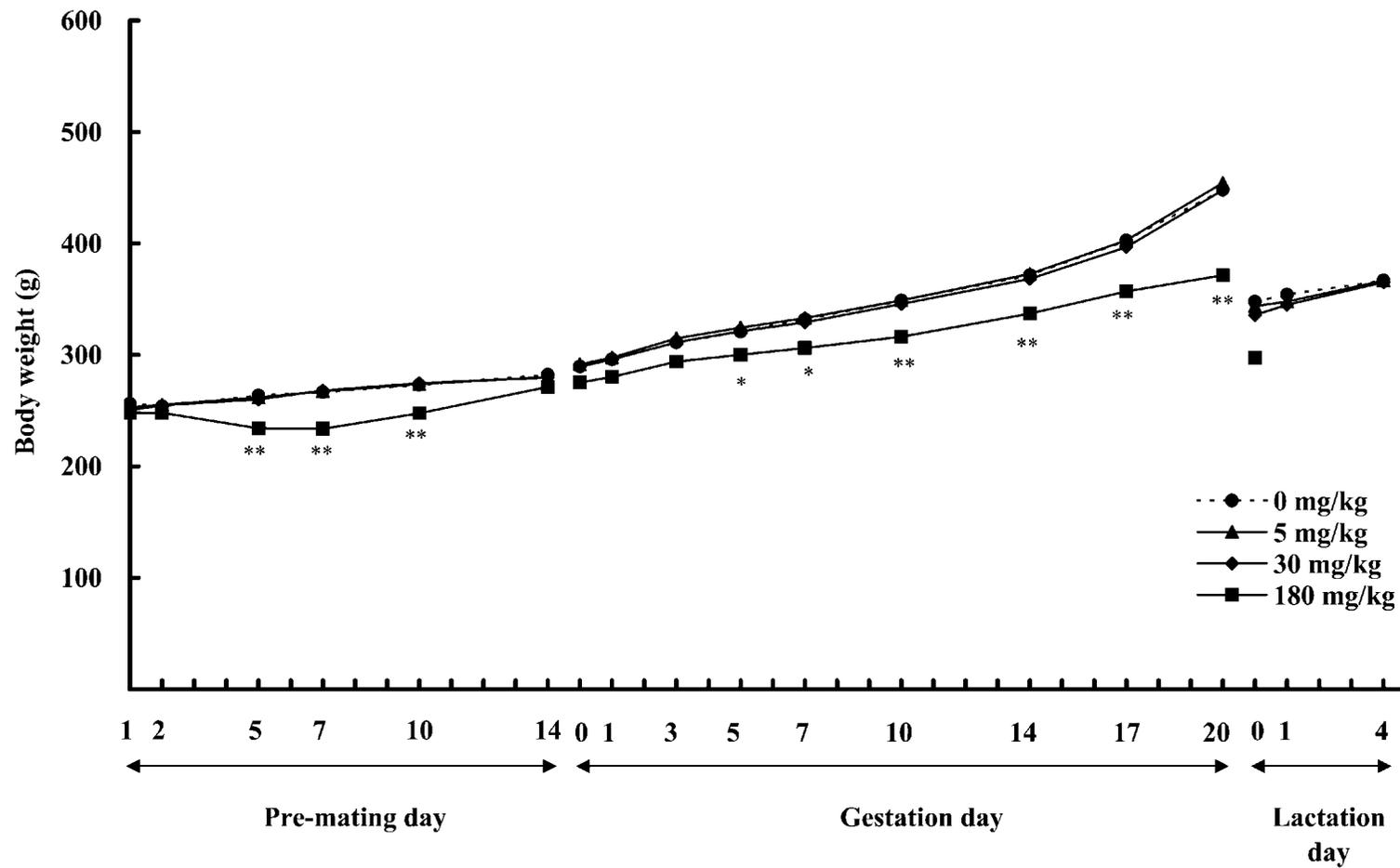


Figure 2 Body weight of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

