
硝酸カドミウム・四水和物のラットを用いる単回経口投与毒性試験

最 終 報 告 書

作成日 2001年5月15日

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

目次

要約	8
緒言	9
方法	
1. 被験物質および媒体	9
2. 投与検体および濃度確認	9
3. 使用動物および飼育条件	10
4. 投与経路, 投与方法, 群構成および投与量	11
5. 観察および検査項目	12
6. 統計学的方法	12
結果および考察	
1. 死亡状況および一般状態	13
2. 体重	13
3. 生存例の剖検	13
4. 死亡例の剖検	14
5. 生存例の病理組織学検査	14
6. 死亡例の病理組織学検査	14
文献	14

Table, Fig.の目次

Table 1	Mortality and LD ₅₀ value of rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	17
Table 2	General signs of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	18
Table 3	General signs of female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	19
Table 4	Body weights of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	20
Table 5	Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	21
Table 6	Necropsy findings of surviving male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	22
Table 7	Necropsy findings of surviving female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	23
Table 8	Necropsy findings of dead male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	24
Table 9	Necropsy findings of dead female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	25
Table 10	Histopathological findings of surviving male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	26
Table 11	Histopathological findings of dead male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	27
Table 12	Histopathological findings of dead female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	28
Fig.1	Chemical structure of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	29
Fig.2	Body weight of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	30

Fig.3 Body weight of female rats in single dose oral toxicity
test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate 31

要約

硝酸カドミウム・四水和物を雌雄ラット各群5例に1回経口投与し、その毒性について検討した。投与量は、500 mg/kgを高用量とし、以下公比2により250、125および62.5 mg/kgとした(投与量は硝酸カドミウム・無水和物で表示)。対照として媒体(注射用水)投与群を設けた。

1. 死亡状況および一般状態

死亡は、250 mg/kg群で雄4例と雌5例、500 mg/kg群で雄4例と雌5例認められた。

一般状態の観察において、125 mg/kg以上の群の雌雄で流涎、250 mg/kg以上の群の雌雄で自発運動の低下および流涙、250 mg/kg以上の群の雄で体温低下、500 mg/kg群の雌で体温低下がみられた。

2. 体重

125 mg/kg以上の群の雄および62.5 mg/kg以上の群の雌において、低値あるいは低値傾向がみられた。

3. 剖検

生存例において、125 mg/kg以上の群の雄で精巣および精巣上体の萎縮がみられた。

死亡例において、雌雄とも腺胃粘膜糜爛、白色化あるいは肥厚、雄で精巣赤色化あるいは暗赤色化がみられた。

4. 病理組織学検査

生存例において、雄で精巣に精細管壊死、精細管萎縮、間質の細胞浸潤、ライディヒ細胞の空胞変性およびライディヒ細胞の限局性過形成、精巣上体に萎縮、精子減少および精巣上体管内の細胞残渣がみられた。

死亡例において、雄で前胃粘膜に多発性潰瘍、腺胃粘膜糜爛、腺胃粘膜の炎症、腺胃粘膜出血、精巣に変性あるいは壊死、鬱血および間質出血、雌で腺胃粘膜潰瘍および腺胃粘膜出血がみられた。

以上の結果から、硝酸カドミウム・四水和物のLD₅₀値は、雄が243 mg/kg(95%信頼限界:142~454 mg/kg)、雌が188 mg/kg(95%信頼限界は算出不可能)であった(LD₅₀値は硝酸カドミウム・無水和物で表示)。

緒言

硝酸カドミウム・四水和物(CAS No.10022-68-1)が人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Acute Oral Toxicity Test(401)に従って、硝酸カドミウム・四水和物を雌雄ラットに1回経口投与して、その毒性について検討した。

