

---

硝酸カドミウム・四水和物のラットを用いる  
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

---

## 最 終 報 告 書

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	11
緒言	14
方法	
1. 被験物質および媒体	14
2. 投与検体および濃度確認	14
3. 使用動物および飼育条件	15
4. 投与経路, 投与方法, 群構成, 投与量および投与期間	16
5. 観察および検査項目	17
6. 統計学的方法	22
結果	
I. 反復投与毒性	23
1. 雄(P)に及ぼす影響	23
2. 雌(P)に及ぼす影響	26
II. 生殖発生毒性	29
1. 親動物(P)の生殖発生に及ぼす影響	29
2. 新生児(F <sub>1</sub> )に及ぼす影響	30
考察	32
文献	35

Table, Fig. の目次

Table 1-1 ~ 1-4	General signs of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 40~ 43
Table 2	Body weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 44
Table 3	Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 45
Table 4-1 ~ 4-2	Urinary examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 46~ 47
Table 5	Hematological examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 48
Table 6	Blood chemical examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 49
Table 7	Necropsy findings of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 50

Table 8	Organ weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 51
Table 9-1 ~ 9-2	Histopathological findings of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 52~ 53
Table 10-1 ~10-2	General signs of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 54~ 55
Table 11-1 ~11-2	General signs of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 56~ 57
Table 12	General signs of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 58
Table 13	Body weights of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 59
Table 14	Body weights of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 60
Table 15	Body weights of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 61
Table 16	Food consumption of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 62
Table 17	Food consumption of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 63
Table 18	Food consumption of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 64

Table 19-1	Necropsy findings of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 65
Table 19-2	Necropsy findings of dead female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 66
Table 20	Organ weights of dams (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 67
Table 21-1 ~ 21-2	Histopathological findings of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 68~ 69
Table 21-3	Histopathological findings of dead female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 70
Table 22	Number of estrous cases and reproductive performance of male and female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 71
Table 23	Observation of pups (F <sub>1</sub> ) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 72
Table 24	Body weights of pups (F <sub>1</sub> ) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 73
Table 25	Necropsy findings of pups (F <sub>1</sub> ) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 74
Fig. 1	Chemical structure of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	..... 75
Fig. 2	Body weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 76

Fig. 3	Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 77
Fig. 4	Body weights of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 78
Fig. 5	Body weights of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 79
Fig. 6	Food consumption of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 80
Fig. 7	Food consumption of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 81
Fig. 8	Body weights of pups (F <sub>1</sub> ) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration	..... 82

## 要約

硝酸カドミウム・四水和物のラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する毒性影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、50 mg/kg を最高用量とし、以下公比約3により 15, 5 および 1.5 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。なお、各群の使用動物数は雌雄各 12 例とした。

## I. 反復投与毒性

## 1. 雄(P)に及ぼす影響

一般状態：死亡および瀕死例は、いずれの群とも認められなかった。一般状態観察では、5 mg/kg 以上の群で流涎がみられたが、毒性症状とはみなさなかつた。

体重：15 mg/kg 以上の群で低値がみられた。

摂餌量：15 mg/kg 以上の群で低値がみられた。

尿検査：50 mg/kg 群で尿量の高値傾向および pH の低値傾向がみられた。

血液学検査：1.5 mg/kg 以上の群でフィブリノーゲン濃度の低値、15 mg/kg 以上の群でヘモグロビン量、MCV、MCH、PT および APTT の低値、50 mg/kg 群で赤血球数およびヘマトクリット値の低値ならびに血小板数の高値がみられた。

血液生化学検査：5 mg/kg 以上の群で総蛋白の低値ならびに無機リンの高値、15 mg/kg 以上の群で ALP の低値ならびに ALT の高値、50 mg/kg 群でアルブミンおよび Na の低値、AST、 $\gamma$ -GTP および総コレステロールの高値がみられた。

剖検：投与に起因する変化はみられなかった。

器官重量：50 mg/kg 群で胸腺の絶対重量の低値、副腎の絶対重量の高値、肝臓、脾臓、腎臓および副腎の相対重量の高値がみられた。

病理組織学検査：肺において、5 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が 1 例および限局性の炎症性細胞浸潤が 1 例、15 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が 1 例および限局性の炎症性細胞浸潤が 2 例、50 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が 4 例および限局性の炎症性細胞浸潤が 3 例みられた。肝臓において、5 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死が 1 例、50 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死が 1 例みられた。脾臓において、50 mg/kg 群で限局性の腺細胞変性が 2 例みられた。腎臓において、50 mg/kg 群で尿細管上皮変性が 4 例および尿細管上皮空胞変性が 3 例みられた。副腎において、15 mg/kg 群で束状帯肥大が 2 例、50 mg/kg 群で束状帯肥大が 12 例みられた。精巣において、限局性の精細管変性が 50 mg/kg 群で 1 例みられた。骨髄において、50 mg/kg 群で限局性の変性が 1 例および造血減少が 1 例みられた。

## 2. 雌(P)に及ぼす影響

一般状態：50 mg/kg 群で 5 例が妊娠末期に死亡した。一般状態観察では、50 mg/kg 群の死亡例において自発運動の低下、体温下降および口の周囲の汚れがみられた。なお、15 mg/kg 以上の群で流涎がみられたが、毒性症状とはみなさなかつた。

体重：交配開始前および交配期間中には、50 mg/kg 群で低値がみられた。妊娠および哺育期間中には、15 mg/kg 以上の群で低値がみられた。

摂餌量：交配開始前、妊娠および哺育期間中とも、15 mg/kg 以上の群で低値あるいは低値傾向がみられた。

剖検：生存例においては、5 mg/kg 群で胸腺萎縮が2例および肝臓の白色斑が1例、15 mg/kg 群で胸腺萎縮が10例および前胃粘膜の肥厚が1例、50 mg/kg 群で胸腺萎縮が7例、肝臓の白色斑が2例および前胃粘膜潰瘍が2例みられた。死亡例においては、50 mg/kg 群で胸腺萎縮が3例、腺胃粘膜暗赤色化が2例、副腎腫大が4例および前胃粘膜潰瘍が1例みられた。

器官重量：1.5 mg/kg 以上の群で胸腺の絶対および相対重量の低値あるいは低値傾向、15 mg/kg 以上の群で副腎の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向、脾臓の絶対重量の低値あるいは低値傾向、肝臓、腎臓および卵巣の相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。

病理組織学検査：生存例では、肺において1.5 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が1例、5 mg/kg 群で限局性の炎症性細胞浸潤が3例、15 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が2例および限局性の炎症性細胞浸潤が3例、50 mg/kg 群で泡沫細胞集簇が4例および限局性の炎症性細胞浸潤が2例みられた。肝臓において、5 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死が1例、50 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死が2例および肝細胞空胞化が1例みられた。胃において、1.5 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤が1例、5 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤が1例、15 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤が4例、前胃の扁平上皮過形成が5例および前胃粘膜下織水腫が1例、50 mg/kg 群で粘膜下織炎症性細胞浸潤が1例、前胃潰瘍が1例、前胃糜爛が1例および前胃上皮下浮腫が1例みられた。胸腺において、1.5 mg/kg 群で萎縮が1例、5 mg/kg 群で萎縮が2例、15 mg/kg 群で萎縮が10例、50 mg/kg 群で萎縮が7例みられた。腎臓において、15 mg/kg 群で尿細管上皮変性が3例、50 mg/kg 群で尿細管上皮空胞変性が1例および尿細管上皮変性が4例みられた。副腎において、1.5 mg/kg 群で束状帯肥大が1例、5 mg/kg 群で束状帯肥大が2例、15 mg/kg 群で束状帯肥大が9例、50 mg/kg 群で束状帯肥大が7例みられた。

死亡例では、50 mg/kg 群で肺に鬱血が2例および限局性の線維化が1例、肝臓に限局性の肝細胞壊死が4例、胃粘膜の黄褐色色素沈着が1例、前胃の限局性潰瘍が1例、腺胃鬱血が1例、胸腺に萎縮が1例、副腎に束状帯肥大が4例および鬱血が1例みられた。

## II. 生殖発生毒性

### 1. 親動物(P)の生殖発生に及ぼす影響

病理組織学検査：精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、腔および乳腺に投与に起因する変化はみられなかった。

発情回数、交尾率、交尾所要日数：投与に起因する変化はみられなかった。

受胎雌数、妊娠期間、分娩状態、哺育状態：受胎雌数および妊娠期間には、投与に起因する変化はみられなかった。分娩状態において、15 mg/kg 群の2母動物および50 mg/kg 群の1母動物では、出産児が全例死亡した。哺育状態において、5 mg/kg 群の1母動物で哺育行動異常がみられ、全新生児が死亡した。15 mg/kg 群では3母動物で哺育行動異常がみられ、1母動物の全新生児が死亡した。50 mg/kg 群では4母動物で哺育行動異常がみられ、4母動物の全新生

児が死亡した。

受胎率：投与に起因する変化はみられなかった。

妊娠黄体数，着床数，着床率：投与に起因する変化はみられなかった。

出産率：15 mg/kg 以上の群で低値傾向がみられた。

## 2. 新生児(F<sub>1</sub>)に及ぼす影響

総出産児数，死産児数，哺育0日の新生児数，哺育0日の性比，分娩率，児の産出率，出生率：15 mg/kg 以上の群で哺育0日の新生児数および児の産出率の低値傾向，出生率の低値，死産児数の高値がみられた。

一般状態：15 mg/kg 以上の群で体温低下がみられた。

哺育4日の生存児数，哺育4日の性比，哺育4日の生存率：15 mg/kg 以上の群で哺育4日の生存児数および哺育4日の生存率の低値傾向あるいは低値がみられた。

外表観察：投与に起因する変化はみられなかった。

体重：1.5 mg/kg 以上の群で哺育0および4日に雌雄別平均体重ならびに哺育0および4日に腹平均体重の低値あるいは低値傾向，5 mg/kg 以上の群で哺育0および4日に腹合計体重の低値あるいは低値傾向がみられた。

剖検：投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように，硝酸カドミウム・四水和物の一般毒性学的無影響量は，雄では1.5 mg/kg 投与によりフィブリノーゲン濃度の低値が認められたことから1.5 mg/kg/day 未満，雌では1.5 mg/kg 投与により胸腺の絶対および相対重量の低値，肺，胃，胸腺および副腎の組織学変化が認められたことから1.5 mg/kg/day 未満と考えられる。また，生殖発生毒性学的な無影響量は，雄では50 mg/kg 投与しても交尾能および授胎能に影響が認められなかったことから50 mg/kg/day，雌では5 mg/kg 投与により哺育行動異常が認められたことから1.5 mg/kg/day と考えられる。児動物では，1.5 mg/kg 投与により体重の低値が認められたことから，1.5 mg/kg/day 未満と考えられる。

## 緒言

硝酸カドミウム・四水和物が継続的に人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test に従って硝酸カドミウム・四水和物を雄ラットに 1 日 1 回、49 日間および雌ラットに 1 日 1 回、40～51 日間経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する毒性影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。

## 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 °C, 沸点: 132 °Cであり, 吸湿性・潮解性があり, 水に易溶(溶解度 75 %/20 °C), 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・防湿条件下で保存した. なお, 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.9C88, 入手日: 1999 年 8 月 5 日, 使用期限: 2004 年 3 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存した.

### 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 10 mg/mL となるように, 溶解して調製した. 3, 1 および 0.3 mg/mL 溶液は, 注射用水で段階希釈して調製した. 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. なお, 0.3~100 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ため<sup>1)</sup> (Attachment 1 および 2), 各濃度の調製液は調製後, 1 日分ごとに小分けし, 室温・遮光条件下で保存し, 調製後 7 日以内に使用した. 投与後の残余投与検体は廃棄した.

投与開始日および雄投与終了日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 98.2~103.9 %であり, 濃度に問題はなかった(Attachment 3 および 4).

### 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、毒性試験に汎用されている Sprague-Dawley 系雌雄ラット[Crj:CD(SD)IGS, SPF]を用いた。動物は、2000年6月28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8週齢で雌雄各73匹を入手した。入手後1日の体重範囲は、雄が257~293g、雌が180~209g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7日間の馴化期間を設けた。この間に、3回の体重測定および毎日一般状態の観察を、さらに雌は馴化期間中に7日間の性周期観察を行った。一般状態および体重推移に異常がみられず、また性周期観察で異常が認められなかった動物(発情期が認められ、正常な周期を示すと考えられた動物)を群分けした。

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開始日に行った。群分け後の残余動物のうち、検疫・馴化動物番号の若い順に雄2例を選び、飼育期間終了時に微生物モニタリング検査に用いた。その他の残余雄および残余雌は、投与開始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、動物番号、交尾成立日(雌のみ)および分娩日(雌のみ)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℃(実測値:21~23℃)、湿度40~70%(実測値:53~67%)、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8号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ(W:240×D:380×H:200mm)を用いて1ケージ当たり5匹までの群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ(W:755×D:210×H:170mm)を用いて個別飼育した。ただし、交配はステンレス製懸垂式ケージ内で行った。母動物は、妊娠18日以降オートクレーブ処理した床敷(サンフレイク、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ケージ(W:310×D:360×H:175mm)で個別飼育し、自然分娩および哺育させた。ケージの受け皿、給水瓶およびプラスチック製ケージの交換は1週間に2回以上、ステンレス製懸垂式ケージ、ステンレス製五連ケージおよび給餌器の交換は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。

飼育期間終了時に採血したモニタリング動物の血清検査において、感染を示唆するような異常はみられなかった。

床敷の微量金属および汚染物質の分析結果は、ほぼ6ヵ月ごとに財団法人日本食品分析センターで実施した成績を日本チャールス・リバー株式会社から入手した。その分析結果は、試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

#### 3.4 飼料および飲料水

飼料は、入手後3ヵ月以内の固型飼料(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、雄は、投与終了日(投与49日)の夕刻(午後4時)から絶食した。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から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ6ヵ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, 投与量および投与期間

#### 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、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

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プレイ注射筒(テルモ株式会社)を用いて、強制経口投与した。投与液量は、雄では投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。雌では、交配前および交配期間中は投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を、妊娠期間中は妊娠0, 7, 14 および21日の体重を、授乳期間中は哺育0日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。投与時刻は午前8時31分~11時56分の間で、投与回数は1日1回とした。

投与開始日の週齢は雌雄とも10週齢であり、体重範囲は雄が330~368 g, 雌が219~243 gであった。

#### 4.2 群構成および投与量

群構成は、以下に示した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12匹とした。

群	試験群	投与量 (濃度) <sup>a</sup>	動物数(動物番号)	
			雄	雌
第1群	対照(注射用水)	0 mg/kg (0 mg/mL)	12(M01101~M01112)	12(F01151~F01162)
第2群	硝酸カドミウム・ 四水和物	1.5 mg/kg (0.3 mg/mL)	12(M02201~M02212)	12(F02251~F02262)
第3群	硝酸カドミウム・ 四水和物	5 mg/kg (1 mg/mL)	12(M03301~M03312)	12(F03351~F03362)
第4群	硝酸カドミウム・ 四水和物	15 mg/kg (3 mg/mL)	12(M04401~M04412)	12(F04451~F04462)
第5群	硝酸カドミウム・ 四水和物	50 mg/kg (10 mg/mL)	12(M05501~M05512)	12(F05551~F05562)

\*:投与量および濃度は硝酸カドミウム・無水和物で表示

投与量は、雄ラットを用いた2週間経口投与による予備試験<sup>2)</sup>(投与段階:0, 12.5, 25, 50 および 100 mg/kg)の結果により決定した。すなわち、死亡例が、100 mg/kg 群で2/5例認められた。また、12.5 mg/kg 以上の群で摂餌量の低値、25 mg/kg 以上の群で流涎、体重の増加抑制、50 mg/kg 以上の群で前胃粘膜の潰瘍がみられた。そこで、当試験では、50 mg/kg を最高用量とし、以下公比約3により15, 5 および 1.5 mg/kg とした(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。