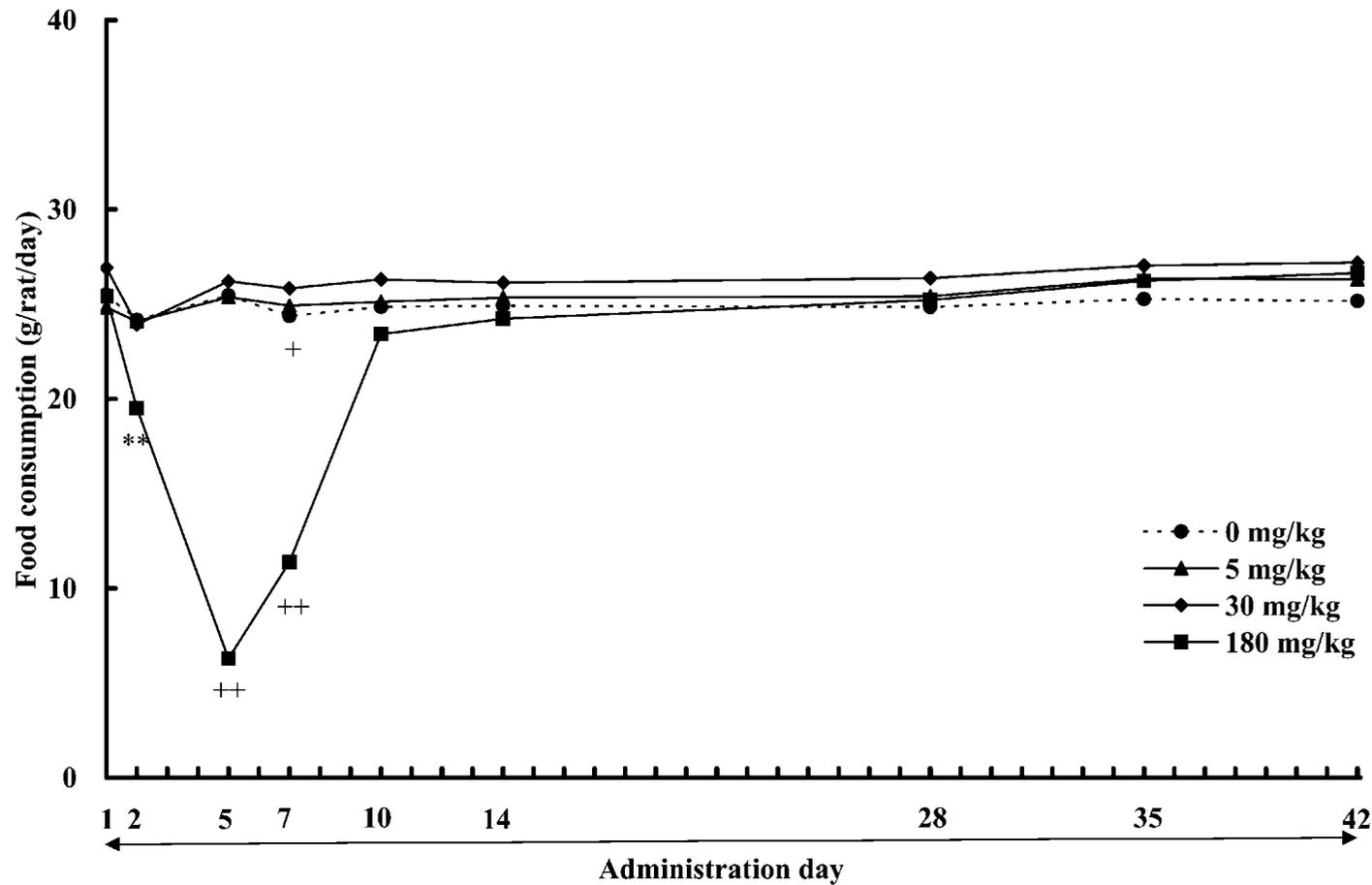


Figure 3 Food consumption of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