方法

1. 被験物質および媒体

被験物質の硝酸カドミウム・四水和物(CAS No.10022-68-1, 別名:硝酸カドミウム)は、Fig.1に示す化学構造を有し、分子量:308.48, 融点:59.4℃, 沸点:132℃であり、吸湿性・潮解性があり、水に易溶(溶解度 75%/20℃), エタノールに可溶である白色針状結晶の物質である。当試験には、2000年2月21日に厚生省 生活衛生局企画課 生活化学安全対策室から提供されたものを用いた[製造元: _____), Lot No. _____, 純度: 99.07%, ただし、不純物として、鉄、銅および鉛が0.002%以下、亜鉛が0.01%以下、そして硫酸塩および塩化物を0.005%以下含む]。入手後は、試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温・防湿条件下で保管した。なお、反復投与・生殖発生毒性併合試験の投与期間終了後に当試験施設での保管分を除いた残余被験物質は _____に返却し、その一部について分析した結果、純度は99.10%であり、使用期間中の安定性が確認された。

媒体として、注射用水を用いた。注射用水(株式会社大塚製薬工場, Lot No.8I79N, 入手日:1998年11月26日, 使用期限:2003年9月)は、入手後、試験施設の被験物質保管室に室温条件下で保管した。

2. 投与検体および濃度確認

硝酸カドミウム・四水和物は、注射用水で100 mg/mLとなるように、溶解して調製した。50, 25 および 12.5 mg/mL 溶液は、注射用水で段階希釈して調製した。なお、被験物質の調製に際して、水和物および純度による換算を実施した。

1 および 100 mg/mL の調製液は、室温・遮光条件下で7日間保存しても安定性に問題のないことが確認されている¹⁾(Attachment 1)。各濃度の調製液は、用時調製とし、調製後6時間以内に使用した。投与後の残余投与検体は廃棄した。

投与に使用した各投与検体中の被験物質濃度を試験施設内で滴定法により測定した。その結果、被験物質濃度は表示濃度の100.5~103.4%であり、濃度に問題はなかった(Attachment 2)。

3. 使用動物および飼育条件

3.1 動物種および系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかである Sprague-Dawley 系雌雄ラット [Crj: CD(SD)IGS, SPF] を用いた。動物は、2000 年 4 月 19 日に日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター)から 4 週齢で雌雄各 31 匹を入手した。入手後 1 日の体重範囲は、雄が 75~87 g, 雌が 67~77 g であった。

3.2 検疫および馴化, 群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は、5 日間の検疫期間およびその後 2 日間の馴化期間を設けた。この間に、4 回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って、検疫・馴化とし、一般状態および体重推移に異常の認められなかった動物を群分けして試験に用いた。

群分けは、コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に、無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように投与日に行った。また、個々の動物の体重が平均体重の±20%を越えていないことを確認した。群分け後の残余動物は、投与翌日にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に廃棄処分した。

動物の個体識別は、検疫・馴化期間中は入手日に油性インクによる記入法および色素塗布法を、群分け後は色素塗布法および耳パンチ法を併用して行った。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日および検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

3.3 環境条件および飼育管理

動物は、室温 20~26 °C(実測値: 21~25 °C)、湿度 40~70%(実測値: 46~70%)、明暗各 12 時間(照明: 午前 6 時~午後 6 時)、換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に維持されている飼育室(E 棟 10 号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中および群分け前の絶食時間中はステンレス製懸垂式ケージ(W: 240×D: 380×H: 200 mm)を用いて 1 ケージ当たり 5 匹までの雌雄別群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ(W: 755×D: 210×H: 170 mm)を用いて個別飼育した。ケージの受け皿および給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上、ステンレス製五連ケージならびに給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)および 0.02%次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

3.4 飼料および飲料水

飼料は、入手後 3 カ月以内の固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に入れ、自由に摂取させた。ただし、投与前日の夕刻(午後 4 時 06 分)から投与までの約 18 時間と投与後約 6 時間まで絶食させ、その後に飼料を与えた。使用した同一ロットの飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社で実施した成績を入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。ただし、群分け時から投与後約6時間までは絶水させ、その後に飲料水を与えた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ6カ月ごとに財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の検査結果は、いずれも試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