#### 4.3 投与期間

投与期間は、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test に従って、雄では交配前14日間とその後35日間の合計49日間とし、雌では交配前14日間、交配期間中(最長12日間)、妊娠期間中および哺育3日までの合計40~51日間とした。なお、投与開始日を投与1日とした。

### 5. 観察および検査項目

#### 5.1 雄(P)

##### 5.1.1 一般状態

一般状態および死亡の有無は、投与前・後の1日2回(ただし、剖検日は剖検前1回)観察した。

##### 5.1.2 体重測定

体重は、1週間に2回測定した(測定日:投与1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 49日および剖検日)。

### 5.1.3 摂餌量測定

摂餌量は、交配開始前14日間および交配期間終了後から1週間に2回測定した(残量測定日：投与3, 6, 10, 13, 31, 34, 38, 41, 45 および48日)。

### 5.1.4 尿検査

投与期間終了前に採尿ケージを用いて絶食・給水下で3時間で採取した尿(3時間尿)と引き続いて給餌・給水下で21時間で採取した尿(21時間尿)ならびにそれらを合計した尿(24時間尿)について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

3時間尿：色調は、外観判定とした。pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンは、尿検査試験紙(栄研化学株式会社)に尿を滴下後に尿自動分析装置(US-2100, 栄研化学株式会社)を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液(Sternheimer 変法, 和光純薬工業株式会社)で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、採尿は、当日の検体投与後に行った。

21時間尿：比重(S.G.)を屈折率により屈折型尿比重計(ユリベット-IID, 株式会社ニコン)を用いて測定した。

24時間尿：尿量(UV)を比重と重量から算出した。

### 5.1.5 血液学検査

最終投与の翌日にベントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニューレーションにより血液を採取し、以下の血液学検査を実施した。なお、測定後の残余血液は廃棄した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板数(PLT)および白血球数(WBC)は、EDTA-2K 処置した血液について、多項目自動血球計数装置(Sysmex K-4500, シスメックス株式会社)を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球比率(RET)は、EDTA-2K 処理した血液を Brecher 法により超生体染色してスライドガラスに塗抹後、Giemsa 染色標本を作製して顕微鏡下で赤血球 1000 個中の網状赤血球数を計数し、算出した。

白血球百分率は、EDTA-2K 処理した血液をスライドガラスに塗抹し、May-Giemsa 染色標本を作製して顕微鏡下で白血球 100 個を分類計数した。

プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノーゲン濃度(FIB)は、3.13 %クエン酸ナトリウムで処理後、遠心分離(約 4 °C, 3000 rpm, 15 分間)して得た血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置(コアグマスターII, 三共株式会社)を用いて測定した。

### 5.1.6 血液生化学検査

血液学検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から遠心分離(約 4 °C, 3000 rpm, 15 分間)して得た血清について、以下の血液生化学検査を実施した。測定用の血清は測定時ま

では冷凍庫(-80 °C)内に保存し、保存用血清は最終報告書提出時まで冷凍庫(-80 °C)内に保存した。

ASTはMDH-UV法、ALTはLDH-UV法、ALPはp-ニトロフェニルリン酸基質法、 $\gamma$ -GTPはL- $\gamma$ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法、総蛋白(TP)はBiuret法、総ビリルビン(T-Bil)は安定化ジアゾニウム塩法、尿素窒素(UN)はウレアーゼ・G1DH法、クレアチニン(CRE)はクレアチナーゼ・F-DAOS法、ブドウ糖(Glu)はヘキソキナーゼ・G-6-PDH法、総コレステロール(T-Cho)はCOD-HDAOS法、トリグリセライド(TG)はGPO-HDAOS法、Caはo-CPC法、無機リン(IP)はPNP・XDH法、Na、KおよびClはイオン選択電極法により、いずれも生化学自動分析装置(AU 400, オリンパス光学工業株式会社)を用いて測定した。

アルブミン量(ALB)は総蛋白値および蛋白分画値[電気泳動法, 自動電気泳動装置(AES 310, オリンパス光学工業株式会社)]から、A/G(アルブミン/グロブリン)は蛋白分画値から算出した。

#### 5.1.7 剖検および器官重量測定

上記の血液学検査および血液生化学検査の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に剖検した。脳(大脳, 小脳, 延髄), 下垂体, 甲状腺, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣および精巣上体は重量を測定した。なお, 各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。ただし, 下垂体および甲状腺重量は, 20%中性緩衝ホルマリンで1晩固定後測定した。これらの器官は, 肺, 気管, 膵臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, リンパ節(下顎・腸間膜), 膀胱, 精囊, 前立腺, 上皮小体, 脊髄, 坐骨神経, 眼球, ハーダー腺および骨髄(胸骨・大腿骨)とともに20%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし, 精巣および精巣上体はブアン液で2~3時間固定後90%アルコールに再固定し, 眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後20%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

#### 5.1.8 病理組織学検査

摘出した以下の器官・組織について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。なお, 切り出し後の器官・組織は, 10%中性緩衝ホルマリンで保存した。

対照群および50 mg/kg群について, 心臓, 肺, 気管, 肝臓, 膵臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 胸腺, 脾臓, リンパ節(下顎・腸間膜), 腎臓, 副腎, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 精囊, 前立腺, 下垂体, 甲状腺, 上皮小体(検査可能な動物のみ), 脳(大脳・小脳・延髄), 脊髄, 坐骨神経, 眼球, ハーダー腺および骨髄(胸骨・大腿骨)についてHE染色組織標本を作製し, 病理組織学検査を実施した。50 mg/kg群の検査で対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肺, 肝臓, 膵臓, 腎臓, 副腎および骨髄については, 1.5, 5 および 15 mg/kg群についても同様に検査した。なお, 対照群および50 mg/kg群の精巣については, PAS-ヘマトキシリン染色組織標本も作製したが, これらの標本について鏡検の必要を認めなかったため, 検査に供しなかった。

## 5.2 雌(P)

### 5.2.1 一般状態

一般状態および死亡の有無は、投与前・後の1日2回(ただし、剖検日は剖検前1回)観察した。

死亡例は、発見後速やかに剖検し、妊娠黄体数および着床数を数え、胎児、胎盤、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、リンパ節(下顎・腸間膜)、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、腔、下垂体、甲状腺、上皮小体、脳(大脳・小脳・延髄)、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)および乳腺を20%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後20%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

### 5.2.2 性周期

性周期は、投与開始日から交尾確認日まで毎日1回観察した。なお、発情期が連続2日間にわたって観察された場合は1回と計数した。

### 5.2.3 体重測定

体重は、交配開始前14日間および交配期間中は1週間に2回(測定日:投与1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 および 25 日)、妊娠期間中は妊娠0, 7, 14 および 21 日に、哺育期間中は哺育0 および 4 日にそれぞれ測定した。

### 5.2.4 摂餌量測定

摂餌量は、交配開始前14日間までは1週間に2回測定した(残量測定日:投与3, 6, 10 および 13 日)。また、妊娠期間中は妊娠2, 9, 16 および 21 日に、哺育期間中は哺育4日に測定した。

### 5.2.5 分娩状態の観察

交尾雌は自然分娩させ、分娩状態の異常の有無、分娩終了の確認を妊娠21日から妊娠25日の午前10時まで毎日行った。午前10時に分娩が終了していた場合、その日を哺育0日とした。

### 5.2.6 哺育状態の観察

母動物は、哺育状態を哺育4日まで毎日観察した。

新生児が全例死亡した母動物は、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、妊娠黄体数および着床数を数えた。脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下顎・腸間膜)、膀胱、子宮、腔、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)および乳腺は20%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後20%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

### 5.2.7 剖検および器官重量測定

母動物は、哺育4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剖検し、妊娠黄体数および着床数を数えた。脳(大脳, 小脳, 延髄), 下垂体, 甲状腺, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎および卵巣は重量を測定した。なお, 各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。ただし, 下垂体および甲状腺重量は, 20%中性緩衝ホルマリンで1晩固定後測定した。これらの器官は, 肺, 気管, 膵臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, リンパ節(下顎・腸間膜), 膀胱, 子宮, 膣, 上皮小体, 脊髄, 坐骨神経, 眼球, ハーダー腺, 骨髄(胸骨・大腿骨)および乳腺とともに20%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし, 眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後20%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

### 5.2.8 病理組織学検査

摘出した以下の器官・組織について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。なお, 切り出し後の器官・組織は, 10%中性緩衝ホルマリンで保存した。

対照群および50 mg/kg群(死亡例を含む)について, 心臓, 肺, 気管, 肝臓, 膵臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 胸腺, 脾臓, リンパ節(下顎・腸間膜), 腎臓, 副腎, 膀胱, 卵巣, 子宮, 膣, 下垂体, 甲状腺, 上皮小体(検査可能な動物のみ), 脳(大脳・小脳・延髄), 脊髄, 坐骨神経, 眼球, ハーダー腺, 骨髄(胸骨・大腿骨)および乳腺についてHE染色組織標本を作製し, 病理組織学検査を実施した。50 mg/kg群の検査で対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肺, 肝臓, 胃, 胸腺, 腎臓および副腎については, 1.5, 5および15 mg/kg群についても同様に検査した。

## 5.3 親動物(P)の生殖発生に及ぼす影響

14日間投与した雌雄を同一群内で1対1に組み合わせさせて同居交配した。交配期間は14日を限度として, 交尾を確認するまでの連続同居交配とした。

交尾確認は毎朝ほぼ一定時刻に行い, 膣垢内に精子または膣栓を確認した雌を交尾成立動物として, その日を妊娠0日として起算した。

## 5.4 新生児(F<sub>1</sub>)

### 5.4.1 出産時の観察

出産時に総出産児数と性, 死産児数, 新生児数および外表異常の有無を観察した。死産児は, 20%中性緩衝ホルマリンで固定し, 10%中性緩衝ホルマリンに保存した。

### 5.4.2 新生児の観察

新生児は, 一般状態および死亡の有無を毎日1回観察した。死亡児は, 剖検後20%中性緩衝ホルマリンで固定し, 10%中性緩衝ホルマリンに保存した。

#### 5.4.3 体重測定

体重は、哺育0日(出生日)および4日に測定した。

#### 5.4.4 剖検

生存児は、哺育4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剖検した。剖検で異常の認められた出生児は、20%中性緩衝ホルマリンで固定し、10%中性緩衝ホルマリンに保存した。

### 6. 統計学的方法

有意差検定は以下に示したように、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。新生児の体重は一腹の平均値と合計値も算出した。妊娠期間中に死亡した50 mg/kg 群の5例(No. F05557, F05558, F05559, F05560 および F05562)は、出産率の集計には用いなかった。

#### 〈検定方法〉

体重(親動物, 新生児), 摂餌量, 尿量, 尿比重, 血液学検査, 血液生化学検査, 器官の絶対重量および相対重量, 発情回数, 交尾所要日数, 妊娠期間 [分娩日(哺育0日) - 交尾確認日], 妊娠黄体数, 着床数, 着床率 [(着床数/妊娠黄体数) × 100], 総出産児数(新生児数 + 死産児数), 新生児数, 死産児数, 分娩率 [(総出産児数/着床数) × 100], 児の産出率 [(哺育0日の新生児数/着床数) × 100], 出生率 [(哺育0日の新生児数/総出産児数) × 100], 哺育4日の生存児数, 哺育4日の生存率 [(哺育4日の生存児数/哺育0日の新生児数) × 100], 外表異常の出現率 [(外表異常児数/新生児数) × 100], 性比(雄/雌)および哺育4日の生存児の剖検での異常の出現率 [(剖検での異常児数/哺育4日の生存児数) × 100] 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。一方, 等分散と認められなかった場合は, 順位を利用した一元配置法による分析(Kruskal-Wallis の検定)を行い, 有意ならば順位を利用した Dunnett 型の検定法により行った。

交尾率 [(交尾成立動物数/同居動物数) × 100], 受胎率 [(受胎雌数/交尾成立動物数) × 100] および出産率 [(新生児出産雌数/受胎雌数) × 100] は,  $\chi^2$  検定により行った。

なお, 病理組織学検査において, 50 mg/kg 群の雌雄で毒性学的影響が示唆され他の用量群についても検査を実施した雄の肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎および骨髄, 雌の肺, 肝臓, 胃, 胸腺, 腎臓および副腎の所見については, 対照群との群間比較を上記の順位を利用した Dunnett 型の検定法を用いて行った。そこで対照群との間に有意差が認められた場合は, Cochran・Armitage の傾向検定を用いて用量反応性の検定を行った。

## 結果

## I. 反復投与毒性

## 1. 雄(P)に及ぼす影響

## 1.1 一般状態(Table 1-1~1-4, Appendix 1-1~1-5)

死亡および瀕死例は、いずれの群でも認められなかった。

一般状態観察において、対照群および 1.5 mg/kg 群では異常はみられなかった。5 mg/kg 群では、投与 18 日の投与後に一過性の流涎が 2 例みられた。15 mg/kg 群では、投与 6 日以降の投与後に一過性の流涎が 12 例みられた。50 mg/kg 群では、投与 1 日以降の投与後に一過性の流涎が 12 例みられた。

## 1.2 体重(Table 2, Fig.2, Appendix 2-1~2-5)

1.5 および 5 mg/kg 群では、対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 15~49 日に体重の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 4~49 日に体重の有意な低値がみられた。

## 1.3 摂餌量(Table 3, Fig.3, Appendix 3-1~3-5)

1.5 および 5 mg/kg 群では、対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 3~34, 45 および 48 日に摂餌量の有意な低値がみられた。

## 1.4 尿検査(Table 4-1 および 4-2, Appendix 4-1~4-5)

1.5, 5 および 15 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。50 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量の高値傾向がみられた。

色調, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンおよび沈渣は、1.5, 5 および 15 mg/kg 群では対照群とほぼ同程度であった。50 mg/kg 群では、対照群と比べて pH の低値傾向がみられた。

## 1.5 血液学検査(Table 5, Appendix 5-1~5-5)

1.5 および 5 mg/kg 群では、対照群と比べてフィブリノーゲン濃度の有意な低値がみられた。15 mg/kg 群では、対照群と比べてヘモグロビン量, MCV, MCH, PT, APTT およびフィブリノーゲン濃度の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, MCV, MCH, PT, APTT およびフィブリノーゲン濃度の有意な低値, 血小板数の有意な高値がみられた。

その他, 5 mg/kg 群では、対照群と比べてリンパ球率の有意な低値および好中球率の有意な高値がみられたが、投与量に依存したものではないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。

## 1.6 血液生化学検査(Table 6, Appendix 6-1~6-5)

1.5 mg/kg 群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。5 mg/kg 群では、対照群と比べて総蛋白の有意な低値および無機リンの有意な高値がみられた。15 mg/kg 群では、対照群と比べて ALP および総蛋白の有意な低値、ALT および無機リンの有意な高値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて ALP、総蛋白、アルブミンおよび Na の有意な低値、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総コレステロールおよび無機リンの有意な高値がみられた。

その他、5 および 15 mg/kg 群では、対照群と比べて A/G の有意な高値がみられたが、投与量に依存したものではないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。

## 1.7 剖検(Table 7, Appendix 7-1~7-5)

対照群では、腎臓(左)に白色斑が1例(No.M01110)みられた。1.5, 5 および 15 mg/kg 群では、いずれにも異常はみられなかった。50 mg/kg 群では、精巣上体(右尾部)に黄白色結節が1例(No.M05510)みられたが、通常認められるものであり、偶発例と判断された。

## 1.8 器官重量(Table 8, Appendix 8-1~8-5)

剖検日の体重において、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べて有意差はみられなかった。15 および 50 mg/kg 群では、対照群と比べて体重の有意な低値がみられた。