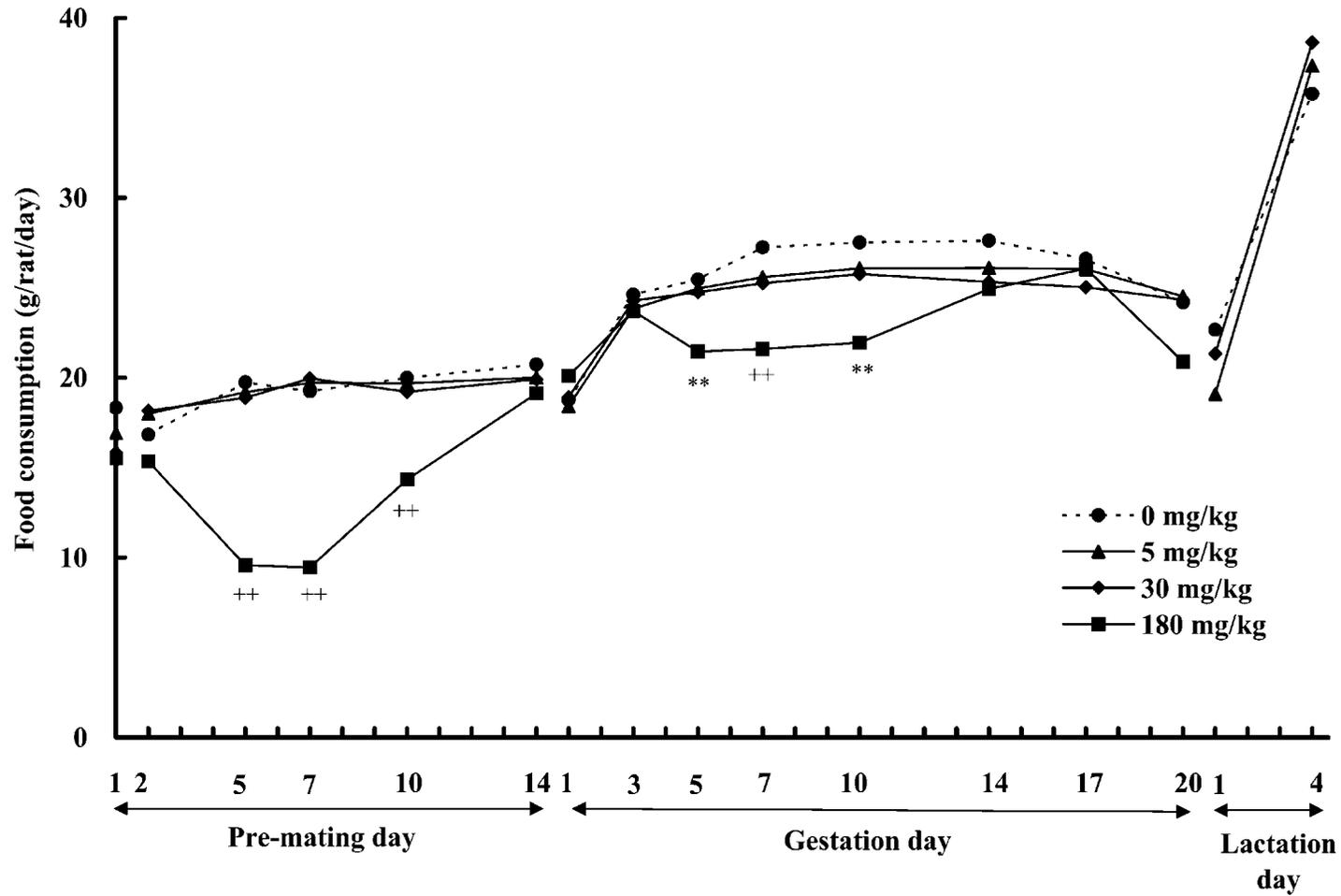


Figure 4 Food consumption of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

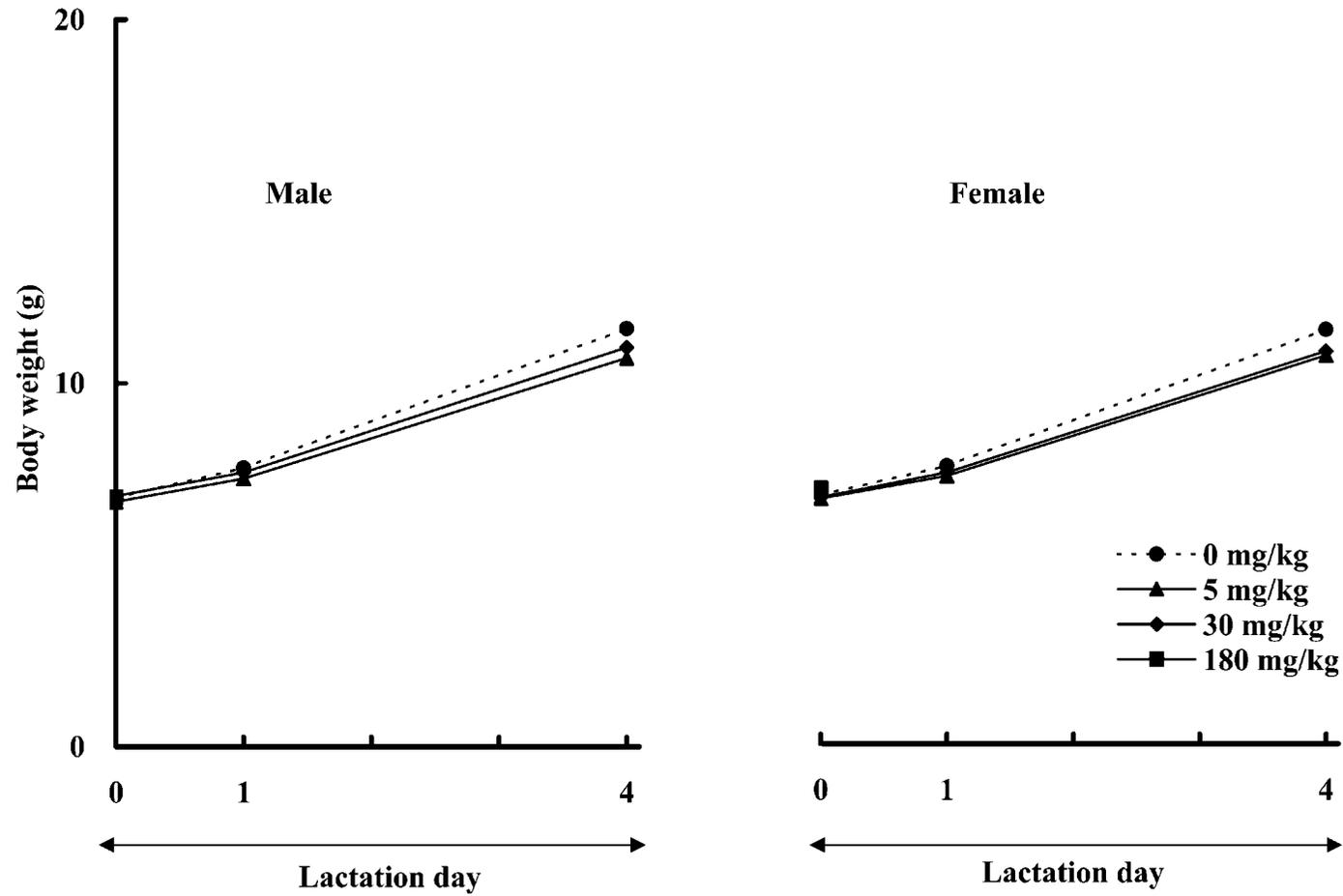


Figure 5 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222)