4. 投与経路、投与方法、群構成および投与量

4.1 投与経路および投与方法

硝酸カドミウム・四水和物は、経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデを取り付けたポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒(テルモ株式会社)を用いて、強制経口投与した。投与液量は、投与直前に測定した体重を基準として5 mL/kgで算出した。投与時刻は午前10時16分～10時44分の間で、投与回数は1回とした。

投与日の週齢は5週齢であり、体重範囲は雄が105～114 g、雌が89～98 gであった。

4.2 群構成および投与量

群構成は、下記のように被験物質投与群として4群を設定し、その他に対照群を設けた。1群の動物数は、雌雄それぞれ5匹とした。

群	試験群	投与量 (濃度) [*]	動物数(動物番号)	
			雄	雌
第1群	対照(注射用水)	0 mg/kg (0 mg/mL)	5(M01101～M01105)	5(F01151～F01155)
第2群	硝酸カドミウム・四水和物	62.5 mg/kg (12.5 mg/mL)	5(M02201～M02205)	5(F02251～F02255)
第3群	硝酸カドミウム・四水和物	125 mg/kg (25 mg/mL)	5(M03301～M03305)	5(F03351～F03355)
第4群	硝酸カドミウム・四水和物	250 mg/kg (50 mg/mL)	5(M04401～M04405)	5(F04451～F04455)
第5群	硝酸カドミウム・四水和物	500 mg/kg (100 mg/mL)	5(M05501～M05505)	5(F05551～F05555)

*:投与量および濃度は硝酸カドミウム・無水和物で表示

硝酸カドミウム・四水和物のラット経口投与時のLD₅₀値は300 mg/kgとされている²⁾。そこで、当試験では、500 mg/kgを最高用量とし、以下公比2により250, 125および62.5 mg/kg群を設定した(投与量は硝酸カドミウム・無水和物で表示)。また、対照として媒体(注射用水)のみを同容量投与する群を設けた。

5. 観察および検査項目

5.1 観察期間

投与後 14 日間とした。

5.2 一般状態

投与日は投与前および投与後 6 時間(投与直後～投与後 30 分, 投与後 2, 4 および 6 時間)まで, 投与翌日からの観察期間中は 1 日 1 回, 一般状態および死亡の有無を観察した。

5.3 体重測定

投与日(投与直前)および投与後 1, 3, 7, 10 ならびに 14 日に測定した。

5.4 剖検

死亡動物は, 速やかに剖検した。

生存動物は, 観察期間終了時にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検した。

剖検で異常の認められた器官・組織は, その比較対照となる対照群の代表 1 例の同部位とともに 10 %中性緩衝ホルマリンで固定し, 保存した。

5.5 病理組織学検査

生存例の剖検において異常の認められた器官・組織のうち, 対照群の雄 1 例(比較対照), 125 mg/kg 群の雄 2 例および 500 mg/kg 群の雄 1 例の精巣および精巣上体については, 常法に従って HE 染色組織標本作製し, 病理組織学検査を実施した。

死亡例の剖検において異常の認められた器官・組織のうち, 対照群の雌雄各 1 例(比較対照)の胃, 250 mg/kg 群の雄 3 例の胃および精巣, 250 mg/kg 群の雌 1 例の胃については, 常法に従って HE 染色組織標本作製し, 病理組織学検査を実施した。

6. 統計学的方法

LD₅₀ 値は, Probit 法あるいは Behrens-Karber 法で算出した。

有意差検定は下記のように, 対照群と各投与群の間で行い, 危険率を 5 %とし, 5 %未満($p < 0.05$)と 1 %未満($p < 0.01$)とに分けて表示した。

〈検定方法〉

体重は, 各群で平均値および標準偏差を算出した。その後, Bartlett 法による等分散性の検定を行い, 等分散の場合には一元配置法による分散分析を行い, 有意ならば Dunnett 法により行った。