器官重量において、1.5 mg/kg 群では対照群と比べていずれの絶対および相対重量にも有意差はみられなかった。50 mg/kg 群では、対照群と比べて胸腺の絶対重量の有意な低値、副腎の絶対重量の有意な高値、肝臓、脾臓、腎臓および副腎の相対重量の有意な高値がみられた。

その他、5 mg/kg 群では、対照群と比べて下垂体の絶対重量の有意な低値がみられたが、投与量に依存したものではないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。15 mg/kg 群では、対照群と比べて心臓および腎臓の絶対重量の有意な低値および脳および精巣の相対重量の有意な高値がみられたが、それらの絶対重量と相対重量に関連した変化は認められないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。また、50 mg/kg 群では、対照群と比べて下垂体および心臓の絶対重量の有意な低値、脳、精巣および精巣上体の相対重量の有意な高値がみられたが、それらの絶対重量と相対重量に関連した変化は認められないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。

## 1.9 病理組織学検査(Table 9-1~9-2, Appendix 9-1~9-5)

肺(Photo 1 および 2) : 5 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が1例および限局性の炎症性細胞浸潤が1例みられ、それらの程度は泡沫細胞集簇がごく軽度、限局性の炎症性細胞浸潤が軽度であった。15 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が1例および限局性の炎症性細胞浸潤が2例みられ、それらの程度は泡沫細胞集簇がごく軽度、限局性の炎症性細胞浸潤がごく軽度~軽度であった。50 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が4例および限局性の炎症性細胞浸潤が3例みられ、それらの程度は泡沫細胞集簇がごく軽度、限局性の炎症性細胞浸潤がごく軽度~軽度であった。なお、泡沫細胞集簇は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

肝臓(Photo 3) : 5 mg/kg 群では、限局性の肝細胞壊死が1例みられ、その程度は軽度であった。50 mg/kg 群では、限局性の肝細胞壊死が1例みられ、その程度は軽度であった。その他、微小肉芽腫が対照群で11例、1.5 mg/kg 群で9例、5 mg/kg 群で9例、15 mg/kg 群で9例および50 mg/kg 群で8例、髄外造血が対照群および1.5 mg/kg 群で各1例みられたが、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断された。

脾臓(Photo 4) : 50 mg/kg 群では、限局性の腺細胞変性が2例みられ、それらの程度はごく軽度～軽度であった。その他、細胞浸潤が1.5および5 mg/kg 群で各1例みられたが、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断された。

腎臓(Photo 5 および 6) : 50 mg/kg 群では、尿細管上皮変性が4例および尿細管上皮空胞変性が3例みられ、それらの程度は尿細管上皮変性がごく軽度～軽度、尿細管上皮空胞変性が軽度～中等度であった。尿細管上皮変性および尿細管上皮空胞変性は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められた。その他、限局性のリンパ様細胞浸潤が1.5 mg/kg 群で1例および15 mg/kg 群で2例、尿細管上皮好塩基性変化が対照群で1例、5 mg/kg 群で1例および50 mg/kg 群で2例、腎盂腎炎が対照群で1例みられたが、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断された。

副腎(Photo 7) : 15 mg/kg 群では、束状帯肥大が2例みられ、それらの程度はごく軽度であった。50 mg/kg 群では、束状帯肥大が12例みられ、それらの程度はごく軽度～軽度であった。束状帯肥大は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

精巣 : 限局性の精細管変性が50 mg/kg 群で1例みられた。

骨髄(Photo 8 および 9) : 50 mg/kg 群では、限局性の変性が1例および造血減少が1例みられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

心臓 : リンパ様細胞浸潤が対照群および50 mg/kg 群で各1例、限局性の組織球浸潤が対照群で4例みられた。

脾臓 : 髄外造血が対照群で7例および50 mg/kg 群で3例みられた。

甲状腺 : 異所性胸腺が対照群で1例みられた。

精巣上体 : 精子肉芽腫が50 mg/kg 群で2例みられた。

前立腺 : リンパ様細胞浸潤が対照群で7例みられた。

眼球 : 網膜(右)の不整配列が対照群で1例みられた。

なお、これらの変化は、対照群でも通常観察される変化であり、また、投与群の変化は対照群の出現頻度と比べて差がないことから、偶発的変化と判断された。

その他には、対照群および50 mg/kg 群とも、気管、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、精囊、下垂体、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経およびハーダー腺に異常はみられなかった。

## 2. 雌(P)に及ぼす影響

### 2.1 一般状態(Table 10-1~10-2, 11-1~11-2 および 12, Appendix 10-1~10-5, 11-1~11-5 および 12-1~12-5)

死亡は、50 mg/kg 群で 5 例(No.F05557:妊娠 19 日, No.F05558:妊娠 20 日, No.F05559:妊娠 21 日, No.F05560:妊娠 21 日, No.F05562:妊娠 21 日)認められた。

一般状態において、交配開始前および交配期間中には、対照群, 1.5 および 5 mg/kg 群では一般状態に異常はみられなかった。15 mg/kg 群では、投与 6 日以降の投与後に一過性の流涎が 12 例みられた。50 mg/kg 群では、投与 1 日以降の投与後に一過性の流涎が 12 例みられた。

妊娠期間中には、対照群, 1.5 および 5 mg/kg 群では一般状態に異常はみられなかった。15 mg/kg 群では、投与後に一過性の流涎が 12 例みられた。50 mg/kg 群では、死亡例において投与後に一過性の流涎が 5 例、自発運動の低下が 2 例、体温下降が 2 例、口の周囲の汚れが 1 例みられた。50 mg/kg 群の生存例では、投与後に一過性の流涎が 7 例みられた。

哺育期間中には、対照群, 1.5 および 5 mg/kg 群では一般状態に異常はみられなかった。15 mg/kg 群では、投与後に一過性の流涎が 10 例みられた。50 mg/kg 群では、投与後に一過性の流涎が 5 例、自発運動の低下が 1 例みられた。

### 2.2 体重(Table 13~15, Fig.4 および 5, Appendix 13-1~13-5, 14-1~14-5 および 15-1~15-5)

交配開始前および交配期間中には、1.5, 5 および 15 mg/kg 群では対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。50 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 11 および 18 日に体重の有意な低値がみられた。

妊娠期間中には、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠 14 および 21 日に体重の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠 0~21 日に体重の有意な低値がみられた。

哺育期間中には、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 0 および 4 日に体重の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 0 日に体重の有意な低値、哺育 4 日に低値傾向がみられた。

### 2.3 摂餌量(Table 16~18, Fig.6 および 7, Appendix 16-1~16-5, 17-1~17-5 および 18-1~18-5)

交配開始前には、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 3~10 日に摂餌量の有意な低値がみられた。

妊娠期間中には、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠 2, 9 および 21 日に摂餌量の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠 2~21 日に摂餌量の有意な低値がみられた。

哺育期間中には、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べて摂餌量に有意差はみられなかつ

た。15 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 4 日に摂餌量の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 4 日に摂餌量の低値傾向がみられた。

## 2.4 剖検(Table 19-1 および 19-2, Appendix 19-1~19-5)

生存例においては、対照群では脾臓と脂肪組織の癒着が 1 例(No. F01153)みられた。1.5 mg/kg 群では、いずれにも異常はみられなかった。5 mg/kg 群では、胸腺萎縮が 2 例および肝臓の白色斑が 1 例みられた。15 mg/kg 群では、胸腺萎縮が 10 例および前胃粘膜の肥厚が 1 例みられた。50 mg/kg 群では、胸腺萎縮が 7 例、肝臓の白色斑が 2 例および前胃粘膜潰瘍が 2 例みられた。

死亡例においては、50 mg/kg 群で胸腺萎縮が 3 例、腺胃粘膜暗赤色化が 2 例、副腎腫大が 4 例および前胃粘膜潰瘍が 1 例みられたが、1 例では異常は認められなかった。

## 2.5 器官重量(Table 20, Appendix 20-1~20-5)

剖検日の体重において、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べて有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では、対照群と比べて体重の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて体重の低値傾向がみられた。

器官重量において、1.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比べて胸腺の絶対および相対重量の有意な低値がみられた。15 mg/kg 群では、対照群と比べて胸腺の絶対および相対重量の有意な低値、副腎の絶対および相対重量の有意な高値、脾臓の絶対重量の有意な低値、肝臓、腎臓および卵巣の相対重量の有意な高値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて胸腺の絶対および相対重量の低値傾向、副腎の絶対および相対重量の高値傾向、脾臓の絶対重量の低値傾向、肝臓、腎臓および卵巣の相対重量の高値傾向がみられた。

その他、1.5 mg/kg 群では、対照群と比べて心臓の絶対重量の有意な低値がみられたが、絶対重量と相対重量に関連した変化は認められないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。また、15 mg/kg 群では、対照群と比べて下垂体および心臓の絶対重量の有意な低値、脳の相対重量の有意な高値がみられたが、それらの絶対重量と相対重量に関連した変化は認められないことから、投与に基づく変化ではないと判断された。

## 2.6 病理組織学検査

### 2.6.1 生存例(Table 21-1~21-2, Appendix 21-1~21-5)

肺：1.5 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が 1 例みられ、その程度は軽度であった。5 mg/kg 群では、限局性の炎症性細胞浸潤が 3 例みられ、その程度はごく軽度～軽度であった。15 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が 2 例および限局性の炎症性細胞浸潤が 3 例みられ、それらの程度は泡沫細胞集簇がごく軽度～軽度、限局性の炎症性細胞浸潤がごく軽度～軽度であった。50 mg/kg 群では、泡沫細胞集簇が 4 例、限局性の炎症性細胞浸潤が 2 例みられ、それらの程度は泡沫細胞集簇がごく軽度、限局性の炎症性細胞浸潤がごく軽度であった。なお、泡沫細胞集簇は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

肝臓：5 mg/kg 群では、限局性の肝細胞壊死が 1 例みられ、その程度は軽度であった。50 mg/kg

群では、限局性の肝細胞壊死が2例および肝細胞空胞化が1例みられ、それらの程度は限局性の肝細胞壊死が軽度、肝細胞空胞化が中等度であった。なお、限局性の肝細胞壊死は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。その他、微小肉芽腫が5 mg/kg 群で1例および15 mg/kg 群で2例、髓外造血が対照群で1例、門脈周囲性肝細胞空胞化が5 mg/kg 群で1例みられたが、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断された。

胃(Photo 10 および 11) : 1.5 mg/kg 群では、前胃粘膜下織細胞浸潤が1例みられ、その程度はごく軽度であった。5 mg/kg 群では、前胃粘膜下織細胞浸潤が1例みられ、その程度はごく軽度であった。15 mg/kg 群では、前胃粘膜下織細胞浸潤が4例、前胃の扁平上皮過形成が5例および前胃粘膜下織水腫が1例みられ、それらの程度は前胃粘膜下織細胞浸潤がごく軽度～軽度、前胃の扁平上皮過形成がごく軽度～軽度、前胃粘膜下織水腫が中等度であった。50 mg/kg 群では、粘膜下織炎症性細胞浸潤が1例、前胃潰瘍が1例、前胃糜爛が1例および前胃上皮下浮腫が1例みられ、それらの程度は粘膜下織炎症性細胞浸潤が軽度、前胃潰瘍がごく軽度、前胃糜爛がごく軽度、前胃上皮下浮腫がごく軽度であった。前胃粘膜下織細胞浸潤および前胃の扁平上皮過形成は、15 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、前胃の扁平上皮過形成については用量相関性も確認された。

胸腺(Photo 12) : 1.5 mg/kg 群では、萎縮が1例みられ、その程度はごく軽度であった。5 mg/kg 群では、萎縮が2例みられ、それらの程度はごく軽度～軽度であった。15 mg/kg 群では、萎縮が10例みられ、それらの程度はごく軽度～中等度であった。50 mg/kg 群では、萎縮が7例みられ、それらの程度はごく軽度～高度であった。萎縮は、15 および 50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

腎臓 : 15 mg/kg 群では、尿細管上皮変性が3例みられ、それらの程度はごく軽度であった。50 mg/kg 群では、尿細管上皮空胞変性が1例および尿細管上皮変性が4例みられ、それらの程度は尿細管上皮空胞変性が軽度、尿細管上皮変性がごく軽度～軽度であった。尿細管上皮変性は、50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。その他、尿細管上皮好塩基性変化が対照群で1例みられたが、偶発的変化と判断された。

副腎 : 1.5 mg/kg 群では、束状帯肥大が1例みられ、その程度はごく軽度であった。5 mg/kg 群では、束状帯肥大が2例みられ、それらの程度はごく軽度であった。15 mg/kg 群では、束状帯肥大が9例みられ、それらの程度はごく軽度～中等度であった。50 mg/kg 群では、束状帯肥大が7例みられ、それらの程度はごく軽度～軽度であった。束状帯肥大は、15 および 50 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

脾臓 : 被膜に炎症性細胞浸潤が対照群で1例、大網との癒着が対照群で1例、髓外造血が対照群で12例および50 mg/kg 群で4例みられた。

下垂体 : 嚢胞が対照群で1例および50 mg/kg 群で1例みられた。

なお、これらの変化のうち、投与群で認められた変化は対照群の出現頻度と比べて差がないことから、偶発的変化と判断された。

その他には、対照群および50 mg/kg 群とも、心臓、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、十

二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，膀胱，卵巣，子宮，腔，甲状腺，上皮小体，大脳，小脳，延髄，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，骨髓(胸骨，大腿骨)および乳腺に異常はみられなかった。

#### 2.6.2 死亡例(Table 21-3, Appendix 21-6)

50 mg/kg 群の 5 例(No.F05557, F05558, F05559, F05560 および F05562)とも，各組織に死後変化が認められたが，その他に以下の組織学所見が得られた。

肺：鬱血が 2 例および限局性の線維化が 1 例みられ，それらの程度は鬱血が軽度，限局性の線維化が軽度であった。

肝臓：限局性の肝細胞壊死が 4 例みられ，その程度は軽度であった。微小肉芽腫が 1 例みられた。

胃：粘膜の黄褐色色素沈着が 1 例，前胃の限局性潰瘍が 1 例および腺胃鬱血が 1 例みられ，それらの程度は粘膜の黄褐色色素沈着が軽度，前胃の限局性潰瘍がごく軽度，腺胃鬱血が軽度であった。

胸腺：萎縮が 1 例みられ，その程度は高度であった。

副腎：束状帯肥大が 4 例みられ，それらの程度はごく軽度～中等度であった。鬱血が 1 例みられ，その程度は軽度であった。

## II. 生殖発生毒性

### 1. 親動物(P)の生殖発生に及ぼす影響

#### 1.1 発情回数(Table 22, Appendix 22-1~22-5)

交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は，各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

#### 1.2 交尾所要日数，交尾率，受胎雌数および受胎率(Table 22, Appendix 22-1~22-5)

未交尾の組み合わせは，いずれの群にもみられなかった。したがって，交尾率はいずれの群とも 100 %であった。交尾所要日数は，各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

不受胎雌は，いずれの群にもみられなかった。したがって，受胎率はいずれの群とも 100 %であった。

#### 1.3 妊娠期間および分娩状態(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

妊娠期間は，各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

分娩状態において，対照群，1.5 および 5 mg/kg 群ではいずれの母動物にも異常はみられなかった。15 mg/kg 群の 2 母動物(No.F04458 および F04461)では，出産児が全例死亡したため(No.F04458: 8 例の死産児を確認，No.F04461: 13 例の死産児を確認)，新生児は得られなかった。50 mg/kg 群の 1 母動物(No.F05555)では，出産児が全例死亡したため(10 例の死産児を確認)，新生児は得られなかった。

