

厚生省生活衛生局 殿

最 終 報 告 書

C.I.ピグメントレッド 22 のラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号：9L778)

2001 年 5 月 11 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	9
緒 言	10
材料および方法	11
1.被験物質	11
2.試験動物	11
3.動物飼育	12
4.投 与	12
5.群構成	13
6.反復投与毒性に関する観察・検査項目	13
6.1 一般状態	13
6.2 体 重	13
6.3 摂餌量	14
6.4 血液学的検査	14
6.5 血液生化学的検査	15
6.6 病理学的検査	15
7.生殖発生毒性に関する観察・検査項目	16
7.1 生殖機能検査	16
7.2 分娩および哺育の観察	16
7.3 哺育終了後の検査	17
7.4 新生児の観察・検査	17
8.統計学的解析	17
結 果	19
1.反復投与毒性	19
1.1 一般状態	19
1.2 体 重	19
1.3 摂餌量	19
1.4 血液学的検査	19
1.5 血液生化学的検査	19

1.6 器官重量	19
1.7 剖検所見	20
1.8 病理組織所見	20
2.生殖発生毒性	21
2.1 生殖機能	21
2.2 分娩および哺育状態	21
2.3 新生児への影響	21
考察および結論	22
参考文献	24

図および群別表

要 約

C.I.ピグメントレッド 22 を 100, 300 および 1000 mg/kg/day の用量で SD 系ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 37 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、対照群には媒体 (0.1%Tween 80 添加 0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液) のみを投与した。

1. 反復投与毒性

1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。その他、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、剖検および病理組織検査では被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

親動物の性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出生率、妊娠期間、分娩および哺育行動のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。また、出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、C.I.ピグメントレッド 22 の反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 300 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物ともに 1000 mg/kg/day と考えられる。

緒 言

C.I.ピグメントレッド 22 は化学構造中にアゾ基をもち、水可溶性基をもたない不溶性アゾ顔料で、塗料、印刷インキ、プラスチック、ゴム、皮革、繊維、文具、タイルおよび顔料などに用いられている¹⁾。毒性情報としてラットの経口投与による単回投与毒性試験ではLD₅₀値は雌雄ともに 2000 mg/kg 以上と推定される²⁾。しかし、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

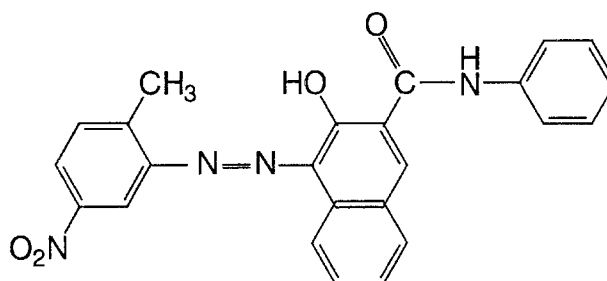
材 料 お よ び 方 法

1. 被験物質

から提供された C.I.ピグメントレッド 22 (略称: PR22, CAS No. 6448-95-9, ロット番号 , 純度 99wt%以上) を使用した. 被験物質は下記の化学名, 構造式, 分子量および不純物を有し, 水, 熱, 光に対して安定で, 水, アセトンおよび DMSO に不溶な赤色粉末である. 被験物質は密閉容器に入れ室温・暗所で保存した. 被験物質の安定性は, 被験物質提供者より保証する資料を入手し, 確認した (添付資料).

化学名: C.I. Pigment Red 22

構造式:



分子量: 426.42

不純物: 水分 0.15%

水可溶分 0.05%

2. 試験動物

動物は, 日本チャールス・リバー(株) (生産場所 厚木) から 2000 年 6 月 21 日に Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) を雌雄とも 8 週齢で各 57 匹を入手した. 入荷後, 検疫・馴化飼育を 6 日間行い, 一般状態を毎日観察するとともに, 雌では 5 日間の性周期を観察し, 連続した発情休止期あるいは発情期などの異常がない動物を試験に供した. 投与開始前日に各群の体重がほぼ均一となるように, 体重層別化無作為抽出法により, 1 群あたり雌雄各 12 匹に振り分けた. 投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢, 体重範囲は雄が 309~355g, 雌が 206~232g であった.