結果および考察

1. 死亡状況および一般状態 (Table 1~3, Appendix 1-1~1-5 および 2-1~2-5)

対照群, 62.5 および 125 mg/kg 群の雌雄では, 死亡例は認められなかった. 死亡は, 250 mg/kg 群で雄 4 例と雌 5 例, 500 mg/kg 群で雄 4 例と雌 5 例認められた. 硝酸カドミウム・四水和物の LD₅₀ 値は, 雄が 243 mg/kg (95 %信頼限界: 142~454mg/kg), 雌が 188 mg/kg (95 %信頼限界は算出不可能)であった (LD₅₀ 値は硝酸カドミウム・無水和物で表示).

一般状態の観察において, 対照群および 62.5 mg/kg 群では雌雄とも異常はみられなかった.

125 mg/kg 群では, 雌雄で流涎が投与後 0.5 時間に各 1 例みられたが, 投与後 2 時間以降に異常は認められなかった.

250 mg/kg 群では, 死亡例の雄 4 例において流涎が投与後 0.5 時間に 1 例, 自発運動の低下が投与後 1 日に 2 例と投与後 2 日に 1 例, 流涎が投与後 1 および 2 日に各 1 例, 表皮温下降が投与後 1 および 2 日に各 1 例みられ, 投与後 1 日に 1 例, 投与後 2 日に 3 例が死亡した. 死亡例の雌 5 例において, 流涎が投与後 0.5 時間に 2 例, 自発運動の低下が投与後 4 時間に 1 例, 投与後 6 時間に 4 例, 投与後 1 および 2 日に 1 例, 鼻口周囲の汚れが投与後 4 および 6 時間に 1 例, 流涎が投与後 2 日に 1 例みられ, 投与後 1 日に 4 例, 投与後 2 日に 1 例が死亡した. 生存例の雄 1 例では, 異常はみられなかった.

500 mg/kg 群では, 死亡例の雄 4 例において流涎が投与後 0.5 時間に 4 例, 自発運動の低下が投与後 2 時間に 2 例, 投与後 4 時間に 2 例, 投与後 6 時間に 1 例, 下痢が投与後 2~6 時間に 1 例, 流涎が投与後 4 時間に 2 例, 表皮温下降が投与後 4 時間に 1 例みられ, 投与後 4 時間に 1 例, 投与後 6 時間に 1 例, 投与後 1 日に 2 例が死亡した. 死亡例の雌 5 例において, 流涎が投与後 0.5 時間に 5 例, 自発運動の低下が投与後 2 時間に 3 例, 投与後 4 時間に 2 例, 流涎が投与後 4 時間に 2 例, 表皮温下降が投与後 4 時間に 2 例みられ, 投与後 4 時間に 3 例と投与後 6 時間に 2 例が死亡した. 生存例の雄 1 例では, 流涎が投与後 0.5 時間にみられたが, 投与後 2 時間以降に異常は認められなかった.

2. 体重 (Table 4 および 5, Fig.1 および 2, Appendix 3-1~3-5 および 4-1~4-5)

62.5 mg/kg 群では, 雄において対照群と比べて有意差はみられなかった. 雌では, 対照群と比べて投与後 1~14 日に体重の有意な低値がみられた.

125 mg/kg 群では, 雄において対照群と比べて投与後 1 および 3 日に体重の有意な低値がみられた. 雌では, 対照群と比べて投与後 1~7 日に体重の有意な低値がみられた.

250 mg/kg 群では, 雄において対照群と比べて投与後 1 日に体重の有意な低値がみられた.

3. 生存例の剖検 (Table 6 および 7, Appendix 5-1~5-5 および 6-1~6-3)

対照群の雌雄, 62.5 mg/kg 群の雌雄, 125 mg/kg 群の雌および 250 mg/kg 群の雄では, 異常はみられなかった.

125 mg/kg 群では, 精巣(左右)萎縮および精巣上体(左右)萎縮が雄 2 例みられた.