#### 1.4 妊娠黄体数, 着床数および着床率(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

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

#### 1.5 出産率および哺育状態(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

出産率は, 対照群, 1.5, および 5 mg/kg 群では 100 %であった。15 mg/kg 群では, 2 母動物(No.F04458 および F04461)で新生児が得られなかったため, 出産率は 83.3 %であった。50 mg/kg 群では, 1 母動物(No.F05555)で新生児が得られなかったため, 出産率は 85.7 %であった。なお, 50 mg/kg 群の 5 母動物(No.F05557, F05558, F05559, F05560 および F05562)は, 妊娠後期に死亡したため出産率の集計から除外した。

哺育状態において, 対照群および 1.5 mg/kg 群では異常はみられなかった。5 mg/kg 群では, 1 母動物(No.F03352)で巣作り不良および乳頭発育不良がみられ, 全新生児が死亡した。15 mg/kg 群では, 3 母動物(No.F04451, F04453 および F04457)で巣作り不良および乳頭発育不良がみられ, 1 母動物(No.F04457)の全新生児は死亡した。50 mg/kg 群では, 3 母動物(No.F05551, F05552 および F05561)で巣作り不良および乳頭発育不良, 1 母動物(No.F05553)で巣作り不良がみられ, 4 母動物(No.F05551, F05552, No.F05556 および F05561)の全新生児が死亡した。

### 2. 新生児( $F_1$ )に及ぼす影響

#### 2.1 総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率および出生率(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

1.5 および 5 mg/kg 群では, 対照群と比べて総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率および出生率に有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 0 日の新生児数および児の産出率の低値傾向, 出生率の有意な低値, 死産児数の有意な高値がみられた。50 mg/kg 群では, 対照群と比べて出生率の有意な低値, 死産児数の有意な高値, 哺育 0 日の新生児数および児の産出率の低値傾向がみられた。

#### 2.2 新生児の一般状態, 哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比, 哺育 4 日の生存率および外表異常(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

1.5 および 5 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比および哺育 4 日の生存率に有意差はみられなかった。15 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 4 日の生存児数および哺育 4 日の生存率の低値傾向がみられた。50 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 4 日の生存児数および哺育 4 日の生存率の有意な低値がみられた。

新生児の外表観察においては, 対照群, 各投与群とも異常はみられなかった。

死産児においては, 50 mg/kg 群で無尾が 1 例みられたが, 偶発例と考えられた。

新生児の一般状態において, 対照群, 1.5 および 5 mg/kg 群では異常はみられなかった。15 mg/kg 群では, 2 母動物(No.F04451 および F04453)の新生児で体温低下がみられた。50 mg/kg 群では, 4 母動物(No.F05551, F05552, F05553 および F05561)の新生児で体温低下がみられた。

### 2.3 新生児の体重(Table 24, Fig.8, Appendix 24-1~24-5)

1.5 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育4日に雄平均体重、哺育0および4日に雌平均体重、哺育4日に腹平均体重の有意な低値、哺育0日に雄平均体重および哺育0日に腹平均体重の低値傾向がみられた。5 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育4日に雄平均体重、哺育0および4日に雌平均体重、哺育0および4日に腹平均体重ならびに哺育4日に腹合計体重の有意な低値、哺育0日に雄平均体重および哺育0日に腹合計体重の低値傾向がみられた。15 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育0および4日に雌雄別平均体重、哺育0および4日に腹平均体重ならびに哺育0および4日に腹合計体重の有意な低値がみられた。50 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育0日に雌雄別平均体重、哺育0日に腹平均体重および哺育0日に腹合計体重の有意な低値がみられた。また、50 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育4日に雌雄別平均体重、哺育4日に腹平均体重および哺育4日に腹合計体重の低値傾向がみられた。

### 2.4 生存児の剖検(Table 25, Appendix 25-1~25-5)

対照群、1.5、15 および 50 mg/kg 群では、異常はみられなかった。5 mg/kg 群では、腎盂拡張(左右)が雄1例みられたが、有意差は認められなかった。

### 2.5 死亡児の剖検

いずれの群とも、異常はみられなかった。

## 考察

硝酸カドミウム・四水和物のラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する毒性影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、50 mg/kg を最高用量とし、以下公比約3により15, 5および1.5 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。

雄に関しては、死亡および瀕死例はいずれの群にも認められなかった。一般状態では、5 mg/kg 以上の群で投与後に一過性の流涎がみられたが、痙攣などの神経症状は認められないことから、被験物質の刺激性に基づくものと判断され、毒性症状とはみなさなかった。体重において、15 mg/kg 以上の群でほぼ投与期間を通して低値がみられた。摂餌量においては、15 mg/kg 群で一過性の低値、50 mg/kg 群でほぼ投与期間を通して低値がみられた。投与期間終了前の尿検査において、50 mg/kg 群で尿量の高値傾向およびpHの低値傾向がみられた。

投与期間終了時の血液学検査において、1.5 mg/kg 以上の群でフィブリノーゲン濃度の低値、15 mg/kg 以上の群でヘモグロビン量、MCV、MCH、PTおよびAPTTの低値、50 mg/kg 群で赤血球数、ヘマトクリット値の低値ならびに血小板数の高値がみられた。血液生化学検査において、5 mg/kg 以上の群で総蛋白の低値ならびに無機リンの高値、15 mg/kg 以上の群でALPの低値ならびにALTの高値、50 mg/kg 群でアルブミンおよびNaの低値、AST、 $\gamma$ -GTPおよび総コレステロールの高値がみられた。剖検では、投与に起因する変化はみられなかった。

器官重量では、50 mg/kg 群で胸腺の絶対重量の低値、副腎の絶対重量の高値、肝臓、脾臓、腎臓および副腎の相対重量の高値がみられた。

病理組織学検査では、肺において、5 mg/kg 以上の群で泡沫細胞集簇および限局性の炎症性細胞浸潤がみられた。肝臓において、5 および50 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死がみられた。脾臓において、50 mg/kg 群で限局性の腺細胞変性がみられた。腎臓において50 mg/kg 群で尿細管上皮変性および尿細管上皮空胞変性がみられた。副腎において、15 mg/kg 以上の群で束状帯肥大がみられた。精巣において、50 mg/kg 群で限局性の精細管変性がみられた。骨髄において、50 mg/kg 群で限局性の変性および造血減少がみられた。

以上のように、硝酸カドミウム・四水和物の一般毒性学的影響としては肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣および骨髄への影響が顕著であった。器官重量で認められた50 mg/kg 群の胸腺の絶対重量の低値ならびに脾臓の相対重量の高値は、それらの器官・組織に病理組織学影響はみられなかったことから、軽微な変化と考えられる。

雌に関しては、50 mg/kg 群で5例が妊娠末期に死亡した。50 mg/kg 群の死亡例では、一般状態観察において自発運動の低下、体温下降および口の周囲の汚れ、剖検において胸腺萎縮、腺胃粘膜暗赤色化、前胃粘膜潰瘍および副腎腫大、病理組織学的には肺に鬱血および限局性の線維化、肝臓に限局性の肝細胞壊死、胃粘膜の黄褐色色素沈着、前胃の限局性潰瘍、腺胃鬱血、胸腺に萎縮、副腎に束状帯肥大および鬱血が認められた。したがって、呼吸器障害、消化管障害あるいは全身状態の悪化による衰弱が死因と考えられる。

一般状態観察において、雄の場合と同様に15 および50 mg/kg 群で認められた流涎は毒性症

状とはみなさなかつた。体重において、交配開始前および交配期間中に 50 mg/kg 群で低値、妊娠および哺育期間中に 15 mg/kg 以上の群で低値がみられた。摂餌量において、交配開始前、妊娠および哺育期間中とも、15 mg/kg 以上の群で低値あるいは低値傾向がみられた。

剖検において、5 mg/kg 群で胸腺萎縮および肝臓の白色斑、15 mg/kg 群で胸腺萎縮および前胃粘膜の肥厚、50 mg/kg 群で胸腺萎縮、肝臓の白色斑および前胃粘膜潰瘍がみられた。

器官重量では、1.5 mg/kg 以上の群で胸腺の絶対および相対重量の低値あるいは低値傾向、15 mg/kg 以上の群で副腎の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向、脾臓の絶対重量の低値あるいは低値傾向、肝臓、腎臓および卵巣の相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。

病理組織学検査では、肺において 1.5 mg/kg 群で泡沫細胞集簇、5 mg/kg 群で限局性の炎症性細胞浸潤、15 mg/kg 群で泡沫細胞集簇および限局性の炎症性細胞浸潤、50 mg/kg 群で泡沫細胞集簇および限局性の炎症性細胞浸潤、肝臓において 5 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死、50 mg/kg 群で限局性の肝細胞壊死および肝細胞空胞化、胃において 1.5 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤、5 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤、15 mg/kg 群で前胃粘膜下織細胞浸潤、前胃の扁平上皮過形成および前胃粘膜下織水腫、50 mg/kg 群で粘膜下織炎症性細胞浸潤、前胃潰瘍、前胃糜爛および前胃上皮下浮腫、胸腺において 1.5 mg/kg 以上の群で萎縮、腎臓において 15 mg/kg 群で尿細管上皮変性、50 mg/kg 群で尿細管上皮空胞変性および尿細管上皮変性、副腎において 1.5 mg/kg 以上の群で束状帯肥大がみられた。

以上のように、硝酸カドミウム・四水和物の一般毒性学的影響としては雄の場合と同様に肺、肝臓、腎臓および副腎への影響が顕著であった。また、病理組織学検査において雄では影響は認められなかつた胃および胸腺にも異常がみられた。しかし、病理組織学検査において雄で影響の認められた脾臓および骨髄に異常はみられなかつた。器官重量で認められた 15 mg/kg 以上の群の脾臓の絶対重量の低値あるいは低値傾向、卵巣の相対重量の高値あるいは高値傾向は、それらの器官・組織に病理組織学影響はみられなかつたことから、軽微な変化と考えられる。なお、ヒトにおいて低レベルのカドミウムに長期間暴露したときの主症状は、慢性の閉塞性肺疾患、肺気腫および慢性腎尿細管障害であり、心血管および骨格系にも影響が生じるとされている<sup>1,4)</sup>。したがって、当試験において肺に認められた組織学的変化は、ヒトにおいてカドミウムに長期間暴露したときに肺に生じる変化と類似したものと考えられる。

親動物の生殖発生に対しては、前述したように 50 mg/kg 群でも精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膣および乳腺に病理組織学変化は認められなかつた。また、発情回数、交尾率、交尾所要日数、受胎率、妊娠黄体数、着床数、着床率および妊娠期間では、投与に起因する変化はみられなかつた。分娩状態において、15 mg/kg 群の 2 母動物および 50 mg/kg 群の 1 母動物では、出産児が全例死亡した。哺育状態において、5 mg/kg 群の 1 母動物で哺育行動異常(巣作り不良および乳頭発育不良)がみられ、全新生児が死亡した。15 mg/kg 群では 3 母動物で哺育行動異常(巣作り不良および乳頭発育不良)がみられ、1 母動物の全新生児が死亡した。50 mg/kg 群では 4 母動物で哺育行動異常(巣作り不良および乳頭発育不良、ただし、1 母動物は巣作り不良のみ)がみられ、4 母動物の全新生児が死亡した。すなわち、5 mg/kg 以上の群で哺育状態に異常が認められ、15 mg/kg 以上の群で哺育率が低値傾向にあると考えられる。

したがって、当試験条件下における硝酸カドミウム・四水和物の生殖発生毒性学的な無影響

量は、雄親動物が 50 mg/kg/day, 雌親動物が 1.5 mg/kg/day と考えられる。

児動物に対しては、15 mg/kg 以上の群で哺育 0 日の新生児数および児の産出率の低値傾向、出生率の低値、死産児数の高値、体温低下がみられた。また、15 mg/kg 以上の群で哺育 4 日の生存児数および哺育 4 日の生存率の低値傾向あるいは低値がみられた。新生児の外表観察において、投与に起因する変化はみられなかった。児動物の体重では、1.5 mg/kg 以上の群で哺育 0 および 4 日に雌雄別平均体重ならびに腹平均体重の低値あるいは低値傾向、5 mg/kg 以上の群で哺育 0 および 4 日に腹合計体重の低値あるいは低値傾向がみられた。

児動物の剖検では、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、硝酸カドミウム・四水和物の一般毒性学的無影響量は、雄では 1.5 mg/kg 投与によりフィブリノーゲン濃度の低値が認められたことから 1.5 mg/kg/day 未満、雌では 1.5 mg/kg 投与により胸腺の絶対および相対重量の低値、肺、胃、胸腺および副腎の組織学変化が認められたことから 1.5 mg/kg/day 未満と考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では 50 mg/kg 投与しても交尾能および授胎能に影響が認められなかったことから 50 mg/kg/day, 雌では 5 mg/kg 投与により哺育行動異常が認められたことから 1.5 mg/kg/day と考えられる。児動物では、1.5 mg/kg 投与により体重の低値が認められたことから、1.5 mg/kg/day 未満と考えられる。

## 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) : 硝酸カドミウム・四水和物のラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験(試験番号 : 501019P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 3) Nomiya, K.: Recent progress and perspectives in cadmium health effects studies. *Sci. Total Environ.*, 14:199-232, 1980.
- 4) Friberg, L., and Kjellstrom, T.: Cadmium. In Bronner, F., and Coburn, J. W. (eds.): *Disorders of Mineral Metabolism. Vol. 1, Trace Minerals.* Academic Press, Inc., New York, 1981, pp. 318-334.

Table 1-1 General signs of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																													
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	15	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
Normal		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	12	5	12	4	12	5	12	4	12	4	12	4	12	4	12	5	12	4		
Salivation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	7	0	8	0	7	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8		
50	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
	Normal	12	10	12	8	12	7	12	6	12	7	12	2	12	2	12	4	12	4	12	3	12	2	12	2	12	2	12	4	12	3	
	Salivation	0	2	0	4	0	5	0	6	0	5	0	10	0	10	0	8	0	8	0	9	0	10	0	10	0	10	0	8	0	9	

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

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 1-2 General signs of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																													
			16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
	5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Normal	12	12	12	12	12	10	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Salivation	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	15	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Normal	12	9	12	5	12	6	12	3	12	5	12	5	12	6	12	5	12	5	12	3	12	5	12	4	12	4	12	4		
		Salivation	0	3	0	7	0	6	0	9	0	7	0	7	0	6	0	7	0	7	0	9	0	7	0	8	0	8	0	8		
	50	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Normal	12	7	12	4	12	5	12	2	12	4	12	3	12	3	12	4	12	4	12	5	12	4	12	3	12	3	12	4		
		Salivation	0	5	0	8	0	7	0	10	0	8	0	9	0	9	0	8	0	8	0	7	0	8	0	9	0	9	0	8		

41  
Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.  
Pre: before administration, Post: after administration.

Table 1-3 General signs of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																													
			31		32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42		43		44		45	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	15	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
50	Normal	Number of males	12	6	12	3	12	5	12	6	12	4	12	3	12	2	12	3	12	4	12	2	12	5	12	3	12	3	12	4	12	5
		Salivation	0	6	0	9	0	7	0	6	0	8	0	9	0	10	0	9	0	8	0	10	0	7	0	9	0	9	0	10	0	7
50	Normal	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Salivation	12	5	12	3	12	2	12	5	12	3	12	3	12	3	12	1	12	1	12	3	12	3	12	2	12	5	12	0	12	2
		Salivation	0	7	0	9	0	10	0	7	0	9	0	9	0	9	0	11	0	11	0	9	0	9	0	10	0	7	0	12	0	10

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

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 1-4 General signs of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration										Total <sup>#</sup>	
			46		47		48		49		50			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
	5	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	15	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	4	12	3	12	4	12	6	12			-
		Salivation	0	8	0	9	0	8	0	6	0			12
	50	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	3	12	1	12	2	12	3	12			-
		Salivation	0	9	0	11	0	10	0	9	0			12

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

Pre: before administration, Post: after administration.