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Findings	Administration day						Autopsy day
		1-6	7	8-34	35	36	37-42	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12
5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12
30 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12
180 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	10	12	11	10	11	11
	Salivation	0	0	0	0	1	0	0
	Swelling of left hindlimb	0	0	0	1	1	1	1
	Soft feces	0	2	0	0	0	0	0

Values are the number of animals with findings.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Findings	Before gestation period	Gestation period	Lactation period ^a
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12
	No abnormal findings	12	11	11
	Alopecia	0	1	1
5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12
30 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12
180 mg/kg	Number of animals examined	12 ^b	10 ^c	2 ^d
	No abnormal findings	11	4	2
	Alopecia	1	2	0
	Salivation	0	1	0
	Pale skin	0	1	0
	Exhaustion	0	4	0
	Found dead	0	2	0

Values are the number of animals with findings.

a: Including autopsy day.

b: Two unsuccessfully mated females were euthanized on the next day of administration day 51.

c: Six animals were euthanized because of abnormal delivery.

d: Two animals were euthanized because of total litter loss.

Table 3 Body weight of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration day											Body weight gain Days 1-42	
		1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	(g)	(%)	
0 mg/kg	12	Mean	375.8	378.3	391.9	399.0	409.2	421.5	438.6	458.6	476.8	491.2	115.3	30.653
		S.D.	18.4	17.4	20.4	22.3	24.4	26.4	23.6	27.4	29.8	32.2	19.4	4.808
5 mg/kg	12	Mean	375.9	379.9	393.7	401.6	413.7	429.2	450.9	471.4	494.3	511.2	135.3	35.896 +
		S.D.	15.4	16.4	19.4	20.7	22.0	24.8	25.7	29.8	32.2	33.8	22.2	5.136
30 mg/kg	12	Mean	375.2	377.6	394.3	402.9	417.5	433.3	456.8	481.2	504.8	524.7 *	149.5 **	39.874 ++
		S.D.	15.2	14.1	15.5	16.7	17.3	19.8	20.4	23.8	27.6	26.8	19.2	5.020
180 mg/kg	12	Mean	374.3	369.2	328.3 **	333.6 **	362.9 **	385.4 **	414.5	438.8	462.8	477.7	103.4	27.705
		S.D.	13.8	11.0	14.4	18.9	14.3	11.7	29.5	26.1	33.3	37.3	36.2	9.710

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on administration day 1) x 100.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 4 Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration day							Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	Days 1-14		
								(g)	(%)	
0 mg/kg	12	Mean	256.3	254.0	263.6	266.5	273.2	282.3	25.9	10.131
		S.D.	12.4	11.9	12.6	16.1	16.7	15.8	10.0	3.912
5 mg/kg	12	Mean	252.8	255.3	261.9	267.3	273.8	280.1	27.3	10.864
		S.D.	12.5	12.7	14.3	13.4	15.9	15.9	11.3	4.722
30 mg/kg	12	Mean	250.5	254.8	260.1	268.0	274.6	279.6	29.1	11.574
		S.D.	10.8	11.7	13.4	14.4	15.8	16.1	8.1	3.048
180 mg/kg	12	Mean	248.2	248.0	234.1 **	233.7 **	247.6 **	271.3	23.1	9.494
		S.D.	16.0	14.7	18.6	25.5	21.6	15.7	14.2	5.926

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on administration day 1) x 100.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 5 Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Body weight (g) on gestation day									Body weight gain Days 0-20	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	(g)	(%)
0 mg/kg	12	Mean	289.7	296.2	311.3	320.9	331.8	348.9	371.6	402.7	448.3	158.6	55.052
		S.D.	18.2	17.4	17.9	18.0	20.0	19.4	21.3	21.2	24.4	21.8	8.614
5 mg/kg	12	Mean	291.5	297.6	314.8	324.5	333.1	348.9	372.7	402.8	454.3	162.8	56.032
		S.D.	18.6	16.7	18.7	19.6	20.6	21.2	23.9	26.1	30.4	23.0	7.999
30 mg/kg	12	Mean	289.3	295.9	311.3	321.3	329.1	345.7	368.2	396.7	447.9	158.6	54.903
		S.D.	18.9	19.3	19.7	19.9	19.7	22.2	24.0	24.2	29.1	17.0	5.716
180 mg/kg	10	Mean	275.1	280.3	293.9	300.2 *	306.2 *	316.2 **	337.0 **	357.0 **	371.4 **	96.3 **	35.135 **
		S.D.	18.1	21.0	21.8	21.5	20.6	19.3	25.2	23.8	34.1	29.3	10.832

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on gestation day 0) x 100.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 6 Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Body weight (g) on lactation day			Body weight gain	
			0	1	4	Days 0-4	
						(g)	(%)
0 mg/kg	12	Mean	347.8	354.1	366.8	19.1	5.668
		S.D.	26.3	25.8	21.6	12.5	3.942
5 mg/kg	12	Mean	343.8	347.8	366.7	22.8	6.724
		S.D.	29.6	30.0	28.2	6.1	2.012
30 mg/kg	12	Mean	335.8	345.0	365.2	29.4 *	8.950 *
		S.D.	27.9	28.9	22.7	7.6	2.859
180 mg/kg	2	Mean	297.5	#	#	#	#
		S.D.	7.8	#	#	#	#

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on lactation day 0) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Values in the 180 mg/kg group are excluded from statistical evaluation because of insufficient sample numbers.