500 mg/kg 群では, 精巣(左右)萎縮および精巣上体(左右)萎縮が雄 1 例みられた.

4. 死亡例の剖検 (Table 8 および 9, Appendix 7-1~7-2 および 8-1~8-2)

250 mg/kg 群では、腺胃粘膜糜爛が雌雄各 1 例、腺胃粘膜肥厚が雄 4 例と雌 5 例、精巣赤色化が雄 3 例および精巣暗赤色化が雄 1 例みられた。

500 mg/kg 群では、腺胃粘膜糜爛が雄 2 例と雌 5 例、腺胃粘膜白色化が雄 2 例と雌 5 例、腺胃粘膜肥厚が雄 4 例と雌 5 例、精巣赤色化が雄 2 例および精巣暗赤色化が雄 2 例みられた。

5. 生存例の病理組織学検査 (Table 10, Appendix 9-1~9-3)

対照群 (比較対照) では、精巣および精巣上体に異常はみられなかった。

125 mg/kg 群では、精巣に精細管壊死、間質の細胞浸潤、ライディヒ細胞の空胞変性およびライディヒ細胞の限局性過形成が 2 例、精巣上体に萎縮および精子減少が 2 例みられた。

500 mg/kg 群では、精巣に精細管壊死、精細管萎縮、間質の細胞浸潤、ライディヒ細胞の空胞変性およびライディヒ細胞の限局性過形成が 1 例、精巣上体に萎縮、精子減少および精巣上体管内の細胞残渣が 1 例みられた。

6. 死亡例の病理組織学検査 (Table 11 および 12, Appendix 10 および 11)

対照群 (比較対照) では、雌の胃に異常はみられなかった。

250 mg/kg 群では、前胃粘膜に多発性潰瘍が雄 1 例、腺胃粘膜糜爛が雄 2 例、腺胃粘膜の炎症が雄 1 例、腺胃粘膜潰瘍が雌 1 例、腺胃粘膜出血雌雄各 1 例、精巣に変性あるいは壊死が雄 3 例、精巣鬱血が雄 3 例および精巣間質出血が雄 3 例みられた。

以上のように、硝酸カドミウム・四水和物の雌雄ラットへの 1 回経口投与により、雌雄とも 250 mg/kg 以上の投与で死亡例が認められ、一般状態では 125 mg/kg 以上の群の雌雄で流涎、250 mg/kg 以上の群の雌雄で自発運動の低下および流涙、250 mg/kg 以上の群の雄で体温低下、500 mg/kg 群の雌で体温低下がみられ、125 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 以上の群の雌で体重増加抑制、剖検および病理組織学検査で胃、精巣および精巣上体に変化が認められた。硝酸カドミウム・四水和物の LD₅₀ 値は、雄が 243 mg/kg (95 % 信頼限界: 142~454 mg/kg)、雌が 188 mg/kg (95 % 信頼限界は算出不可能) であった (LD₅₀ 値は硝酸カドミウム・無水和物で表示)。

文献

- 1) : 硝酸カドミウム・四水和物の調製液の安定性確認試験 (試験番号: 402519P) (株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 2) 日本化学産業株式会社 社内資料 (製品安全データシート)

Table 1 Mortality and LD₅₀ value of rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Sex	Group	mg/kg	Number of animals	Number of deaths																Total number of deaths	LD ₅₀ (mg/kg) (95% confidential limit)					
				Hours after administration				Days after administration																		
				0~0.5	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			13	14			
Male	Control	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	243 ^{a)} (142~454)	
	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	62.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
		125	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
		250	5	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
		500	5	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
Female	Control	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	188 ^{b)}	
	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	62.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
		125	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
		250	5	0	0	0	0	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		5
		500	5	0	0	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		5

^{a)} Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

a): Probit method.

b): Behrens-Karber method.