#: Number of males showing abnormal signs at least once between days 1 and 50 of administration.

Table 2 Body weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control		nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0		1.5	5	15	50
Number of males	12		12	12	12	12
Days of administration						
1	349 ± 10	348 ± 9	349 ± 11	348 ± 11	350 ± 11	
4	357 ± 11	363 ± 11	357 ± 14	349 ± 10	337 ± 13 **	
8	374 ± 12	381 ± 13	371 ± 17	363 ± 16	352 ± 13 **	
11	385 ± 16	392 ± 13	380 ± 21	369 ± 16	360 ± 14 **	
15	394 ± 17	404 ± 15	391 ± 21	376 ± 18 *	366 ± 14 **	
18	404 ± 16	411 ± 17	398 ± 22	380 ± 18 **	365 ± 13 **	
22	420 ± 22	426 ± 18	414 ± 22	393 ± 18 **	372 ± 14 **	
25	430 ± 23	436 ± 20	423 ± 22	403 ± 21 **	382 ± 15 **	
29	443 ± 24	452 ± 24	438 ± 25	413 ± 22 **	390 ± 14 **	
32	448 ± 25	455 ± 26	442 ± 27	415 ± 27 **	389 ± 15 **	
36	459 ± 25	464 ± 26	450 ± 28	421 ± 28 **	395 ± 16 **	
39	460 ± 27	472 ± 25	456 ± 33	425 ± 28 **	397 ± 16 **	
43	466 ± 29	481 ± 25	462 ± 39	433 ± 27 *	393 ± 25 **	
46	471 ± 31	478 ± 37	464 ± 34	429 ± 27 **	386 ± 22 **	
49	482 ± 28	490 ± 29	476 ± 39	442 ± 27 **	396 ± 25 **	

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).

Table 3 Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of males	12	12	12	12	12
Days of administration					
3	24 ± 2	23 ± 2	21 ± 2	18 ± 1 **	12 ± 4 **
6	25 ± 2	26 ± 2	24 ± 3	24 ± 2	20 ± 3 **
10	25 ± 2	26 ± 2	25 ± 3	24 ± 2	21 ± 2 **
13	24 ± 2	25 ± 2	24 ± 3	23 ± 2	21 ± 2 **
31	24 ± 2	24 ± 1	24 ± 2	23 ± 2	22 ± 2 **
34	25 ± 1	25 ± 2	25 ± 1	23 ± 2	21 ± 2 **
38	23 ± 3	24 ± 2	25 ± 2	23 ± 2	23 ± 2
41	22 ± 3	24 ± 2	24 ± 3	23 ± 1	21 ± 3
45	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2	24 ± 2	20 ± 3 **
48	25 ± 2	26 ± 2	26 ± 3	24 ± 2	22 ± 2 **

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

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

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

Table 4-1 Urinary examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
	Control	1.5	5	15	50
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of males	12	12	12	12	12
Volume (mL): Mean±S.D.	14.5 ± 2.3	16.1 ± 5.0	15.2 ± 5.1	16.8 ± 10.6	20.1 ± 14.6
Specific gravity: Mean±S.D.	1.050 ± 0.006	1.048 ± 0.013	1.053 ± 0.014	1.055 ± 0.021	1.048 ± 0.026
Color					
Light yellow	12	12	12	12	10
Yellow	0	0	0	0	2
pH					
6.0	0	0	0	0	1
6.5	0	0	0	0	2
7.0	0	0	0	2	2
7.5	0	0	0	1	0
8.0	2	2	2	2	1
8.5	8	7	7	7	6
9.0	2	3	3	0	0
Protein					
10~20 mg/dL	0	0	0	2	1
30 mg/dL	8	4	3	1	1
100 mg/dL	4	8	8	9	10
300 mg/dL	0	0	1	0	0
Glucose					
Negative	12	12	12	12	12
Ketone body					
Negative	9	8	6	4	5
Slight	3	4	6	8	6
Moderate	0	0	0	0	1
Bilirubin					
Negative	12	12	12	12	12
Occult blood					
Negative	9	10	12	11	9
Trace	3	1	0	1	2
Slight	0	0	0	0	1
Marked	0	1	0	0	0
Urobilinogen					
Normal	12	12	12	11	11
1 mg/dL	0	0	0	1	1

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

Table 4-2 Urinary examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
	Control	1.5	5	15	50
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of males	12	12	12	12	12
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	12	12	12	12	8
21~100 cells/100 fields	0	0	0	0	2
101~200 cells/100 fields	0	0	0	0	1
≥201 cells/100 fields	0	0	0	0	1
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	11	11	12	12	11
21~100 cells/100 fields	1	1	0	0	1
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	12	12	12	12	12
Casts					
Not observed	12	12	12	12	12
Crystals					
Not observed	5	6	7	8	7
Observed	7	6	5	4	5

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

Table 5 Hematological examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group mg/kg	Control		nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
	0		1.5	5	15	50	
Number of males	12		12	12	12	12	
RBC (10 <sup>4</sup> /μL)	856 ± 55	889 ± 48	858 ± 39	839 ± 56	773 ± 66 **		
HGB (g/dL)	15.6 ± 1.4	16.0 ± 0.7	15.5 ± 0.6	14.2 ± 1.3 *	12.2 ± 1.1 **		
HCT (%)	46.4 ± 4.5	48.1 ± 2.3	45.8 ± 1.9	42.8 ± 3.9	36.9 ± 3.6 **		
MCV (fL)	54.1 ± 2.3	54.1 ± 1.9	53.4 ± 1.4	50.9 ± 1.9 **	47.7 ± 1.1 **		
MCH (pg)	18.2 ± 0.7	18.1 ± 0.7	18.1 ± 0.5	16.9 ± 0.8 **	15.8 ± 0.7 **		
MCHC (g/dL)	33.6 ± 0.6	33.4 ± 0.4	33.9 ± 0.5	33.2 ± 0.7	33.1 ± 1.0		
PLT (10 <sup>4</sup> /μL)	107.3 ± 12.2	101.9 ± 11.3	105.6 ± 10.4	114.7 ± 8.9	128.2 ± 17.0 **		
RET (%)	27 ± 5	29 ± 6	29 ± 4	26 ± 6	27 ± 5		
PT (sec.)	20.0 ± 4.2	19.5 ± 4.1	16.8 ± 2.6	15.3 ± 1.3 **	14.3 ± 0.6 **		
APTT (sec.)	37.5 ± 5.2	34.8 ± 3.4	32.5 ± 4.1	29.9 ± 3.5 **	25.5 ± 1.1 **		
FIB (mg/dL)	236 ± 17	216 ± 12 *	217 ± 25 *	196 ± 18 **	185 ± 20 **		
WBC (10 <sup>2</sup> /μL)	70 ± 37	61 ± 13	86 ± 30	79 ± 25	80 ± 39		
Differential leukocyte (%)							
Lymphocyte	89.0 ± 1.2	87.5 ± 6.0	82.6 ± 6.8 *	86.6 ± 4.2	84.7 ± 4.8		
Neutrophil	10.1 ± 1.4	11.4 ± 5.8	16.3 ± 7.0 *	12.7 ± 4.1	14.3 ± 4.9		
Eosinophil	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5		
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
Monocyte	0.5 ± 0.5	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.7	0.6 ± 0.5		

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

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 6 Blood chemical examination of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
		Control	1.5	5	15	50
Number of males		0	1.5	5	15	50
		12	12	12	12	12
AST	(IU/L)	104.4 ± 22.8	107.5 ± 15.1	101.5 ± 14.8	111.2 ± 17.6	138.8 ± 23.5 **
ALT	(IU/L)	34.5 ± 15.4	33.0 ± 6.7	33.1 ± 8.7	46.2 ± 9.8 *	98.3 ± 25.1 **
ALP	(IU/L)	312.2 ± 77.5	287.9 ± 53.8	265.2 ± 33.8	236.9 ± 25.5 *	234.6 ± 59.5 *
γ-GTP	(IU/L)	0.74 ± 0.19	0.80 ± 0.17	0.77 ± 0.18	0.85 ± 0.16	1.46 ± 0.48 **
TP	(g/dL)	5.5 ± 0.3	5.3 ± 0.2	5.1 ± 0.2 **	4.9 ± 0.2 **	4.8 ± 0.2 **
Alb	(g/dL)	2.74 ± 0.17	2.73 ± 0.14	2.70 ± 0.10	2.59 ± 0.15	2.51 ± 0.20 **
A/G		1.01 ± 0.06	1.07 ± 0.08	1.11 ± 0.08 *	1.12 ± 0.09 *	1.09 ± 0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.17 ± 0.05	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.13 ± 0.02
UN	(mg/dL)	17.2 ± 2.1	17.0 ± 1.5	16.9 ± 1.7	17.4 ± 2.4	17.3 ± 4.6
CRE	(mg/dL)	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.31 ± 0.07
Glu	(mg/dL)	114.5 ± 8.7	113.3 ± 12.3	112.3 ± 15.1	106.5 ± 9.6	103.8 ± 16.3
T-Cho	(mg/dL)	54.4 ± 13.6	53.8 ± 9.9	54.8 ± 7.4	52.7 ± 10.8	78.5 ± 18.2 **
TG	(mg/dL)	32.6 ± 15.6	37.6 ± 17.9	33.4 ± 15.4	23.4 ± 8.2	25.2 ± 7.5
Na	(mEq/L)	146.9 ± 0.8	146.5 ± 0.8	146.4 ± 0.8	146.3 ± 1.0	145.5 ± 1.3 **
K	(mEq/L)	4.49 ± 0.23	4.50 ± 0.27	4.48 ± 0.35	4.36 ± 0.17	4.33 ± 0.24
Cl	(mEq/L)	106.5 ± 1.4	106.4 ± 1.3	106.4 ± 1.1	106.8 ± 1.1	106.0 ± 1.4
Ca	(mg/dL)	9.3 ± 0.4	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.2	9.4 ± 0.4	9.4 ± 0.3
IP	(mg/dL)	7.1 ± 0.6	7.6 ± 0.5	9.0 ± 1.5 **	9.1 ± 0.9 **	9.4 ± 1.2 **

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

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 7 Necropsy findings of males rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of males	12	12	12	12	12
Normal	11	12	12	12	11
Kidney					
White spot (left)	1	0	0	0	0
Epididymis					
Yellow white nodule (cauda, right)	0	0	0	0	1

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

Table 8 Organ weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid,cadmium salt,tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	nitric acid,cadmium salt,tetrahydrate				
		Control	1.5	5	15	50
Number of males		12	12	12	12	12
Body weight	(g)	452 ± 29	460 ± 28	445 ± 37	412 ± 27 **	369 ± 24 **
Brain	(g)	2.07 ± 0.08	2.09 ± 0.10	2.07 ± 0.08	2.05 ± 0.08	2.00 ± 0.07
	(g%)	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.50 ± 0.04 **	0.54 ± 0.03 **
Pituitary	(mg)	14.4 ± 0.8	13.7 ± 1.5	12.8 ± 1.2 *	13.5 ± 1.7	12.3 ± 1.8 **
	(mg%)	3.2 ± 0.2	3.0 ± 0.2	2.9 ± 0.3	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.5
Thyroids	(mg)	19.9 ± 3.0	20.4 ± 3.6	19.9 ± 3.2	18.4 ± 2.5	17.6 ± 3.9
	(mg%)	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7	4.8 ± 1.0
Thymus	(g)	0.26 ± 0.05	0.29 ± 0.06	0.29 ± 0.09	0.25 ± 0.06	0.17 ± 0.06 **
	(g%)	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.02
Heart	(g)	1.39 ± 0.13	1.37 ± 0.13	1.30 ± 0.14	1.20 ± 0.11 **	1.03 ± 0.07 **
	(g%)	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.02
Liver	(g)	11.02 ± 1.45	11.04 ± 0.95	11.11 ± 1.26	10.40 ± 0.83	10.51 ± 0.79
	(g%)	2.43 ± 0.19	2.40 ± 0.10	2.50 ± 0.12	2.53 ± 0.12	2.85 ± 0.24 **
Spleen	(g)	0.78 ± 0.13	0.76 ± 0.11	0.78 ± 0.12	0.74 ± 0.09	0.75 ± 0.11
	(g%)	0.18 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.20 ± 0.02 *
Kidneys	(g)	2.95 ± 0.20	2.98 ± 0.18	2.84 ± 0.28	2.72 ± 0.20 *	2.77 ± 0.26
	(g%)	0.65 ± 0.05	0.65 ± 0.04	0.64 ± 0.03	0.66 ± 0.05	0.75 ± 0.06 **
Adrenals	(mg)	64.5 ± 10.5	60.2 ± 12.1	65.9 ± 10.4	78.7 ± 15.8	108.8 ± 23.1 **
	(mg%)	14.3 ± 2.4	13.1 ± 2.4	14.9 ± 2.3	19.2 ± 3.8	29.5 ± 6.1 **
Testes	(g)	3.26 ± 0.28	3.37 ± 0.26	3.37 ± 0.23	3.26 ± 0.25	3.32 ± 0.23
	(g%)	0.72 ± 0.07	0.74 ± 0.06	0.76 ± 0.07	0.79 ± 0.07 *	0.90 ± 0.07 **
Epididymides	(g)	1.26 ± 0.08	1.28 ± 0.11	1.27 ± 0.08	1.21 ± 0.09	1.17 ± 0.16
	(g%)	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.32 ± 0.05 *

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.  
 Each value shows mean ± S.D.  
 Significantly different from control group (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 9-1 Histopathological findings of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control					nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate																								
	0					1.5					5					15					50									
mg/kg	12					12					12					12					12									
Number of males	12					12					12					12					12									
Grade	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+
Findings																														
Heart	[12]						[0]						[0]						[0]						[12]					
Cellular infiltration, lymphoid cell	11	1	1	0	0	0																			11	1	1	0	0	0
Cellular infiltration, histiocyte, focal	8	4	3	1	0	0																			12	0	0	0	0	0
Lung	[12]						[12]						[12]						[12]						[12]					
Accumulation, foam cell	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	11	1	1	0	0	0	8	4	4	0	0	0
Cellular infiltration, inflammatory cell, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	10	2	1	1	0	0	9	3	2	1	0	0
Liver	[12]						[12]						[12]						[12]						[12]					
Microgranuloma	1	11	6	5	0	0	3	9	7	2	0	0	3	9	6	2	1	0	3	9	7	2	0	0	4	8	8	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary	11	1	1	0	0	0	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Necrosis, hepatocyte, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0
Pancreas	[12]						[12]						[12]						[12]						[12]					
Degeneration, acinar cell, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	1	1	0	0
Cellular infiltration	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Spleen	[12]						[0]						[0]						[0]						[12]					
Hematopoiesis, extramedullary	5	7	5	2	0	0																			9	3	3	0	0	0

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

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

N: No abnormality detected.

A: Abnormality detected.

[ ]: No. of males examined.

Significantly different from control group (\*: P&lt;0.05).

Significantly different by dose response test (##: P&lt;0.01).