各動物は耳パンチ法によって個体識別を行った. 各ケージには試験番号, 試験種, 被験物質名, 動物番号, 性別, 用量, 動物種および系統等の必要事項を記載したラベルを付け

て識別した。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (目標値)、相対湿度 $55 \pm 15\%$ (目標値)、換気約 12 回/時 (オールフレッシュエアー供給)、照明 12 時間/日 (7:00-19:00) に自動調節した飼育室 (RM 飼育室 2115) を使用した。当研究所で定めた温湿度の許容範囲は $19 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、 $35 \sim 75\%$ であり、実測値はそれぞれ $20.3 \sim 22.9^{\circ}\text{C}$ 、 $53.7 \sim 76.1\%$ であった。

動物飼育には、妊娠・哺育期間を除く期間はステンレス製つり下げ式金網製ケージ (246W $\times$ 360D $\times$ 180H mm, 日本クレア(株)) を、妊娠・哺育期間は実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー(株)) を敷いたポリカーボネート製ケージ (265W $\times$ 426D $\times$ 200H mm, トキワ科学器械(株)) を使用した。1 ケージあたり、交配期間は雌雄各 1 匹、哺育期間は 1 腹、検疫・馴化期間を含むその他の期間は 1 匹ずつ収容した。給餌には、ステンレス製固型飼料用給餌器 (日本クレア(株), トキワ科学器械(株)) を使用した。給水には、ステンレス製つり下げ式金網製ケージでは自動給水装置 (日本クレア(株)) を、ポリカーボネート製ケージではポリカーボネート製給水瓶 (700 mL, トキワ科学器械(株)) を使用した。ケージ (含床敷)、給餌器および給水瓶はオートクレーブ滅菌し、週 1 回交換した。

動物には、オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業(株)) と、孔径 $5\mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

飼料はロットごとに、床敷は定期的に残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的の実施し、分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投 与

投与経路は OECD ガイドラインに従って、経口投与とした。投与期間は、雄は交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日までの計 37 日間、雌は交配前 14 日間、交配期間、妊娠期間および分娩を経て哺育 4 日までの計 42~47 日間とした。なお、非分娩動物は剖検前日までとした。投与の際はテフロン製胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

投与用量は用量設定試験の結果を参考に決定した。すなわち被験物質を 0, 100, 300 および 1000 mg/kg の用量で、1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した結果、

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、器官重量および剖検のいずれにも被験物質投与に起因する明確な毒性変化は認められなかった。これらのことから、高用量は OECD ガイドラインで規定されている上限の 1000 mg/kg とし、以下公比約 3 で中用量は 300 mg/kg、低用量は 100 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体 (0.1% Tween80 添加 0.5% カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液) のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は各用量群ごとに秤量し、メノウ乳鉢を用いて 0.1% Tween80 添加 0.5% カルボキシメチルセルロース・ナトリウム (CMC-Na) 水溶液 (Tween80: 東京化成工業(株), ロット番号 GH01; CMC-Na: 丸石製薬(株), ロット番号 9614) に懸濁させた。投与液は 1 週間に 1 ないし 2 回調製し、投与に供するまで冷蔵・遮光下で保存したものを、調製後 8 日以内に使用した。投与開始前に投与液中の被験物質の均一性および冷蔵保存条件下での安定性を、0.4 mg/mL で 12 日間、100 mg/mL で 8 日間、HPLC 法により確認した。また、初回調製時に各用量群の投与液を HPLC 法により分析し、いずれも設定濃度 $\pm 10\%$ 以内であることを確認した (添付資料)。

5. 群構成

群 名	雄		雌	
	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照	12	00101～00112	12	50101～50112
100 mg/kg	12	00201～00212	12	50201～50212
300 mg/kg	12	00301～00312	12	50301～50312
1000 mg/kg	12	00401～00412	12	50401～50412

6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

次の項目を検査した。なお、日の表記は投与開始日を 0 日、雌の交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を哺育 0 日とした。

6.1 一般状態

投与期間は 1 日 2 回 (投与前、後)、その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した。

6.2 体 重

雌雄とも交配前期間は投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびそれ以降の期間は週 1 回、交尾が成立した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤 (EB-5000,

EB-3200S:(株)島津製作所)を用いて測定した。また、体重増加量を雄では投与開始日の体重を基準に、雌では交配前、妊娠および哺育期間をそれぞれ投与開始日、妊娠 0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

6.3 摂餌量

雌雄とも交配前期間は投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびそれ以降は交配期間中を除き週 1 回、交尾後の雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤(EB-5000, EB-3200S:(株)島津製作所)を用いて風袋込み重量を測定し、各測定日間の 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

6.4 血液学的検査

雄では投与開始後 36 日、雌では哺育 4 日ならびに非分娩動物では妊娠 26 日に、全生存動物を午後 4 時頃より絶食させた。翌日の計画解剖時に絶食条件下で、チオペンタールナトリウム(ラボナール, 田辺製薬(株))の腹腔内投与による麻酔下で、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を検査した。(9), (10)の項目の測定には、凝固阻止剤として 3.2%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。なお、血液の凝集ならびに試薬との反応異常により対照群の雌, 100 mg/kg 群の雄, 300 mg/kg 群の雌でそれぞれ 1 例のプロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), 100 mg/kg 群の雌 1 例で APTT の測定ができなかった。