#: Blank.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 7 Food consumption of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day) on administration day								
			1	2	5	7	10	14	28	35	42
0 mg/kg	12	Mean	25.50	24.17	25.46	24.38	24.86	24.92	24.84	25.28	25.17
		S.D.	2.81	2.12	2.20	1.67	2.38	2.11	1.77	1.99	2.04
5 mg/kg	12	Mean	24.83	24.08	25.37	24.92	25.13	25.33	25.41	26.34	26.31
		S.D.	2.37	2.15	2.53	2.31	1.89	1.78	2.31	2.36	2.25
30 mg/kg	12	Mean	26.92	23.92	26.20	25.83 +	26.30	26.13	26.37	27.03	27.20
		S.D.	2.50	2.39	1.92	1.61	1.86	1.79	1.83	2.39	1.83
180 mg/kg	12	Mean	25.42	19.50 **	6.28 ++	11.38 ++	23.41	24.23	25.21	26.23	26.64
		S.D.	2.35	3.26	5.03	7.09	5.78	2.33	1.71	3.34	3.34

Values in parentheses are the number of animals examined.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 8 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day) on administration day					
			1	2	5	7	10	14
0 mg/kg	12	Mean	18.33	16.83	19.75	19.25	19.99	20.73
		S.D.	2.74	2.76	2.12	2.50	2.11	1.68
5 mg/kg	12	Mean	16.92	18.00	19.20	19.71	19.68	20.01
		S.D.	3.34	2.86	1.61	1.88	1.96	1.05
30 mg/kg	12	Mean	15.83	18.17	18.88	19.96	19.22	19.91
		S.D.	2.92	2.12	1.18	1.75	1.33	1.11
180 mg/kg	12	Mean	15.50	15.33	9.58 ++	9.46 ++	14.33 ++	19.12
		S.D.	4.40	2.39	5.03	6.99	4.95	4.41

++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 9 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day) on gestation day								
		1	3	5	7	10	14	17	20	
0 mg/kg	12	Mean	18.75	24.63	25.46	27.25	27.53	27.63	26.61	24.19
		S.D.	1.71	1.88	2.35	2.94	3.13	2.88	2.38	1.68
5 mg/kg	12	Mean	18.42	23.83	24.96	25.58	26.08	26.11	26.03	24.53
		S.D.	2.71	2.44	2.72	2.70	3.16	3.08	2.45	2.88
30 mg/kg	12	Mean	18.92	24.29	24.75	25.25	25.76	25.33	25.03	24.33
		S.D.	2.47	2.10	2.07	1.70	2.40	2.06	2.39	2.03
180 mg/kg	10	Mean	20.10	23.70	21.45 **	21.60 ++	21.94 **	24.93	26.06	20.90
		S.D.	5.59	3.92	2.85	4.40	2.08	3.55	3.62	5.19

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 10 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day) on lactation day	
			1	4
0 mg/kg	12	Mean	22.67	35.78
		S.D.	4.19	5.92
5 mg/kg	12	Mean	19.08	37.34
		S.D.	4.06	3.16
30 mg/kg	12	Mean	21.33	38.64
		S.D.	6.96	2.82
180 mg/kg	0	Mean	#	#
		S.D.	#	#

#: Blank.

Table 11 Gross findings of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Item	Group	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of dead animals		0	0	0	0
No abnormal findings		-	-	-	-
Number of surviving animals		12	12	12	12
No abnormal findings		12	12	8	0
Organ: Findings					
Liver: Hypertrophy		0	0	2	12
Ileum: Diverticulum		0	0	0	1
Testis: Atrophy		0	0	0	1
Epididymis: Atrophy		0	0	0	1
Yellowish white patch		0	0	3	2
Yellowish white mass		0	0	0	1
Hindlimb: Swelling		0	0	0	1

Values are the number of animals with findings.

-: Blank.

Table 12 Gross findings of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Item	Group	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of pregnant animals		12	12	12	10
Number of dead or euthanized animals during the study		0	0	0	10
No abnormal findings		-	-	-	7
Organ: Findings					
Spleen: Atrophy		-	-	-	1
Forestomach: Black patch, mucosa		-	-	-	1
Glandular stomach: Black patch, mucosa		-	-	-	1
Ileum: Thickening, wall		-	-	-	1
Skin: Alopecia		-	-	-	1
Number of surviving animals at lactation day 4		12	12	12	0
No abnormal findings		11	12	11	-
Organ: Findings					
Ileum: Diverticulum		0	0	1	-
Skin: Alopecia		1	0	0	-
Number of non-pregnant animals		0	0	0	2
No abnormal findings		-	-	-	2

Values are the number of animals with findings.

-: Blank.