Table 9-2 Histopathological findings of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group mg/kg	Control				nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate																											
	0				1.5				5				15				50															
Number of males	12				12				12				12				12															
Grade	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+								
Findings																																
Kidney	[12]					[12]					[12]					[12]					[12]											
Degeneration, tubular epithelium	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	8	4	3	1	0	0	**##	
Degeneration, vacuolar, tubular epithelium	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	9	3	0	2	1	0	* #	
Cellular infiltration, lymphoid cell, focal	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	
Basophilic change, tubular epithelium	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	2	0	0	0	0	
Pyelonephritis	11	1	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid	[12]					[0]					[0]					[0]					[12]											
Ectopic, thymic tissue	11	1	0	1	0	0													12	0	0	0	0	0								
Adrenal	[12]					[12]					[12]					[12]					[12]											
Hypertrophy, zona fasciculata	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	2	0	0	0	0	12	10	2	0	0	**##	
Testis	[12]					[0]					[0]					[0]					[12]											
Degeneration, seminiferous tubule, focal	12	0	0	0	0	0													11	1	1	0	0	0								
Epididymis	[12]					[0]					[0]					[0]					[12]											
Granuloma, spermatic	12	0	0	0	0	0													10	2	0	2	0	0								
Prostate	[12]					[0]					[0]					[0]					[12]											
Cellular infiltration, lymphoid cell	5	7	5	2	0	0													12	0	0	0	0	0								
Eyeball	[12]					[0]					[0]					[0]					[12]											
Disarrangement, retina, right	11	1	1	0	0	0													12	0	0	0	0	0								
Bone marrow	[12]					[12]					[12]					[12]					[12]											
Degeneration, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	0	
Hematopoiesis, decreased	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	0	

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

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

N: No abnormality detected.

A: Abnormality detected.

[ ]: No. of males examined.

No remarkable changes were seen in trachea, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, seminal vesicle, pituitary, parathyroid (except for No. M01104), cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve and Harderian gland.

Examined lung, liver, pancreas, kidney, adrenal and bone marrow in the 1.5, 5 and 15mg/kg groups.

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

Significantly different by dose response test (: P<0.05, #: P<0.01).

Table 10-1 General signs of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																											
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	15	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	6	0	5	0	8	0	7	0	2	0	6	0	8	0	6	
50	Number of females	Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Salivation	0	2	0	5	0	2	0	3	0	3	0	5	0	10	0	9	0	10	0	8	0	9	0	9	0	10	0	7
	Normal	12	10	12	7	12	10	12	9	12	9	12	7	12	2	12	3	12	2	12	4	12	3	12	3	12	2	12	5	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.  
 Pre: before administration, Post: after administration.

Table 10-2 General signs of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																Total <sup>†</sup>								
			15*		16		17		18		19		20		21		22			23		24		25		26	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	12	12	9	9	6	6	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
		Normal	12	12	9	9	6	6	3	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of females	12	12	10	10	9	9	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
		Normal	12	12	10	10	9	9	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	Number of females	12	12	10	10	6	6	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
		Normal	12	12	10	10	6	6	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	Number of females	12	12	11	11	7	7	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
		Normal	12	4	11	4	7	4	5	3	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	-
		Salivation	0	8	0	7	0	3	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	12
	50	Number of females	12	12	8	8	7	7	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Normal		12	2	8	1	7	2	3	0	1	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Salivation		0	10	0	7	0	5	0	3	0	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	

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

\*: Commencement of pairing.

Pre: before administration, Post: after administration.

#: Number of females showing abnormal signs at least once between days 1 and 26 of administration.

Table 11-1 General signs of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy																											
			0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number 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	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	5	Number 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	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15	Number 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	12	12	12	12	12
		Normal	12	3	12	3	12	4	12	4	12	5	12	5	12	4	12	4	12	3	12	4	12	6	12	2	12	4	12	4
Salivation		0	9	0	9	0	8	0	8	0	7	0	7	0	8	0	8	0	9	0	8	0	6	0	10	0	8	0	8	
50	Number 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	12	12	12	12	12	
	Normal	12	0	12	1	12	1	12	3	12	3	12	2	12	2	12	3	12	1	12	1	12	0	12	2	12	3	12	1	
	Salivation	0	12	0	11	0	11	0	9	0	9	0	10	0	10	0	9	0	11	0	11	0	12	0	10	0	9	0	11	

Dose was expressed as nitric acid, cadmium salt, anhydrate.  
 Pre: before administration, Post: after administration.

Table 11-2 General signs of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy																Total <sup>#</sup>		
			14		15		16		17		18		19		20		21			22	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		Pre	Post
Control	0	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	2	-
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	3	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	3	-
	5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	3	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	3	-
	15	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	12
		Normal	12	5	12	5	12	5	12	3	12	2	12	11	12	7	12	8	6	5	-
		Salivation	0	7	0	7	0	7	0	9	0	10	0	1	0	5	0	4	0	1	12
	50	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	10	10	8	3	3	12	
		Normal	12	0	12	0	12	0	12	0	12	1	10	6	9	5	8	3	3	3	-
		Salivation	0	12	0	12	0	12	0	12	0	11	0	5	0	4	0	4	0	0	12
Decrease in locomotor activity		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	2	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	
Perioral smudge		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1	0	0	5		

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

Pre: before administration, Post: after administration.

#: Number of dams showing abnormal signs at least once between days 0 and 22 of pregnancy.

Table 12 General signs of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of lactation										Total <sup>#</sup>	
			0		1		2		3		4			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate	1.5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
	5	Number of dams	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	12
		Normal	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	-
	15	Number of dams	12	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	12
		Normal	12	2	10	4	10	3	9	4	9	9	9	-
		Salivation	0	8	0	6	0	6	0	5	0	0	0	10
	50	Number of dams	7	6	6	5	5	2	2	2	2	2	2	7
		Normal	6	2	6	1	5	0	2	0	2	0	2	-
		Salivation	0	4	0	4	0	2	0	2	0	2	0	5
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

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

Pre: before administration, Post: after administration.

#: Number of dams showing abnormal signs at least once between days 0 and 4 of lactation.

Table 13 Body weights of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control		nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
	0		1.5	5	15	50
mg/kg						
Number of females	12		12	12	12	12
Days of administration						
1	230 ± 7		231 ± 7	231 ± 7	230 ± 7	230 ± 7
4	230 ± 9		231 ± 10	232 ± 8	230 ± 11	226 ± 10
8	239 ± 12		237 ± 11	240 ± 8	235 ± 12	231 ± 11
11	245 ± 12		240 ± 12	245 ± 9	239 ± 9	232 ± 14 *
15	250 ± 15		243 ± 12	248 ± 10	243 ± 9	238 ± 13
18	267 ± 18 (3)		257 ± 12 (4)	263 ± 11 (5)	255 ± 14 (5)	233 ± 4 * (3)
22	—		—	—	295 (1)	—
25	—		—	—	310 (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).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 14 Body weights of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of dams	12	12	12	12	12
Days of pregnancy					
0	260 ± 15	255 ± 14	260 ± 11	256 ± 17	243 ± 10 *
7	297 ± 18	290 ± 13	292 ± 13	284 ± 16	265 ± 15 **
14	331 ± 20	324 ± 16	327 ± 17	312 ± 15 *	284 ± 22 **
21	419 ± 26	405 ± 20	404 ± 24	353 ± 31 **	307 ± 54 ** (9)

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 dams

Table 15 Body weights of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of dams	12	12	12	12	7
Days of lactation					
0	308 ± 22	291 ± 20	304 ± 23	258 ± 28 **	245 ± 32 **
4	331 ± 20	314 ± 19	313 ± 16 (11)	274 ± 29 ** (9)	264 (2)

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

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 16 Food consumption of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control		nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate							
	0		1.5		5		15		50	
mg/kg	0		1.5		5		15		50	
Number of females	12		12		12		12		12	
Days of administration										
3	16 ±	2	14 ±	2	14 ±	2	13 ±	2 **	11 ±	2 **
6	17 ±	2	17 ±	2	16 ±	2	16 ±	2	14 ±	2 **
10	18 ±	2	17 ±	2	18 ±	3	18 ±	2	15 ±	3 **
13	18 ±	2	18 ±	2	18 ±	2	17 ±	2	16 ±	2

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

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

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

Table 17 Food consumption of dams (P) during pregnancy period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of dams	12	12	12	12	12
Days of pregnancy					
2	22 ± 2	21 ± 1	21 ± 2	20 ± 1 *	17 ± 2 **
9	24 ± 2	23 ± 3	23 ± 2	21 ± 2 **	19 ± 2 **
16	25 ± 3	23 ± 2	25 ± 2	21 ± 4	16 ± 5 **
21	22 ± 2	18 ± 3	18 ± 4	11 ± 5 **	10 ± 6 ** (8)

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

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

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

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 18 Food consumption of dams (P) during lactation period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
mg/kg	0	1.5	5	15	50	
Number of dams	12	12	11	9	2	
Days of lactation	4	33 ± 5	28 ± 7	26 ± 7	19 ± 6 **	18

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

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

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

Table 19-1 Necropsy findings of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
		0	1.5	5	15
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of females	12	12	12	12	7
Findings					
Normal	11	12	9	2	0
Thymus					
Atrophy	0	0	2	10	7
Liver					
White spot	0	0	1	0	2
Spleen					
Adhesion, adipose tissue	1	0	0	0	0
Forestomach mucosa					
Ulcer	0	0	0	0	2
Forestomach mucosa					
Thickening	0	0	0	1	0

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

Table 19-2 Necropsy findings of dead female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of dead females	0	0	0	0	5
Findings					
Normal	-	-	-	-	1
Thymus					
Atrophy	-	-	-	-	3
Stomach, glandular mucosa					
Dark red in color	-	-	-	-	2
Adrenal					
Enlargement	-	-	-	-	4
Forestomach mucosa					
Ulcer	-	-	-	-	1

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

Table 20 Organ weights of dams (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
mg/kg	0	1.5	5	15	50	
Number of dams	12	12	11	9	2	
Body weight (g)	331 ± 20	314 ± 19	313 ± 16	274 ± 29 **	264	
Brain (g)	1.92 ± 0.07	1.90 ± 0.10	1.92 ± 0.08	1.88 ± 0.09	1.90	
	(g%)	0.58 ± 0.04	0.61 ± 0.04	0.62 ± 0.04	0.69 ± 0.06 **	0.72
Pituitary (mg)	18.2 ± 2.0	16.2 ± 1.7	16.7 ± 2.3	15.1 ± 2.4 **	15.2	
	(mg%)	5.5 ± 0.7	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.7	5.5 ± 0.6	5.8
Thyroids (mg)	22.0 ± 4.7	20.7 ± 4.4	20.7 ± 5.2	19.5 ± 2.9	24.2	
	(mg%)	6.7 ± 1.4	6.6 ± 1.4	6.6 ± 1.7	7.2 ± 1.2	9.2
Thymus (g)	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.04 **	0.16 ± 0.05 **	0.06 ± 0.03 **	0.05	
	(g%)	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01 **	0.05 ± 0.01 *	0.02 ± 0.01 **	0.02
Heart (g)	0.99 ± 0.05	0.92 ± 0.05 *	0.95 ± 0.06	0.84 ± 0.07 **	0.93	
	(g%)	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.36
Liver (g)	12.72 ± 1.64	12.22 ± 1.92	12.81 ± 1.62	12.38 ± 1.27	12.42	
	(g%)	3.84 ± 0.38	3.88 ± 0.51	4.09 ± 0.42	4.53 ± 0.34 **	4.71
Spleen (g)	0.74 ± 0.21	0.63 ± 0.11	0.64 ± 0.10	0.54 ± 0.15 *	0.46	
	(g%)	0.22 ± 0.06	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.06	0.18
Kidneys (g)	1.89 ± 0.19	1.83 ± 0.16	1.88 ± 0.11	1.90 ± 0.15	1.85	
	(g%)	0.57 ± 0.05	0.58 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.70 ± 0.05 **	0.70
Adrenals (mg)	74.5 ± 7.2	71.0 ± 7.8	79.5 ± 10.6	94.1 ± 9.1 **	104.9	
	(mg%)	22.5 ± 1.7	22.6 ± 2.2	25.4 ± 2.9	34.7 ± 4.9 **	39.8
Ovaries (mg)	99.6 ± 14.8	95.9 ± 12.3	92.3 ± 11.5	99.3 ± 14.5	87.1	
	(mg%)	30.2 ± 4.9	30.5 ± 2.9	29.6 ± 3.6	36.4 ± 5.5 **	33.0

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

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 21-1 Histopathological findings of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group mg/kg	Control					nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate																										
	0					1.5					5					15					50											
Number of females	12					12					12					12					7											
Grade	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+		
Findings																																
Lung	[12]						[12]						[12]						[12]						[7]							
Accumulation, foam cell	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	1	1	0	0	3	4	4	0	0	0	**##	
Cellular infiltration, inflammatory cell, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	9	3	2	1	0	0	9	3	2	1	0	0	5	2	2	0	0	0		
Liver	[12]						[12]						[12]						[12]						[7]							
Microgranuloma	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	10	2	2	0	0	0	7	0	0	0	0	0		
Hematopoiesis, extramedullary	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0		
Necrosis, hepatocyte, focal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	5	2	0	2	0	0	* F	
Vacuolization, hepatocyte, periportal	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0		
Vacuolization, hepatocyte	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	0	0	1	0		
Stomach	[12]						[12]						[12]						[12]						[7]							
Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	0	1	0	0		
Cellular infiltration, submucosa, forestomach	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	11	1	1	0	0	0	8	4	2	2	0	0	*	7	0	0	0	0	0	
Hyperplasia, squamous, forestomach	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	7	5	3	2	0	0	**	7	0	0	0	0	0	#
Ulcer, forestomach	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	1	0	0	0		
Erosion, forestomach	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	1	0	0	0		
Edema, subepithelial, forestomach	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	1	0	0	0		
Edema, submucosa, forestomach	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	1	0	7	0	0	0	0	0		
Thymus	[12]						[12]						[12]						[12]						[7]							
Atrophy	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	10	2	1	1	0	0	2	10	2	4	4	0	**	0	7	1	1	2	3	**##
Spleen	[12]						[0]						[0]						[0]						[7]							
Cellular infiltration, inflammatory cell, capsule	11	1	0	1	0	0																			7	0	0	0	0	0		
Adhesion, omentum	11	1	0	1	0	0																			7	0	0	0	0	0		
Hematopoiesis, extramedullary	0	12	0	8	4	0																			3	4	0	3	1	0		

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

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

N: No abnormality detected.

A: Abnormality detected.

[ ]: No. of females examined.

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

Significantly different by dose response test (#: P<0.05, ##: P<0.01).

Table 21-2 Histopathological findings of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control				nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate																											
	0				1.5				5				15				50															
mg/kg	12				12				12				12				7															
Number of females	12				12				12				12				7															
Grade	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+								
Findings	[12]				[12]				[12]				[12]				[7]															
Kidney	[12]				[12]				[12]				[12]				[7]															
Degeneration, vacuolar, tubular epithelium	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	6	1	0	1	0	0		
Degeneration, tubular epithelium	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	3	3	0	0	0	3	4	3	1	0	0	**##
Basophilic change, tubular epithelium	11	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0		
Adrenal	[12]				[12]				[12]				[12]				[7]															
Hypertrophy, zona fasciculata	12	0	0	0	0	0	11	1	1	0	0	0	10	2	2	0	0	0	3	9	5	3	1	0	**	0	7	4	3	0	0	**##
Pituitary	[12]				[0]				[0]				[0]				[7]															
Cyst	11	1	1	0	0	0													11	1	0	1	0	0								

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

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

N: No abnormality detected.

A: Abnormality detected.

[ ]: No. of females examined.

No remarkable changes were seen in heart, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, thyroid, parathyroid (except for Nos.F01151, F01152, F01154, F1155 and F05555), cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harderian gland, bone marrow (sternum and femur) and mammary gland.

Examined lung, liver, stomach, thymus, kidney and adrenal in the 1.5, 5 and 15mg/kg groups.

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

Significantly different by dose response test (##: P<0.01).

Table 21-3 Histopathological findings of dead female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
mg/kg	50				
Number of females	5				
Grade	N	A	±	+	2+ 3+
Findings					
Whole organs and tissues	[5]				
Postmortal change	0	5	1	4	0 0
Lung	[5]				
Congestion	3	2	0	2	0 0
Fibrosis, focal	4	1	0	1	0 0
Liver	[5]				
Microgranuloma	4	1	1	0	0 0
Necrosis, hepatocyte, focal	1	4	0	4	0 0
Stomach	[5]				
Deposit, yellow-brown pigment, mucosa	4	1	0	1	0 0
Ulcer, focal, forestomach	4	1	1	0	0 0
Congestion, glandular stomach	4	1	0	1	0 0
Thymus	[5]				
Atrophy	4	1	0	0	0 1
Adrenal	[5]				
Hypertrophy, zona fasciculata	1	4	1	2	1 0
Congestion	4	1	0	1	0 0

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

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

N: No abnormality detected.