項 目	方 法
(1) 赤血球数	シスフロ-DCインビ-ダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度	SLSヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度	(2), (3)より算出
(7) 網状赤血球数	アルゴンレザ-を用いたフローサイトメトリ-法
(8) 血小板数	シスフロ-DCインビ-ダンス検出法
(9) プロトロンビン時間	Quick 一段法
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間	活性化セファロプラスチン法
(11) 白血球数	RF/DCインビ-ダンス検出法
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本を測定

測定機器:

- (1)~(3), (8), (11) : NE-4500, シスメックス(株)
 (7) : R-2000, シスメックス(株)
 (9), (10) : KC10A, アルメンダ社
 (12) : MICROX HEG-50, オムロン(株)

6.5 血液生化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約 30 分間静置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。

項 目	方 法
(1) ASAT(GOT)	UV-RATE 法(JSCC 改良法)
(2) ALAT(GPT)	UV-RATE 法(JSCC 改良法)
(3) γ -GT	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド 基質法(SSCC 改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニル酸基質法(JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法(BOD 法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法(Urease-GLDH 法)
(7) クレアチニン	Jaffé 法
(8) グルコース	酵素-UV 法(Glck-G6PDH 法)
(9) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD 法)
(10) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総蛋白	Biuret 法
(12) アルブミン	BCG 法
(13) A/G 比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	OCPC 法
(15) 無機リン	酵素法(PNP-XOD-POD 法)
(16) ナトリウム	イオン選択電極法
(17) カリウム	イオン選択電極法
(18) クロール	イオン選択電極法

測定機器：日立 736-10 形、(株)日立製作所

6.6 病理学的検査

1) 器官重量

全生存動物について下記の器官重量を電子上皿天秤 (AEG-120, ED-H60 : (株)島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体

2) 病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日に、全生存動物を採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後、剖検した。なお、剖検日は雄で投与開始後 37 日、分娩動物で投与開始後 42~47 日、非妊娠動物で投与開始後 42~55 日であった。

3) 病理組織学的検査

全動物の下記の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。精巣および精巣上体はブアン液で固定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

脳、下垂体、胸腺、リンパ節 (下顎・腸間膜)、気管、肺、胃、腸管 (十二指腸、

空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸)，甲状腺・上皮小体，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精巣，精巣上体，精のう (凝固腺含む)，前立腺腹葉，卵巣，子宮，陰，骨髓 (大腿骨)，坐骨神経，脊髄

病理組織学検査は，対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄全例について上記の器官・組織および非妊娠雌動物の卵巣，ならびに全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し，鏡検した．なお，上皮小体が標本作製過程の紛失のため，対照群の雄 1 例で検査できず，1000 mg/kg 群の雄 4 例では片側のみを検査した．

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.1 生殖機能検査

1) 性周期

各用量群の雌全例について投与開始日から交配開始日までの毎日午前中に膣垢を採取して性周期を検査し，平均性周期日数を算出した．なお，性周期が 4～6 日周期でないものは不整性周期とした．

2) 交 配

各群内で雄 1 雌 1 の交配対を設け，投与開始後 14 日の夕方から最長 14 日間昼夜同居させた．交尾確認は毎日午前中に行い，膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし，その日を妊娠 0 日とした．これらの結果から次の項目を算出した．

(1) 交尾所要日数：交配開始後，交尾成立までに要した日数

(2) 交尾成立までに逸した発情期の回数

(3) 交尾率 (%) ： (交尾動物数 / 同居動物数) × 100

(4) 受胎率 (%) ： (受胎動物数 / 交尾動物数) × 100

7.2 分娩および哺育の観察

交尾した雌は全例を自然分娩させた．分娩の観察は妊娠 21 日から妊娠 25 日まで 1 日 2 回 (午前 9 時，午後 4 時) 行った．午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし，その日を哺育 0 日とした．交尾確認後 25 日を経ても分娩しない場合は，非分娩とした．分娩した母動物は新生児を生後 4 日 (哺育 4 日) まで哺育させ，授乳，営巣，食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した．

7.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。なお、非分娩動物も同様に検査し、肉眼的に着床が認められない場合は、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬し、着床の有無を確認した。なお、着床の認められない雌を非妊娠動物とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 妊娠期間 : 妊娠 0 日から出産が確認された日までの日数
- (2) 出産率 (%) : $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (3) 着床率 (%) : $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$
- (4) 分娩率 (%) : $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.4 新生児の観察・検査

1) 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数 (出產生児数, 死亡児数), 性別および外表異常の有無を検査した。その後は、一般状態, 死亡の有無等を毎日観察した。