Table 13 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Adrenal		Testis		Epididymis	
				g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
0 mg/kg	12	Mean	493.9	15.987	3.240	3.297	0.670	0.812	0.164	57.8	11.765	3.338	0.678	1.353	0.275
		S.D.	32.8	1.453	0.248	0.240	0.049	0.115	0.018	7.7	1.800	0.183	0.062	0.087	0.024
5 mg/kg	12	Mean	514.8	16.822	3.272	3.206	0.625	0.840	0.163	57.3	11.162	3.338	0.650	1.388	0.269
		S.D.	32.4	1.354	0.223	0.240	0.043	0.154	0.026	8.5	1.750	0.243	0.060	0.089	0.025
30 mg/kg	12	Mean	527.7 *	19.979 **	3.781 **	3.563	0.673	0.843	0.159	57.9	10.951	3.240	0.615	1.323	0.250
		S.D.	26.7	1.941	0.216	0.433	0.059	0.148	0.024	9.7	1.577	0.253	0.041	0.132	0.020
180 mg/kg	12	Mean	481.3	24.007 **	5.002 **	3.940 **	0.821 **	0.743	0.153	74.5 **	15.583 **	3.068	0.642	1.228 +	0.256
		S.D.	35.8	1.599	0.327	0.302	0.045	0.097	0.021	13.1	3.145	0.387	0.088	0.205	0.037

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 14 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Adrenal		Ovary	
				g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	12	Mean	366.8	13.374	3.650	2.118	0.578	0.787	0.215	81.3	22.202	118.0	32.183
		S.D.	21.6	1.001	0.243	0.243	0.058	0.195	0.049	10.3	3.007	9.3	1.951
5 mg/kg	12	Mean	366.7	14.195	3.872 *	2.223	0.608	0.854	0.234	78.8	21.578	121.0	33.117
		S.D.	28.2	1.369	0.200	0.134	0.043	0.213	0.061	6.4	2.276	8.7	2.853
30 mg/kg	12	Mean	365.2	15.220 **	4.178 **	2.203	0.603	0.857	0.235	77.3	21.177	121.1	33.185
		S.D.	22.7	0.953	0.253	0.158	0.047	0.088	0.026	8.0	2.095	15.0	3.857
180 mg/kg	0	Mean	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
		S.D.	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

#: Blank.

Table15 Histopathological findings of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Item		0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Organ: Findings	Grade				
Ileum: Diverticulum	+	-	-	-	1 (1)
Liver: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	[7] ^{\$}	[0] ^{\$\$}
	++	0	0		
Fatty change, centrilobular	+	0	0	0	2
Microgranuloma	+	2	2	1	1
Testis: Vacuolation, Sertoli cell	+	0	0	0	[10] ^{\$\$}
	++	0	0	0	
Necrosis, spermatid	+	0	0	1	11 **
Decrease, spermatid	+	0	0	0	9 **
Appearance, multinucleated giant cell	+	0	0	0	3
Atrophy, seminiferous tubule	+	0	0	4	0
	+++	0	0	0	1
Edema, interstitium	+	0	0	0	1
Epididymis: Decrease, spermatozoa	+	0	0	1	[7] ^{\$\$}
	++	0	0	0	
	+++	0	0	0	
Cell debris, lumen	+	0	0	4	[9] ^{\$\$}
	++	0	0	0	
Spermatic granuloma	+	0	1	3	2
	++	0	0	0	1
Cellular infiltration, inflammatory cell, interstitium	+	0	0	0	1
Edema, interstitium	+	0	0	0	1
Atrophy, epithelium, ductus epididymis	+	0	0	0	1
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	4	-	-	1
	++	2	-	-	0
Hind limb: Callus formation	++	-	-	-	1 (1)
Proliferation, osteoclast, bone marrow	+	-	-	-	1 (1)
Granulation, articular capsule	+	-	-	-	1 (1)
Cellular infiltration, inflammatory cell, subcutis	++	-	-	-	1 (1)
Edema, subcutis	+++	-	-	-	1 (1)

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Blank.

Grade: +, slight change; ++, moderate change; +++, severe change.

^{\$}: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

^{\$\$}: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Fisher's exact probability test).

Table16 Histopathological findings of female rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Item		0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Organ: Findings	Grade				
Forestomach: Erosion	+	-	-	-	1 (1)
Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	+	-	-	-	1 (1)
Edema, submucosa	++	-	-	-	1 (1)
Glandular stomach: Erosion	+	-	-	-	1 (1)
Ileum: Diverticulum	+	-	-	1 (1)	0 (1)
Cellular infiltration, inflammatory cell, lamina propria and submucosa	++	-	-	0 (1)	1 (1)
Liver: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	[5]*	5
	++	0	0		[0]
Extramedullary hematopoiesis	+	0	0	0	2
Fatty change, periportal	+	0	0	0	2
Necrosis, focal	+	0	1	0	1
Microgranuloma	+	0	0	1	0
Spleen: Atrophy white pulp	++	-	-	-	1 (1)
Skin: Atrophy, hair follicle	+	1 (1)	-	-	1 (1)

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Values in the 180 mg/kg group are excluded from statistical evaluation because no animal survived at terminal euthanasia.

-: Blank.

Grade: +, slight change; ++, moderate change.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Fisher's exact probability test).