A: Abnormality detected.

[ ]: No. of dead females examined.

Table 22 Number of estrous cases and reproductive performance of male and female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of females	12	12	12	12	12
Number of estrous cases before mating (14 days)					
Mean ± S.D.	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.5 ± 0.5
Number of pairs	12	12	12	12	12
Number of pairs with successful copulation	12	12	12	12	12
Copulation index (%) <sup>a)</sup>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of conceiving days					
Mean ± S.D.	2.6 ± 1.3	2.9 ± 1.1	2.8 ± 1.2	3.6 ± 2.8	2.8 ± 1.8
Conceiving days 1-5	12	12	12	11	11
Conceiving days ≥ 6	0	0	0	1	1
Number of pregnant females	12	12	12	12	12
Fertility index (%) <sup>b)</sup>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of dead pregnant females during pregnancy	0	0	0	0	5
Number of pregnant females at delivery	12	12	12	12	7
Number of pregnant females with live pups	12	12	12	10	6

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

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

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

Table 23 Observation of pups (F<sub>1</sub>) in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group mg/kg	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
	Control 0	1.5	5	15	50
Number of dams	12	12	12	12	7
Length of gestation (days)	22.2 ± 0.4	22.3 ± 0.5	22.3 ± 0.5	22.5 ± 0.5	22.4 ± 0.5
Pregnancy days ≤ 21	0	0	0	0	0
Pregnancy days = 22	10	9	9	6	4
Pregnancy days ≥ 23	2	3	3	6	3
Corpora lutea	15.5 ± 1.2	16.4 ± 1.3	16.4 ± 1.6	15.5 ± 1.8	16.3 ± 2.9
Implantation scars	14.3 ± 1.2	14.8 ± 1.6	14.6 ± 2.5	14.5 ± 1.4	14.6 ± 2.1
Implantation index (%) <sup>a)</sup>	92.6 ± 5.7	90.3 ± 6.3	88.4 ± 9.9	93.9 ± 6.3	90.4 ± 10.4
Gestation index (%) <sup>b)</sup>	100.0	100.0	100.0	83.3	85.7
Pups born	13.5 ± 1.0	14.5 ± 1.6	12.9 ± 3.0	13.3 ± 2.0	13.4 ± 1.7
Stillbirths	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.7	0.8 ± 1.3	2.5 ± 4.1 *	2.0 ± 3.6 *
Live pups born	13.5 ± 1.0	14.2 ± 1.7	12.2 ± 3.0	10.8 ± 5.3	11.4 ± 5.1
Sex ratio at birth <sup>c)</sup> (Total male/total female)	0.91 ± 0.48 73/89	0.91 ± 0.31 78/92	1.16 ± 0.71 74/72	1.01 ± 0.44 (10) 62/67	1.94 ± 1.30 (6) 48/32
Delivery index (%) <sup>d)</sup>	94.3 ± 6.2	97.8 ± 4.2	88.9 ± 14.2	92.5 ± 16.2	92.6 ± 6.6
Birth index (%) <sup>e)</sup>	94.3 ± 6.2	95.5 ± 6.5	84.2 ± 17.5	75.3 ± 36.6	76.0 ± 34.7
Live birth index (%) <sup>f)</sup>	100.0 ± 0.0	97.7 ± 4.6	94.0 ± 9.8	77.9 ± 37.6 *	81.6 ± 36.1 *
Live pups on day 4 of lactation	13.3 ± 1.1	12.8 ± 3.3	11.7 ± 4.3	9.3 ± 5.0 (10)	2.5 ± 4.5 ** (6)
Sex ratio on day 4 of lactation <sup>g)</sup> (Total male/total female)	0.90 ± 0.48 71/88	0.95 ± 0.41 72/81	1.17 ± 0.74 (11) 71/69	1.24 ± 0.50 (9) 48/45	1.34 (2) 8/7
Viability index (%) <sup>g)</sup>	98.1 ± 3.5	90.4 ± 20.9	91.7 ± 28.9	72.9 ± 38.9 (10)	18.7 ± 32.4 ** (6)
External anomalies (%) <sup>h)</sup>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 (10)	0.0 ± 0.0 (6)

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

Each value shows mean ± S.D. per dam.

Figures in parentheses indicate number of dams.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Table 24 Body weights of pups (F<sub>1</sub>) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	mg/kg	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate				
		Control	1.5	5	15	50
Number of dams		12	12	12	10	6
Male weight						
Days of lactation						
	0	6.9 ± 0.8	6.4 ± 0.4	6.3 ± 0.3	5.5 ± 0.5 **	4.8 ± 0.3 **
	4	11.3 ± 1.1	9.8 ± 0.9 **	9.6 ± 0.7 ** (11)	6.9 ± 1.6 ** (9)	5.5 (1)
Female weight						
Days of lactation						
	0	6.5 ± 0.7	6.0 ± 0.4 *	6.0 ± 0.3 *	5.2 ± 0.4 **	4.5 ± 0.2 **
	4	10.6 ± 1.3	9.5 ± 0.9 *	9.1 ± 0.8 ** (11)	6.5 ± 1.6 ** (9)	4.5 (2)
Mean pups weight						
Days of lactation						
	0	6.7 ± 0.7	6.2 ± 0.4	6.1 ± 0.3 *	5.3 ± 0.5 **	4.7 ± 0.3 **
	4	10.9 ± 1.2	9.6 ± 0.9 *	9.4 ± 0.7 ** (11)	6.7 ± 1.5 ** (9)	4.7 (2)
Litter weight						
Days of lactation						
	0	89.6 ± 8.4	87.2 ± 9.4	74.6 ± 19.2	68.7 ± 9.3 **	62.2 ± 7.4 **
	4	144.3 ± 14.7	121.4 ± 29.5	117.8 ± 18.3 * (11)	73.8 ± 35.0 ** (9)	37.6 (2)

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

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

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

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 25 Necropsy findings of pups (F<sub>1</sub>) on day 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

Group	Control	nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate			
mg/kg	0	1.5	5	15	50
Number of dams	12	12	11	9	1
Number of male pups	71	72	71	48	8
Normal	71	72	70	48	8
Dilated renal pelvis, right and left					
Total	0	0	1	0	0
Mean % $\pm$ S.D. per dam	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 3.3	0.0 $\pm$ 0.0	0.0
Number of dams	12	12	11	9	2
Number of female pups	88	81	69	45	7
Normal	88	81	69	45	7

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



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

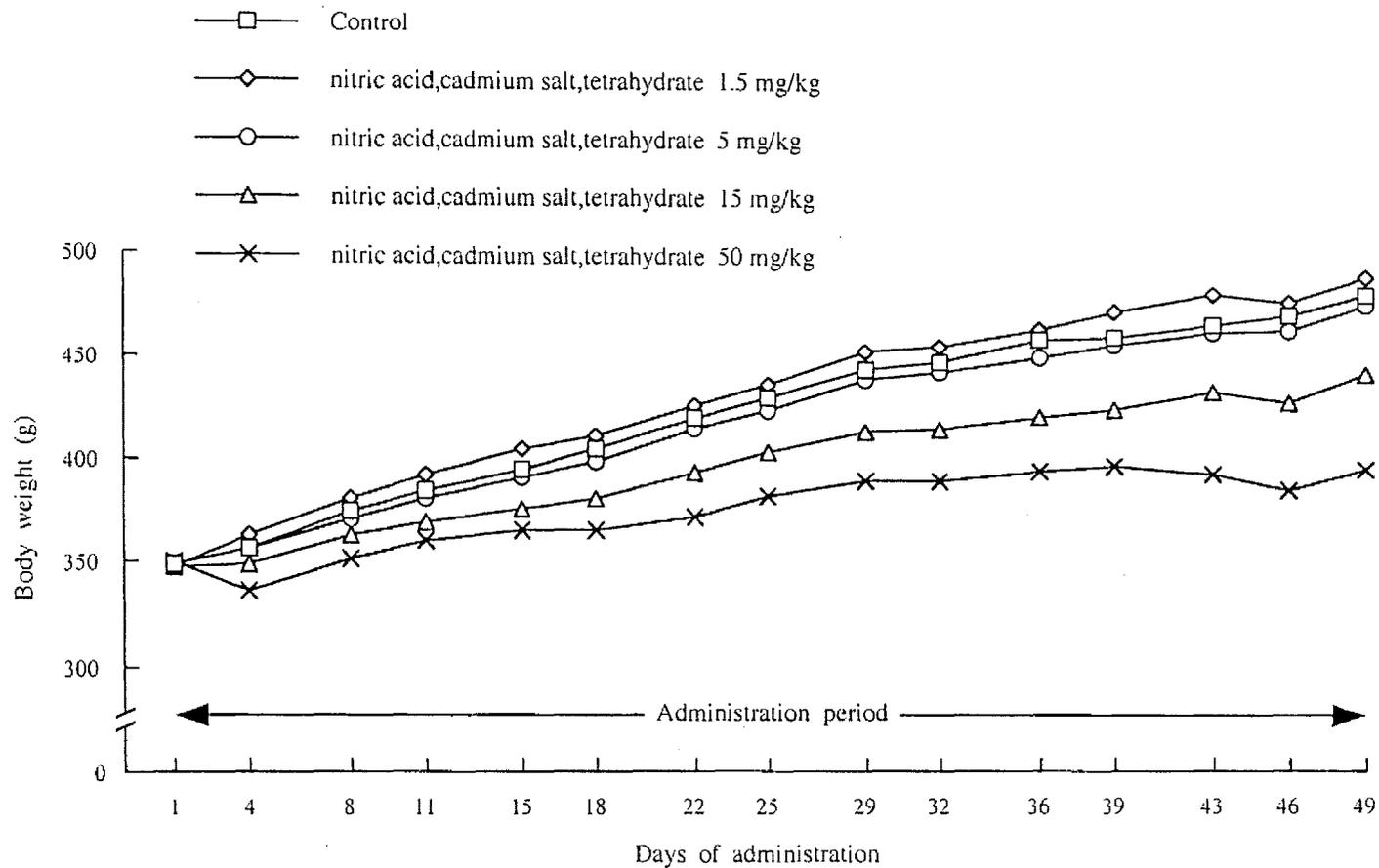


Fig. 2. Body weights of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

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

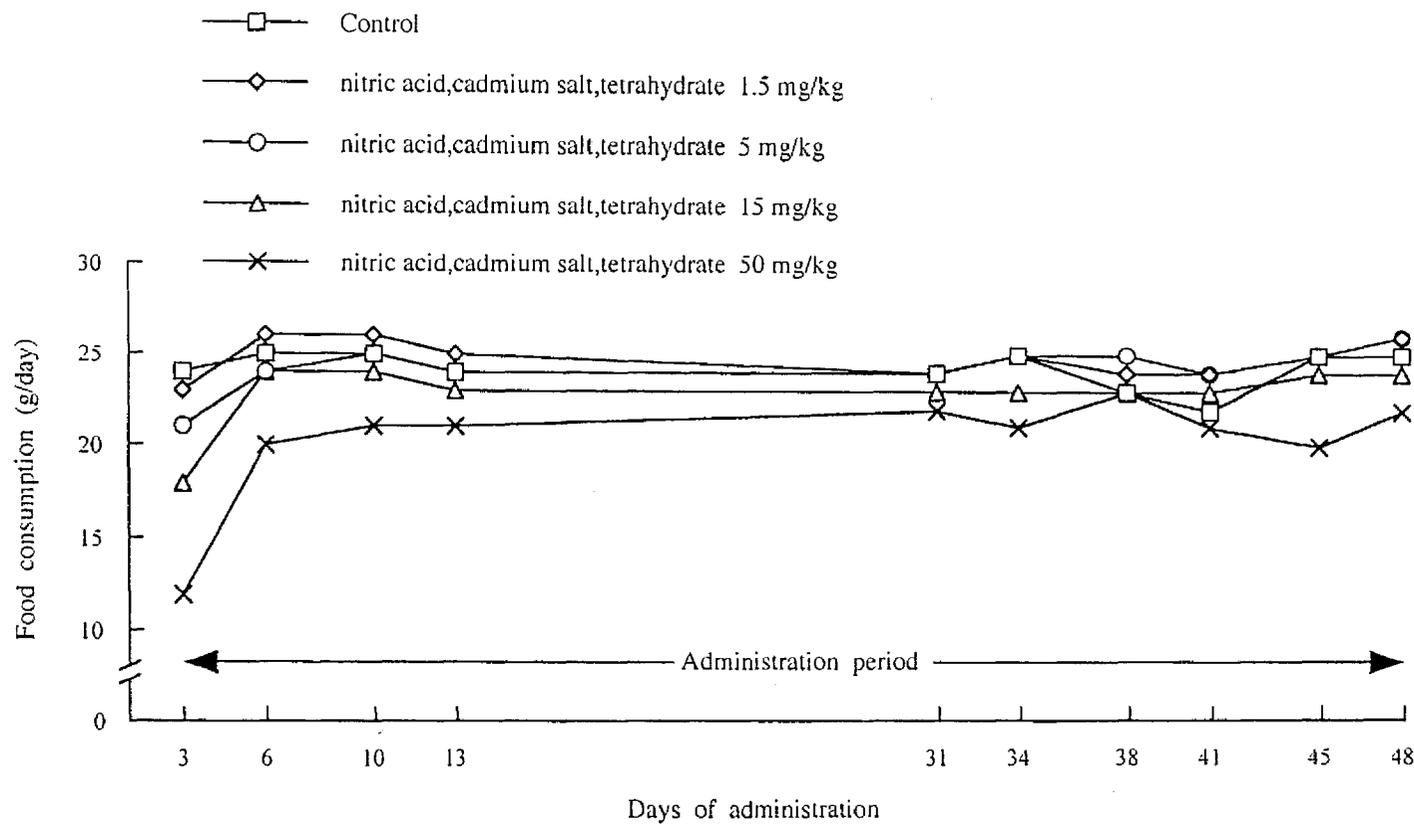


Fig. 3 Food consumption of male rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