これらの結果から、次の項目を算出した。

- (1) 出生率 (%) : $(\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (2) 新生児の 4 日の生存率 (%) : $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出產生児数}) \times 100$

2) 体 重

生後 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した。また、生後 0 日の体重を基準に体重増加量を算出した。

3) 剖 検

生後 4 日に全生存児の口腔を含む外表を検査し、親動物と同様に安楽死させた後、剖検した。死亡動物については 10% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬、固定した後、実体顕微鏡下で剖検した。

8. 統計学的解析

新生児に関するデータは、各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお、非妊娠動物の交尾確認後の体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査および器官重量は評価の対象から除外した。

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を解析した。すなわち Bartlett 法によ

る等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。病理組織学検査で得られた計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行った。その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。各検定の有意水準は 5%とした。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態および剖検所見については、統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定 : 体重, 体重増加量, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量, 黄体数, 着床数, 出産児数

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較 :

交尾所要日数, 交尾成立までに逸した発情期の回数,
平均性周期日数, 妊娠期間, 着床率, 分娩率, 出生率,
外表異常の発現率, 新生児の 4 日の生存率

χ^2 検定 : 病理組織学的検査

Fisher の直接確率法 : 不整性周期動物の発現率, 交尾率, 受胎率, 出産率,
性比 (雄/雌), 外表異常児を有する母動物の発現率

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-5, Appendix 1-5)

死亡例は雌雄ともいずれの投与群においても認められなかった。

被験物質投与群の雌雄全例で、投与した被験物質と同様の色調を呈する赤色便が投与開始日の翌日から、毎日観察された。このほか、1000 mg/kg 群の雄 2 例で軟便が投与開始後 22 日に一過性にみられたが、毒性変化と考えられる一般状態の異常は、雌雄ともにいずれの投与群においても認められなかった。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 6-13, Appendix 6-13)

雌雄とも、全観察期間を通じて体重および体重増加量ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 14-17, Appendix 14-17)

雌雄とも、全観察期間を通じて被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.4 血液学的検査 (Table 18, 19, Appendix 18, 19)

雄では、100 mg/kg 群でプロトロンビン時間が対照群と比べ有意な短縮を示したが、300 および 1000 mg/kg 群では変化はみられなかったことから、偶発的な変化と判断した。雌では、各検査項目のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.5 血液生化学的検査 (Table 20, 21, Appendix 20, 21)

雄では、1000 mg/kg 群で A/G 比が対照群と比べ有意な高値を示した。しかし、総蛋白およびアルブミンに変動はなくわずかな高値であることから、生理的範囲内の変動と考えられ、被験物質投与に起因するものではないと判断した。

雌では、100 mg/kg 群で ASAT (GOT) が対照群と比べ有意な高値を示したが、300 および 1000 mg/kg 群では変化はみられなかったことから、偶発的な変化と判断した。

1.6 器官重量 (Table 22-25, Appendix 22-25)

雄では、1000 mg/kg 群で肝臓の相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。この他、300 mg/kg 群で脾臓の絶対重量が対照群と比べ有意な低値を、100 および 300 mg/kg 群で副腎の相対重量が対照群と比べ有意な高値を示したが、1000 mg/kg 群で変化がな

いことから、偶発的な変化と判断した。

雌では、1000 mg/kg 群で肝臓の絶対重量と相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。100 および 300 mg/kg 群ではいずれの器官においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.7 剖検所見 (Table 26, Appendix 26)

被験物質に起因すると思われる変化が胃腸管に認められた。被験物質と同様の色調を呈し、赤く着色された内容物が、胃では 1000 mg/kg 群の雄 3 例、小腸および大腸では 100 mg/kg 群の雄全例と雌 2 例、300 および 1000 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。

このほか、肺の限局性出血、収縮不全および白色斑、胃のタール様内容物、肝臓の白色斑、腎盂腔の拡張、子宮の膨満、膣の膨満、脳室の拡張が認められた。しかし、その発現状況に一定の傾向がないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。

1.8 病理組織所見 (Table 27, Appendix 26)