Table 2 General signs of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Hours after administration				Days after administration														
			0~0.5	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	0	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	62.5	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	125	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	Number of males	5	5	5	5	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Normal	4	5	5	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lacrimation	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Subnormal temperature	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Death	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	Number of males	5	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Normal	0	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Diarrhea	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lacrimation	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Subnormal temperature	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 3 General signs of female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Hours after administration				Days after administration													
			0~0.5	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control	0	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	62.5	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	125	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	Number of females	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Normal	3	5	3	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Salivation	2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Decrease in locomotor activity	0	0	1	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Soiled peri-nasal and mouth regions	0	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Lacrimation	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Death	0	0	0	0	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
500	Number of females	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Normal	0	2	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Salivation	5	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Decrease in locomotor activity	0	3	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Lacrimation	0	0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Subnormal temperature	0	0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Death	0	0	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 4 Body weights of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
	0	62.5	125	250	500
mg/kg	0	62.5	125	250	500
Number of males	5	5	5	5	5
Days after administration					
0	110 ± 3	110 ± 3	110 ± 3	111 ± 3	110 ± 3
1	124 ± 3	119 ± 3	116 ± 7 *	109 ± 4 ** (4)	118 (1)
3	148 ± 3	144 ± 5	134 ± 12 *	121 (1)	116 (1)
7	184 ± 6	181 ± 6	171 ± 15	166 (1)	152 (1)
10	212 ± 8	212 ± 8	198 ± 19	200 (1)	187 (1)
14	246 ± 11	246 ± 10	229 ± 24	236 (1)	220 (1)

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of males.

Table 5 Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	62.5	125	250	500
Number of females	5	5	5	5	5
Days after administration					
0	94 ± 2	93 ± 2	94 ± 2	93 ± 3	93 ± 3
1	106 ± 2	101 ± 2 *	97 ± 4 **	89 (1)	—
3	127 ± 3	120 ± 2 **	120 ± 3 **	—	—
7	151 ± 2	142 ± 2 **	146 ± 2 **	—	—
10	166 ± 4	154 ± 3 **	160 ± 4	—	—
14	179 ± 5	170 ± 4 *	175 ± 5	—	—

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 6 Necropsy findings of surviving male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	62.5	125	250	500
Number of males	5	5	5	1	1
Findings					
Normal	5	5	3	1	0
Testis					
Atrophy, right and left	0	0	2	0	1
Epididymis					
Atrophy, right and left	0	0	2	0	1

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 7 Necropsy findings of surviving female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
		mg/kg	62.5	125	250
Number of females	5	5	5	0	0
Findings					
Normal	5	5	5	-	-

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 8 Necropsy findings of dead male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	62.5	125	250	500
Number of males	0	0	0	4	4
Findings					
Stomach					
Erosion, glandular mucosa	—	—	—	1	2
White in color, glandular mucosa	—	—	—	0	2
Thickening, glandular mucosa	—	—	—	4	4
Testis					
Red in color	—	—	—	3	2
Dark red in color	—	—	—	1	2

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 9 Necropsy findings of dead female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	62.5	125	250	500
Number of females	0	0	0	5	5
Findings					
Stomach					
Erosion, glandular mucosa	—	—	—	1	5
White in color, glandular mucosa	—	—	—	0	5
Thickening, glandular mucosa	—	—	—	5	5

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Table 10 Histopathological findings of surviving male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
	0	62.5	125	250	500	
mg/kg						
Number of males	1	0	2	0	1	
Grade	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	
Findings						
Testis		NE		NE		
Necrosis, seminiferous tubules	1 0 0 0 0		0 0 0 0 2		0 0 0 1 0	
Atrophy, seminiferous tubules	1 0 0 0 0		2 0 0 0 0		0 0 0 1 0	
Cellular infiltration, interstitium	1 0 0 0 0		0 0 2 0 0		0 0 1 0 0	
Degeneration, vacuolar, Leydig's cells	1 0 0 0 0		0 0 0 2 0		0 0 0 1 0	
Hyperplasia, Leydig's cell, focal	1 0 0 0 0		0 0 2 0 0		0 0 1 0 0	
Epididymis		NE		NE		
Atrophy	1 0 0 0 0		0 0 0 2 0		0 0 0 1 0	
Decrease, sperm	1 0 0 0 0		0 0 0 0 2		0 0 0 0 1	
Cell debris, lumen	0 1 0 0 0		2 0 0 0 0		0 0 1 0 0	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Grade of histopathological findings: -: no abnormality detected, ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

NE: Not examined.