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

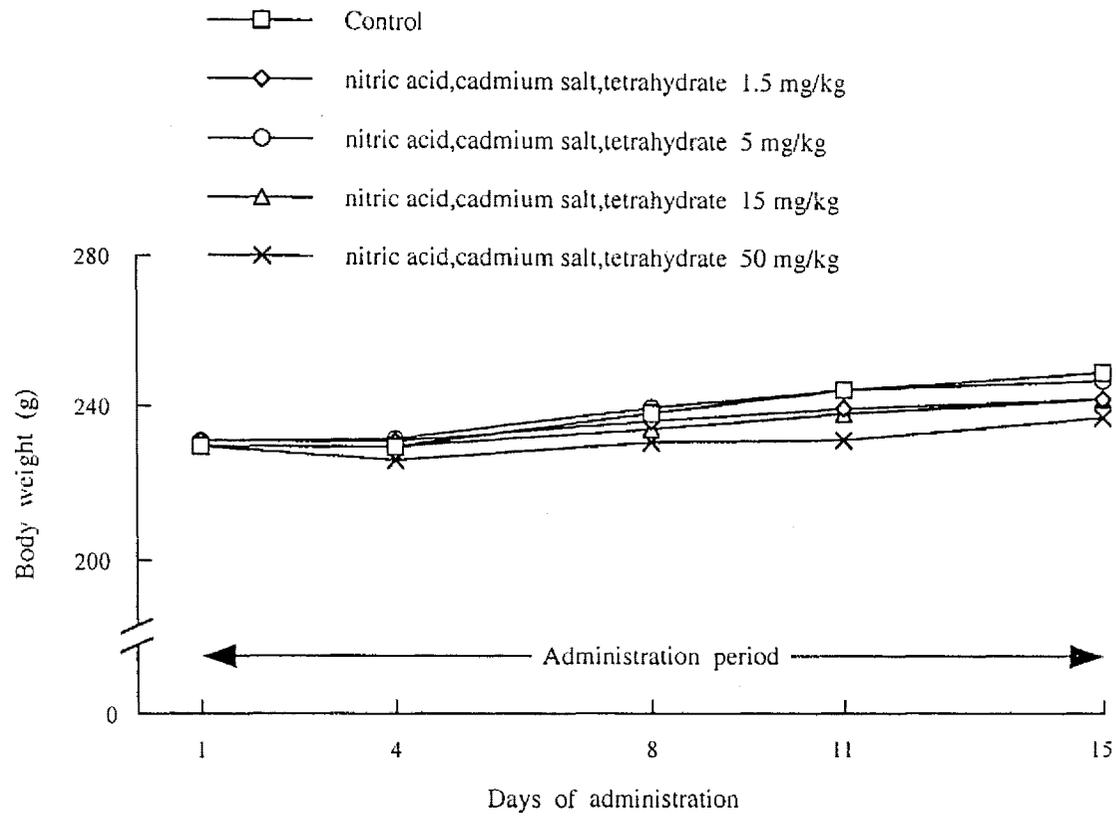


Fig. 4 Body weights of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

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

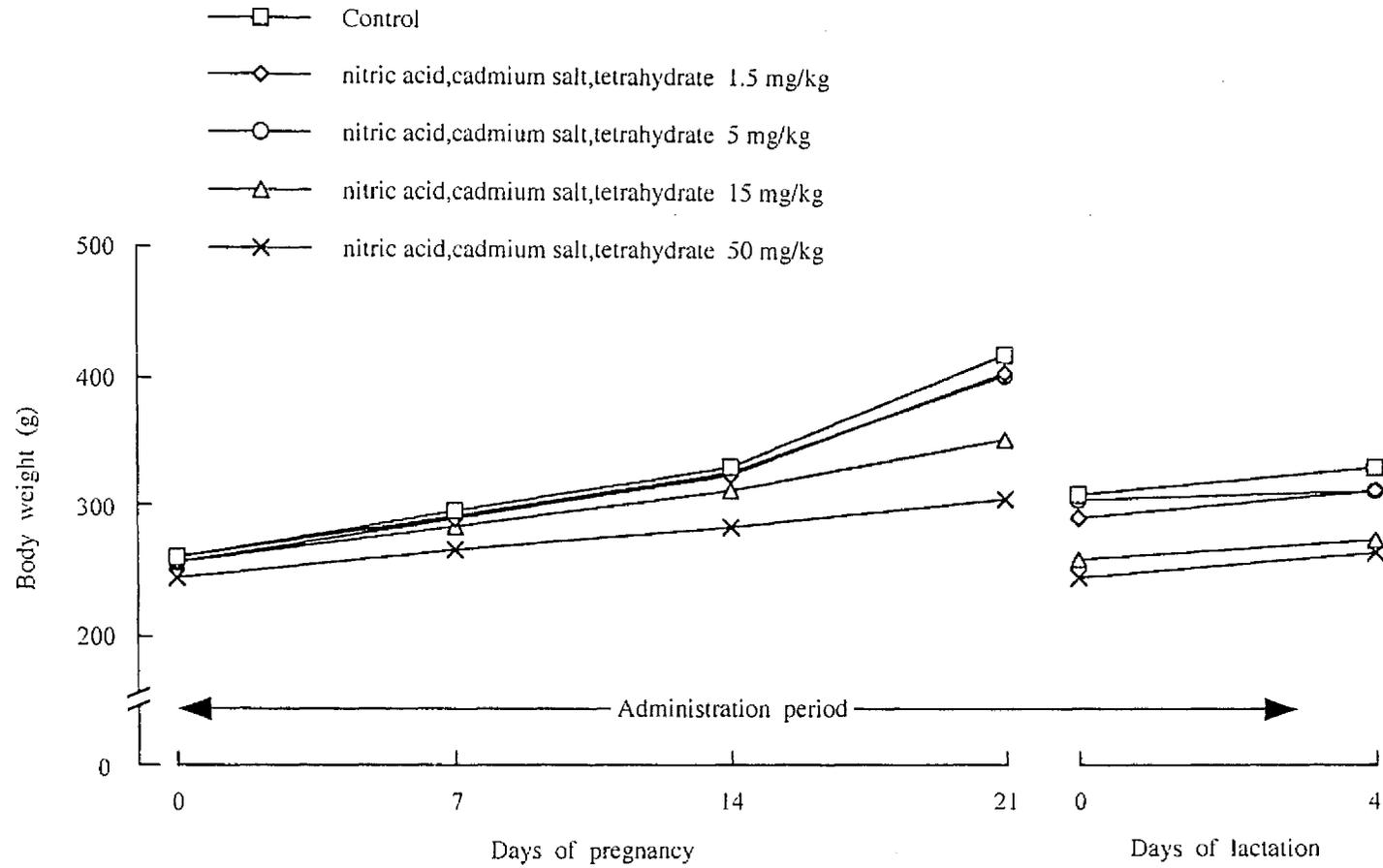


Fig. 5 Body weights of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid,cadmium salt,tetrahydrate by oral administration

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

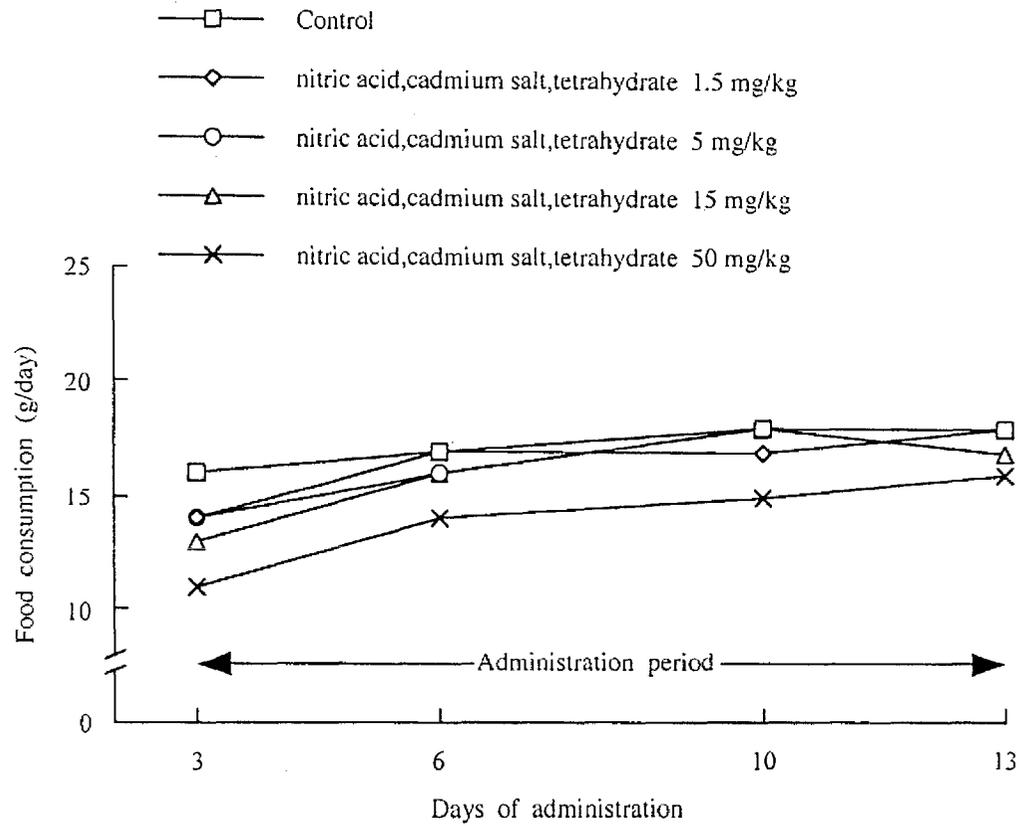


Fig. 6 Food consumption of female rats (P) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid,cadmium salt,tetrahydrate by oral administration

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

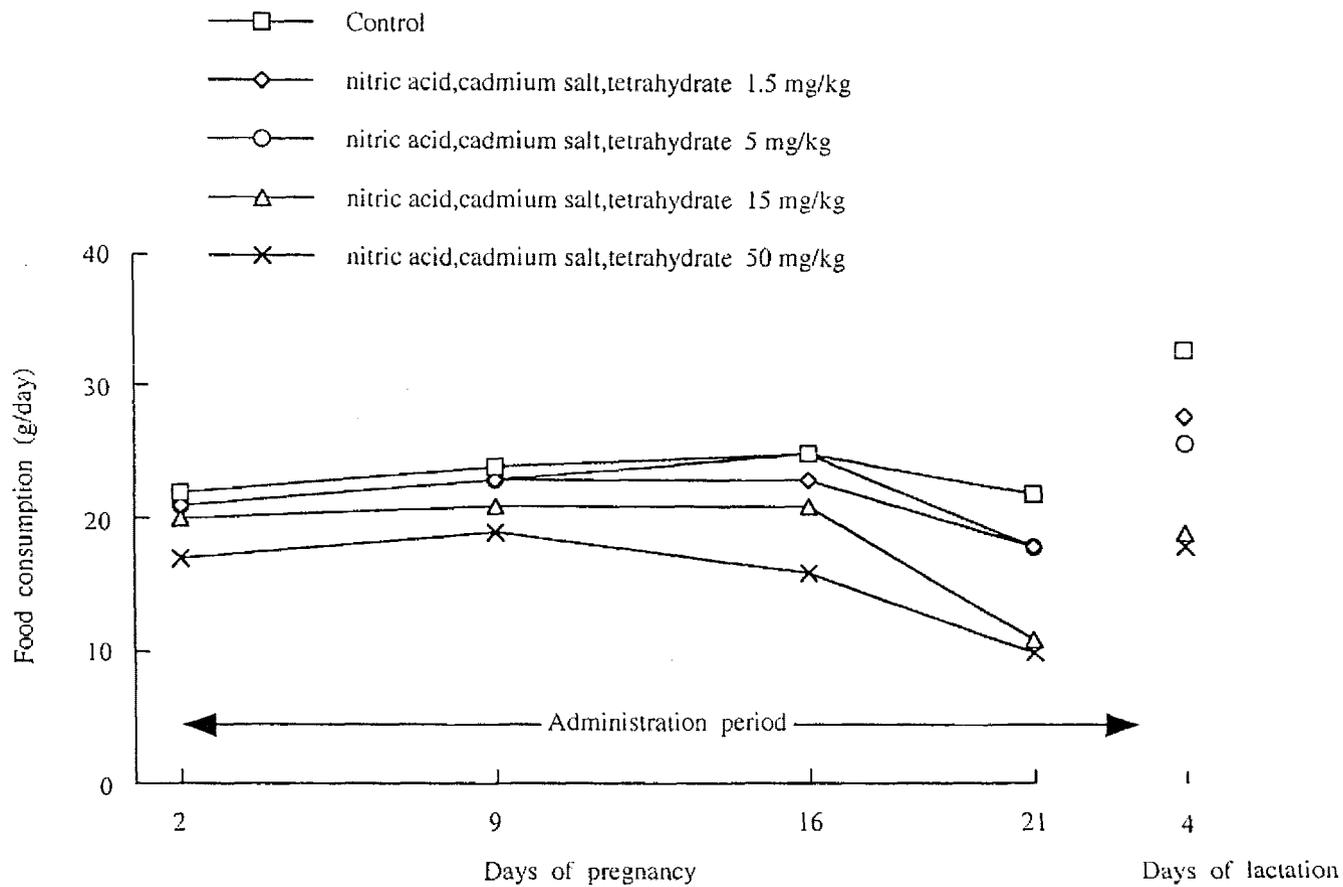


Fig. 7 Food consumption of dams (P) during pregnancy and lactation periods in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid, cadmium salt, tetrahydrate by oral administration

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

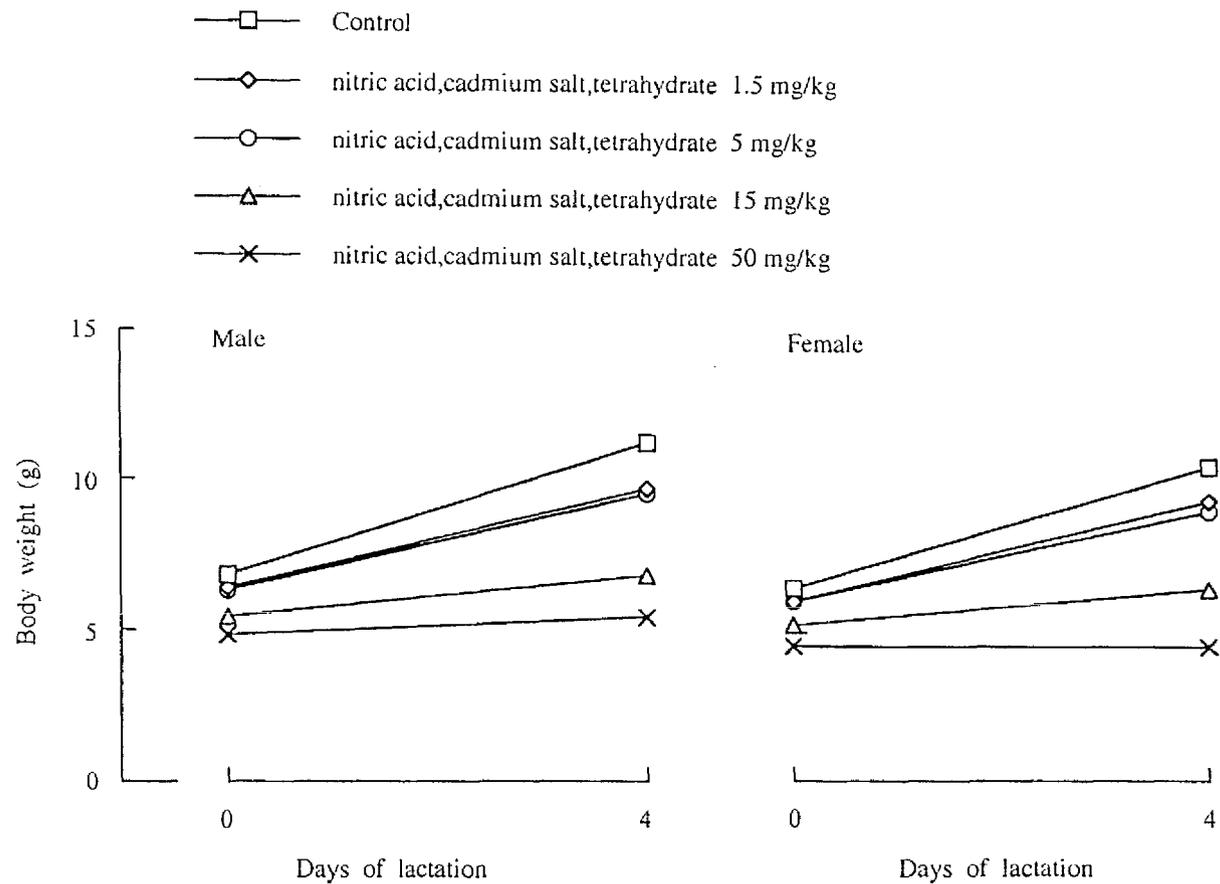


Fig. 8 Body weights of pups (F<sub>1</sub>) on days 0 and 4 of lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of nitric acid,cadmium salt,tetrahydrate by oral administration

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