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

なお、剖検時に胃腸管内容物の被験物質による着色がみられたが、胃腸管粘膜にそれと関連する組織学的変化は認められなかった。

このほか、心臓の限局性心筋変性／線維化、腸間膜リンパ節の血液吸収および炎症性細胞浸潤、脾臓の赤血球系髓外造血および限局性炎症性細胞浸潤、肺の泡沫細胞集簇巣、気腫、限局性線維化、出血および限局性リンパ球浸潤、腺胃粘膜下の嚢胞、前胃における限局性あるいはびまん性炎症性細胞浸潤および腺胃における限局性炎症性細胞浸潤、肝臓の髓外造血、限局性肝細胞脂肪化、被膜の線維化、小肉芽腫および限局性壊死、腎臓の好塩基性尿細管、嚢胞、腎盂拡張、近位尿細管上皮の硝子滴、間質における限局性リンパ球浸潤および皮髄境界部における鉍質沈着、両側精巣のびまん性精細管萎縮および片側精巣の限局性精細管萎縮、両側精巣上体管内細胞残屑の貯留、前立腺の限局性あるいはびまん性リンパ球浸潤、子宮の炎症性細胞浸潤、下垂体の前葉における嚢胞、甲状腺の異所性胸腺組織および鰓嚢遺残、上皮小体の限局性リンパ球浸潤、副腎の限局性球状帯細胞肥大、脳室の拡張が認められた。これらの所見は発現頻度に一定の傾向がなく、いずれの所見にも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。なお、非妊娠動物の卵巣に異常は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 28, Appendix 27, 28)

性周期検査では、平均性周期日数で被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。また、不整性周期を示す動物は対照群を含む全群で認められなかった。

交尾は対照群を含む全群で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

なお、非妊娠動物が 100 mg/kg 群で 1 例、300 mg/kg 群で 2 例にみられたが、受胎率にも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 29, Appendix 29)

各群とも母動物のほぼ全例が交尾成立後 22 または 23 日に正常に分娩し、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、分娩率および出生率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。また、各群いずれの母動物にも哺育行動に異常は認められなかった。

2.3 新生児への影響

1) 新生児の観察 (Table 30, 31, 34, Appendix 30, 31, 34)

出産児数、出產生児数、性比、出生率および新生児の 4 日の生存率ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。一般状態の観察では、皮下出血が対照群、腹腔内出血が 100 mg/kg 群でそれぞれ 1~2 例にみられたが、その発現状況から被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。また、未授乳児が対照群、300 および 1000 mg/kg 群の出生日に数例みられたが、翌日には授乳が確認されていることから、被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。また、対照群を含む各群で新生児の外表に異常は認められなかった。

2) 体 重 (Table 32, 33, Appendix 32, 33, 35)

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

3) 剖 検 (Table 35, Appendix 36)

腹腔内出血および肝臓の黄白色斑が 100 mg/kg 群の雄 1 例、腎盂拡張が 1000 mg/kg 群の雄 2 例にみられたのみで、1000 mg/kg 群で多発することがなかったことから被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。また、哺育 4 日までの死亡児では異常は認められなかった。

考察および結論

C.I.ピグメントレッド 22 を 100, 300 および 1000 mg/kg の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 37 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響として、1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。しかし、病理組織検査で肝臓の重量増加に影響を及ぼすような病変は観察されなかったこと、血液生化学検査でも肝機能への影響を示唆する変化がないことから、被験物質投与による肝臓重量の増加は軽度なものと判断される。

一般状態では、投与した被験物質と同様の色調を呈する赤色便が、雌雄の被験物質投与群全例で連日観察され、剖検の結果、胃腸管には赤く着色された内容物が認められた。しかし、病理組織学的検査では胃腸管粘膜に内容物の着色と関連するような組織変化は認められなかったことから、これら一連の着色は被験物質の色調を示したものであり、毒性学的意義のない変化と判断した。その他、体重、摂餌量、血液学的検査および血液生化学的検査では被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

被験物質と同様の不溶性アゾ顔料である化学物質では、肝臓および腎臓などに病理組織変化がみられ^{3,4)}、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度などへの影響も報告されている⁵⁾。しかし、本試験条件下では 1000 mg/kg 群で肝臓の軽度な重量増加がみられただけで、肝機能障害を及ぼすことはなく、血液学的検査でも変化がなかったことから、被験物質は他の不溶性アゾ顔料より、その毒性は弱いものと推察された。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能としては、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間、分娩および哺育行動のいずれにも被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。また、新生児の検査においても、出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質投与による親動物の生殖機能、分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

以上の結果から、C.I.ピグメントレッド 22 の反復経口投与による一般毒性学的影響として、1000 mg/kg 群の雌雄で肝機能障害を及ぼさない肝臓重量の増加がみられ、本試験

条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 300 mg/kg/day と考えられる。
また、生殖発生に及ぼす影響は認められず、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および子動物ともに 1000 mg/kg/day と考えられる。

参 考 文 献

- 1) 化学工業日報社, 12695 の化学商品, 1995, p.1099.
- 2) C.I.ピグメントレッド 22 のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (試験番号 : 9L777), 株式会社三菱化学安全科学研究所, 2001.
- 3) Morgan, D.L., Jameson, C.W., Mennear, J.H., Prejean, J.D. (1989). 14-day and 90-day toxicity studies of C.I. Pigment Red 3 in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Food. Chem. Toxicol.* 27(12) p793-800.
- 4) NTP working group. Toxicology and carcinogenesis studies of C.I. Pigment Red 3 in F334/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series. No.407. 1992.
- 5) NTP working group. Toxicology and carcinogenesis studies of C.I. Pigment Red 23 in F334 rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series. No.411, 1992.