No abnormality detected in stomach (from No.M01101).

Table 11 Histopathological findings of dead male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
		mg/kg	62.5	125	250
Number of males	0	0	0	3	0
Grade	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+
Findings					
Stomach	NE	NE	NE		NE
Ulcer, forestomach mucosa, multiple				2 0 0 1 0	
Erosion, glandular mucosa				1 0 2 0 0	
Gastritis, glandular mucosa				2 0 1 0 0	
Hemorrhage, glandular mucosa				2 0 1 0 0	
Postmortal change				2 0 0 1 0	
Testis	NE	NE	NE		NE
Degeneration/necrosis				0 0 0 0 3	
Congestion				0 0 3 0 0	
Hemorrhage, interstitium				0 0 2 1 0	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Grade of histopathological findings: -: no abnormality detected, ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

NE: Not examined.

Table 12 Histopathological findings of dead female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
		mg/kg	62.5	125	250
Number of females	1(survival)	0	0	1	0
Grade	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+	- ± + 2+ 3+
Findings					
Stomach		NE	NE		NE
Ulcer, glandular mucosa	1 0 0 0 0			0 0 1 0 0	
Hemorrhage, glandular mucosa	1 0 0 0 0			0 0 1 0 0	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Grade of histopathological findings: -: no abnormality detected, ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

NE: Not examined.

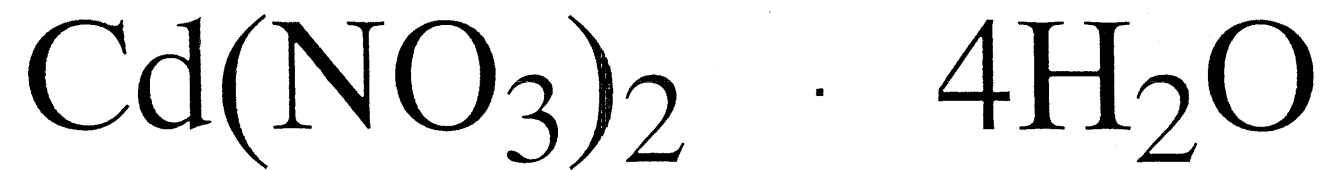


Fig. 1 Chemical structure of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