Table 17 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of animals		Stage I- VI							
			Number of sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids		
				/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	12	Mean	22.50	19.60	0.874	53.58	2.393	137.97	6.151	
		S.D.	1.55	3.04	0.139	3.80	0.248	8.80	0.493	
5 mg/kg	12	Mean	22.15	19.27	0.874	50.85	2.299	139.43	6.309	
		S.D.	1.69	4.04	0.200	4.72	0.183	8.74	0.352	
30 mg/kg	12	Mean	22.25	18.43	0.838	49.05 *	2.214	131.97	5.958	
		S.D.	1.80	4.17	0.214	3.39	0.191	11.71	0.614	
180 mg/kg	12	Mean	21.47	16.30	0.773	45.20 **	2.113 **	110.15 **	5.173 ++	
		S.D.	1.83	4.26	0.253	3.16	0.176	13.83	0.840	

Group	Number of animals		Stage VII-VIII								
			Number of sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of preleptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids	
				/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST
0 mg/kg	12	Mean	21.27	1.98	0.092	43.28	2.041	59.67	2.818	130.35	6.143
		S.D.	1.33	0.35	0.016	4.24	0.209	4.86	0.317	8.65	0.454
5 mg/kg	12	Mean	21.30	1.78	0.083	42.60	2.007	59.33	2.794	134.85	6.344
		S.D.	1.61	0.45	0.021	4.59	0.222	5.30	0.256	9.50	0.408
30 mg/kg	12	Mean	21.17	1.92	0.091	38.45 *	1.819 *	56.32	2.666	124.28	5.880
		S.D.	1.43	0.56	0.028	4.43	0.210	4.42	0.206	12.19	0.549
180 mg/kg	12	Mean	21.37	1.42 *	0.067	35.68 **	1.668 **	49.50 **	2.330 **	99.42 **	4.693 **
		S.D.	1.87	0.72	0.037	5.64	0.213	4.69	0.265	11.78	0.742

ST: Seminiferous tubule.

SC: Sertoli cell per seminiferous tubule.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 17 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222) (continued)

Group	Number of animals		Stage IX-XI						
			Number of sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of leptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes	
				/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST
0 mg/kg	12	Mean	23.47	3.98	0.172	50.68	2.173	65.13	2.793
		S.D.	1.80	1.10	0.050	3.82	0.235	2.63	0.254
5 mg/kg	12	Mean	22.18	4.57	0.207	51.85	2.342	61.42 +	2.777
		S.D.	1.49	1.66	0.073	5.32	0.239	4.43	0.234
30 mg/kg	12	Mean	22.77	3.75	0.166	44.95 *	1.987	59.32 +	2.613
		S.D.	2.47	0.76	0.032	4.31	0.202	7.33	0.252
180 mg/kg	12	Mean	21.55	2.98 +	0.140	42.93 **	1.994	55.62 ++	2.587
		S.D.	1.88	0.80	0.036	6.21	0.251	7.08	0.310

Group	Number of animals		Stage XII-XIV						
			Number of sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of spermatocytes 1		Number of spermatocytes 2	
				/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST
0 mg/kg	12	Mean	22.97	4.62	0.202	55.78	2.432	68.90	3.006
		S.D.	1.20	1.04	0.046	3.95	0.151	3.74	0.197
5 mg/kg	12	Mean	23.05	4.33	0.188	53.40	2.314	69.47	3.015
		S.D.	1.13	1.22	0.052	4.55	0.138	4.71	0.172
30 mg/kg	12	Mean	21.83	3.90	0.180	50.28 *	2.309	64.03 +	2.940
		S.D.	1.87	0.92	0.042	4.56	0.181	4.51	0.162
180 mg/kg	12	Mean	22.72	3.15 **	0.141 **	46.10 **	2.032 **	59.90 ++	2.641 **
		S.D.	2.04	1.02	0.047	5.76	0.213	8.57	0.332

ST: Seminiferous tubule.

SC: Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene or pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene or diplotene spermatocytes.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 18 Reproduction performance of parental rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Estrous cycle Abnormality Incidence (%)	Length (days) ^a	Copulation index		Fertility index Incidence (%)	Gestation index Incidence (%)	Gestation length (days) ^a	Nursing index Incidence (%)
			Male Incidence (%)	Female Incidence (%)				
0 mg/kg	0/12 (0.0)	4.03 0.09	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	22.3 0.5	12/12 (100.0)
5 mg/kg	1/12 (8.3)	4.00 0.00	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	22.1 0.3	12/12 (100.0)
30 mg/kg	1/12 (8.3)	4.09 0.22	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	22.4 0.5	12/12 (100.0)
180 mg/kg	3/12 (25.0)	5.17++ 0.48	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)	10/10 (100.0)	2/9** (22.2)	{ 23.5 0.7 }	{ 0/2 (0.0) }

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Values in curly brackets are excluded from statistical evaluation because of insufficient sample numbers.

a: Values are means and S.D.

++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Fisher's exact probability test).