図および群別表

目 次

Figure 1	体重(雄)	1
Figure 2	体重(雌)	2
Figure 3	摂餌量(雄)	3
Figure 4	摂餌量(雌)	4
Table 1	一般状態(雄)	5
Table 2	一般状態(雌 交配前期間)	9
Table 3	一般状態(雌 交配期間)	11
Table 4	一般状態(妊娠期間)	13
Table 5	一般状態(哺育期間)	15
Table 6	体重(雄)	17
Table 7	体重(雌 交配前期間)	19
Table 8	体重(妊娠期間)	20
Table 9	体重(哺育期間)	21
Table 10	体重増加量(雄)	22
Table 11	体重増加量(雌 交配前期間)	24
Table 12	体重増加量(妊娠期間)	25
Table 13	体重増加量(哺育期間)	26
Table 14	摂餌量(雄)	27
Table 15	摂餌量(雌 交配前期間)	29
Table 16	摂餌量(妊娠期間)	30
Table 17	摂餌量(哺育期間)	31
Table 18	血液学検査(雄)	32
Table 19	血液学検査(雌)	34
Table 20	血液生化学検査(雄)	36
Table 21	血液生化学検査(雌)	38
Table 22	器官重量(雄 絶対重量)	40
Table 23	器官重量(雌 絶対重量)	41
Table 24	器官重量(雄 相対重量)	42
Table 25	器官重量(雌 相対重量)	43
Table 26	剖検所見	44

Table 27	病理組織所見	45
Table 28	生殖機能検査	51
Table 29	分娩成績	52
Table 30	生存率(F1動物)	53
Table 31	一般状態(F1動物)	54
Table 32	体重(F1動物)	55
Table 33	体重増加量(F1動物)	57
Table 34	外表異常	59
Table 35	剖検所見(F1動物)	60