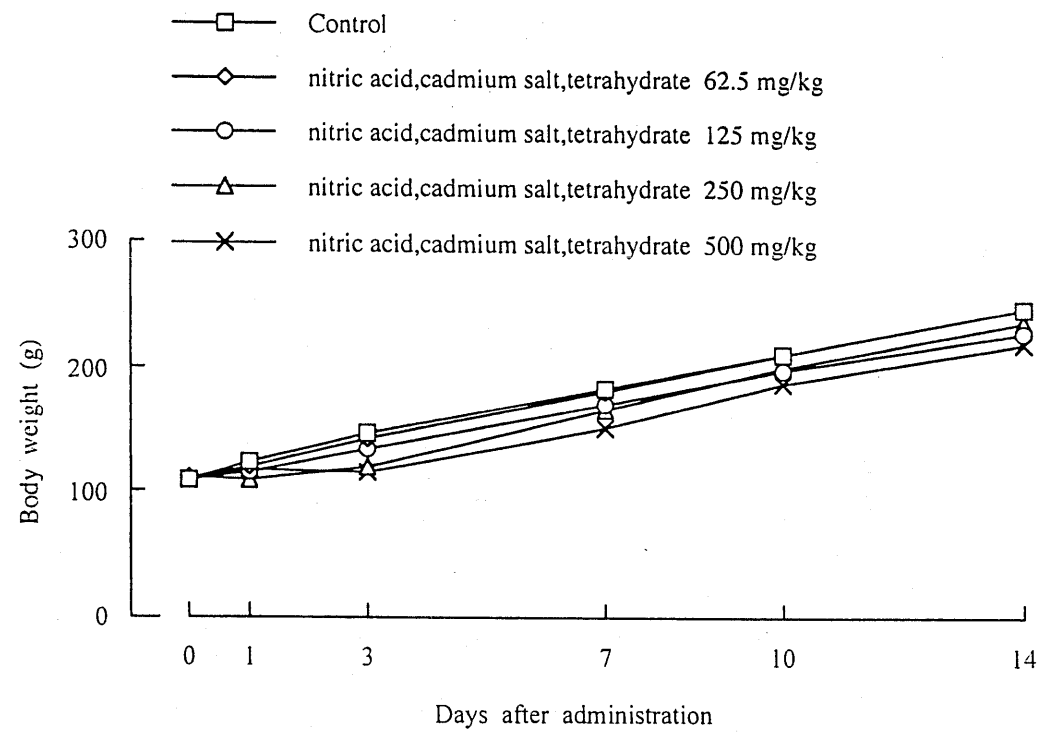


Fig. 2 Body weights of male rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate. Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

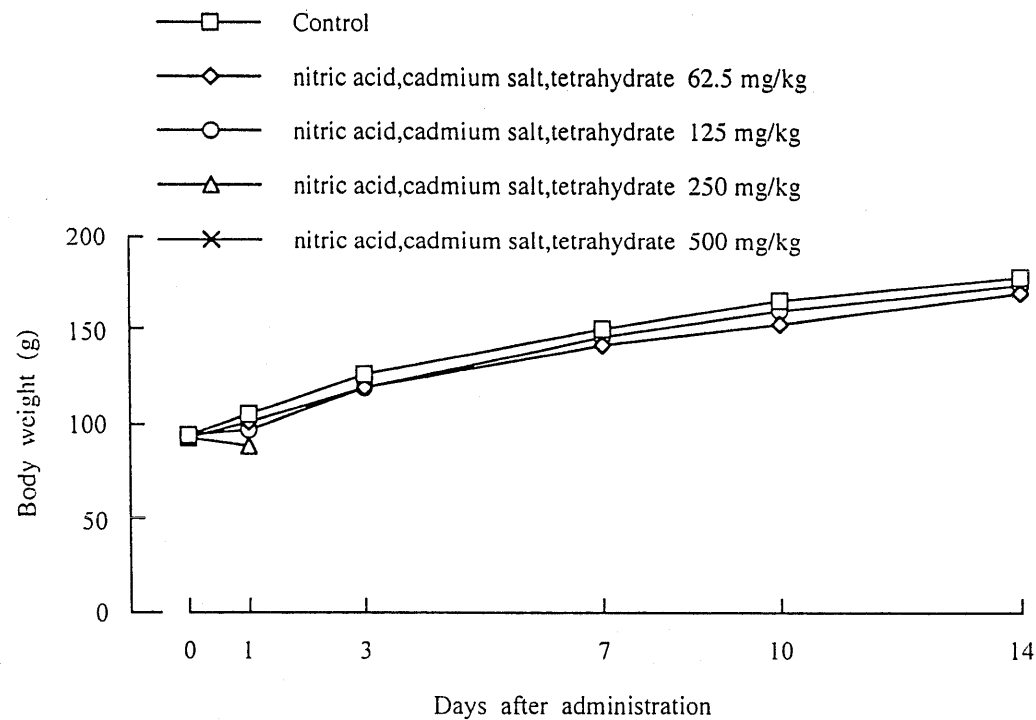


Fig. 3 Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.

Study No. 402519