Table 19 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 3-cyanopyridine in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08222)

Group	Number of pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Lactation day 0						Lactation day 4				
							Number of pups delivered					Sex ratio		Live birth index (%)	Number of live pups	Sex ratio All pups	Viability index (%)
							Total	Male	Female	Alive	Dead	All pups	Live pups				
0 mg/kg	12	Mean	16.2	15.3	93.638	91.077	13.9	7.0	6.9	13.8	0.2	0.495	0.494	98.838	13.8	0.494	100.000
		S.D.	2.0	3.6	16.771	6.005	3.4	2.3	1.9	3.4	0.4	0.095	0.098	2.730	3.4	0.098	0.000
5 mg/kg	12	Mean	16.2	16.0	98.849	94.204	15.1	6.8	8.3	14.7	0.4	0.449	0.438	97.112	14.7	0.438	100.000
		S.D.	2.0	2.2	2.690	7.869	2.5	2.0	2.4	2.6	0.7	0.115	0.119	4.434	2.6	0.119	0.000
30 mg/kg	12	Mean	15.7	15.6	99.167	95.521	14.9	7.8	7.2	14.6	0.3	0.519	0.521	97.848	14.4	0.524	98.981
		S.D.	2.0	2.3	2.887	5.134	2.4	3.1	3.0	2.4	0.7	0.177	0.174	4.266	2.3	0.179	2.392
180 mg/kg	10	Mean	11.9 **	11.4 *	93.417	57.413	7.7	5.0	2.7	3.3	4.3	0.757	0.720	60.607	0.0	#	0.000
		S.D.	3.8	4.0	11.708	37.770	5.8	4.0	3.1	4.9	5.9	0.280	0.396	53.268	0.0	#	0.000

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) or (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

Viability index on lactation day 4 = (number of live pups on lactation day 4 / number of live pups on lactation day 0) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Values in curly brackets are excluded from statistical evaluation because of insufficient sample numbers.

#: Blank.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 20 General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222)

Group	Findings	Male					Female				
		Day of lactation					Day of lactation				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of pups examined	84	83	83	83	83	83	82	82	82	82
	No abnormal findings	83	83	83	83	83	81	81	81	81	80
	Milk-band negative	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Trauma or scab on tip of tail/loss of tail	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Death	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
5 mg/kg	Number of pups examined	81	77	77	77	77	100	99	99	99	99
	No abnormal findings	77	77	77	77	77	99	99	99	99	99
	Death	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0
30 mg/kg	Number of pups examined	93	92	92	92	92	86	83	82	82	82
	No abnormal findings	92	92	92	91	91	82	82	82	82	81
	Milk-band negative	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	Death or missing	1	0	0	0	1	3	1	0	0	0
180 mg/kg	Number of pups examined	19	4	0	-	-	11	3	0	-	-
	No abnormal findings	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-
	Milk-band negative	4	0	-	-	-	3	0	-	-	-
	Generalized edema	4	0	-	-	-	3	0	-	-	-
	Death	15 ^{a,b}	4	-	-	-	8 ^c	3	-	-	-

Values are the number of pups with findings.

a: Including one pup that was not distinguished its sex because of maternal cannibalism.

b: Including 13 pups from dams that showed abnormal delivery.

c: Including 5 pups from dams that showed abnormal delivery.

-: Blank.

Table 21 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222)

Group	Number of animals		Male			Female		
			Body weight (g) on lactation day			Body weight (g) on lactation day		
			0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	12	Mean	6.84	7.67	11.50	6.53	7.29	10.87
		S.D.	0.34	0.52	1.29	0.37	0.52	1.36
5 mg/kg	12	Mean	6.73	7.38	10.69	6.43	7.03	10.19
		S.D.	0.49	0.66	1.06	0.51	0.65	0.97
30 mg/kg	12	Mean	6.89	7.54	10.98	6.47	7.12	10.30
		S.D.	0.68	0.90	1.47	0.71	0.86	1.36
180 mg/kg	2	Mean	6.85	#	#	6.70	#	#
		S.D.	0.21	#	#	#	#	#

Values in parentheses are the number of animals examined.

Values in the 180 mg/kg group are excluded from statistical evaluation because of insufficient sample numbers.

#: Blank.

Table 22 Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats (SR08222)

Item	Group	Male				Female			
		0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg
Findings of dead pups during lactation days 0-4									
Number of pups examined	1	4	2	19 ^{a,b}	1	1	3	11 ^c	
No abnormal findings	1	4	2	3	1	1	3	0	
Organ: Findings									
External: Generalized edema	0	0	0	16	0	0	0	11	
Omphalocele	0	0	0	0	0	0	0	1	
Thoracic cavity: Hydrothorax	0	0	0	2	0	0	0	0	
Lung: Pale discoloration	0	0	0	1	0	0	0	0	
Heart: Pale discoloration	0	0	0	1	0	0	0	0	
Abdominal cavity: Ascites	0	0	0	7	0	0	0	4	
Liver: Grayish green discoloration	0	0	0	1	0	0	0	0	
Deformity	0	0	0	1	0	0	0	0	
Findings of pups euthanized on lactation day 4									
Number of pups examined	83	77	91	0	82	99	82	0	
No abnormal findings	83	76	91	-	80	98	82	-	
Organ: Findings									
Liver: Yellowish brown discoloration	0	0	0	-	1	0	0	-	
Greyish green patch, lateral left lobe	0	0	0	-	1	0	0	-	
Kidney: Dilatation, renal pelvis	0	0	0	-	0	1	0	-	
Small	0	1	0	-	0	0	0	-	
Dark red discoloration	0	1	0	-	0	0	0	-	
Tail: Lost	0	0	0	-	1	0	0	-	

Values are the number of pups with findings.

a: Including one pup that was not distinguished its sex because of maternal cannibalism.

b: Including 13 pups from dams that showed abnormal delivery.

c: Including 5 pups from dams that showed abnormal delivery.

-: Blank.