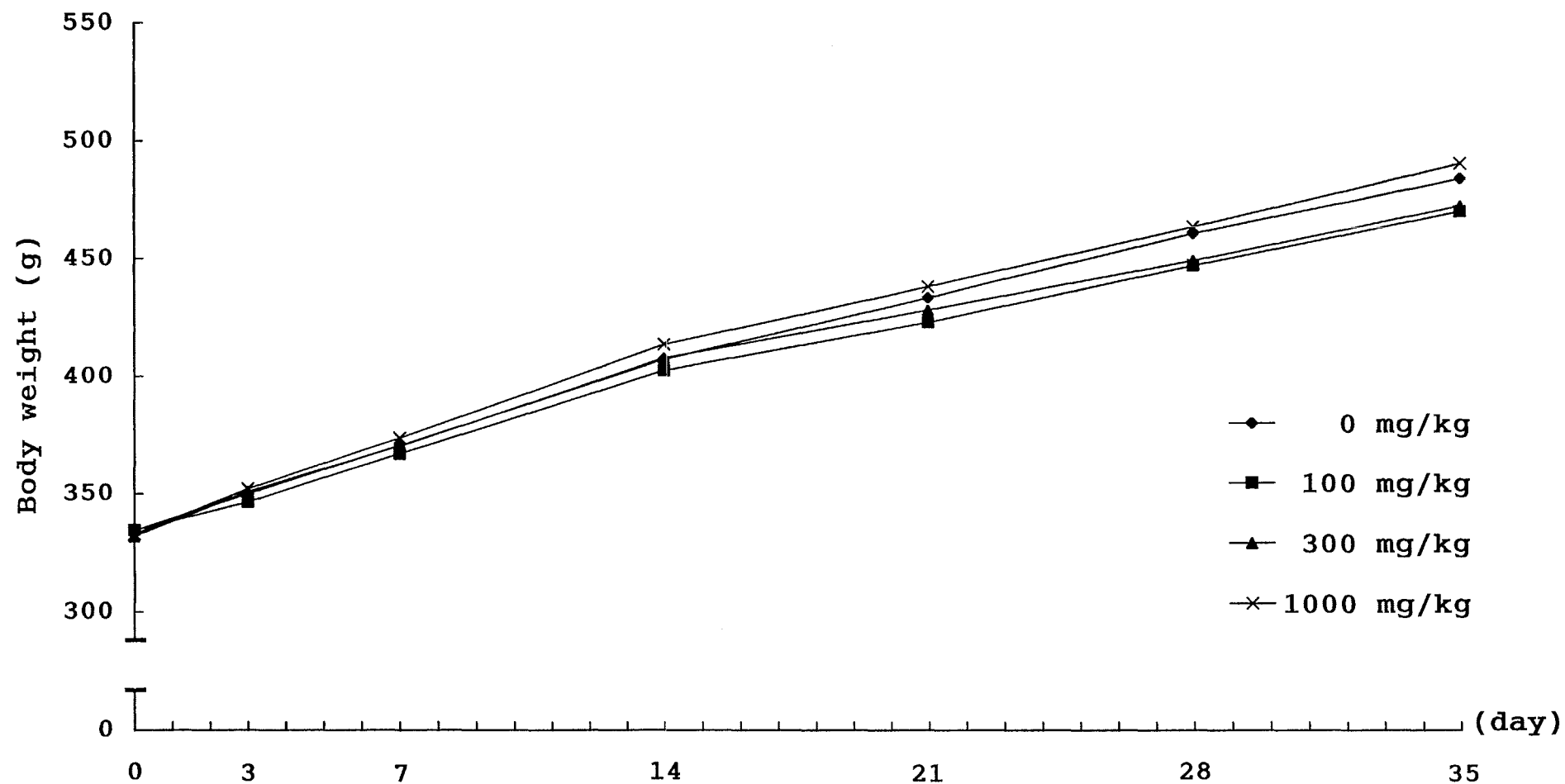


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with C.I. Pigment Red 22 in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

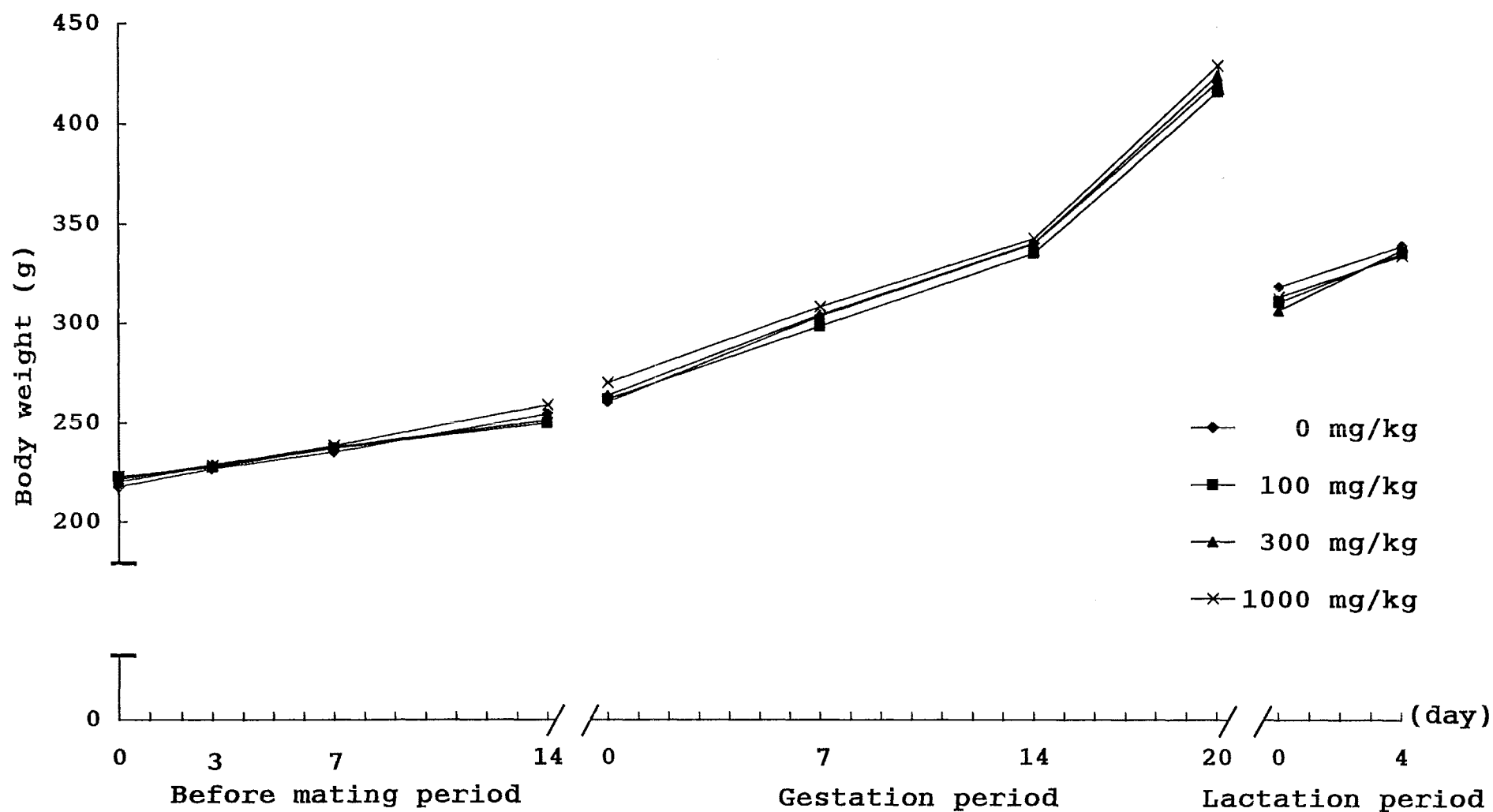


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with C.I. Pigment Red 22 in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

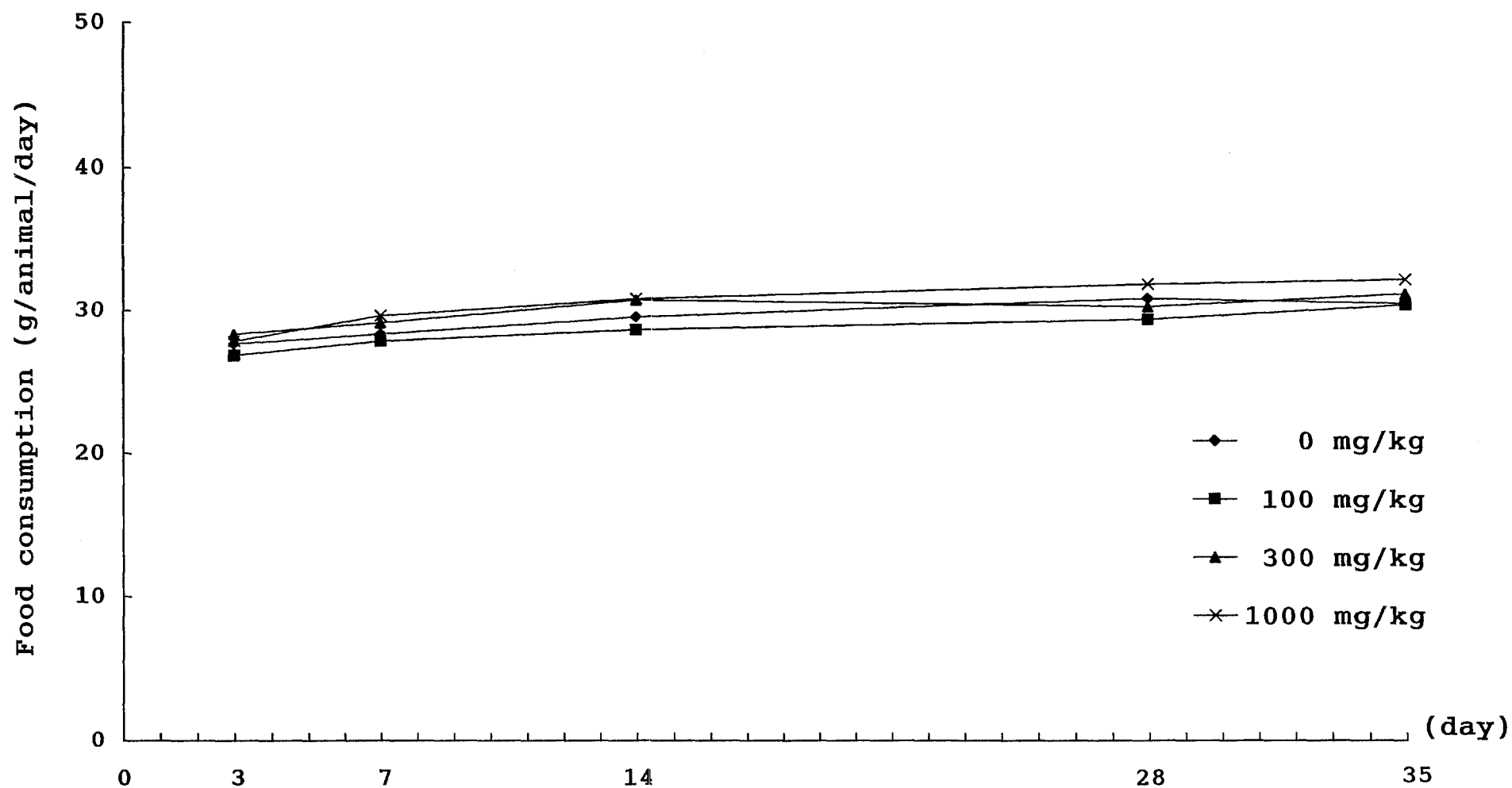


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with C.I. Pigment Red 22 in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

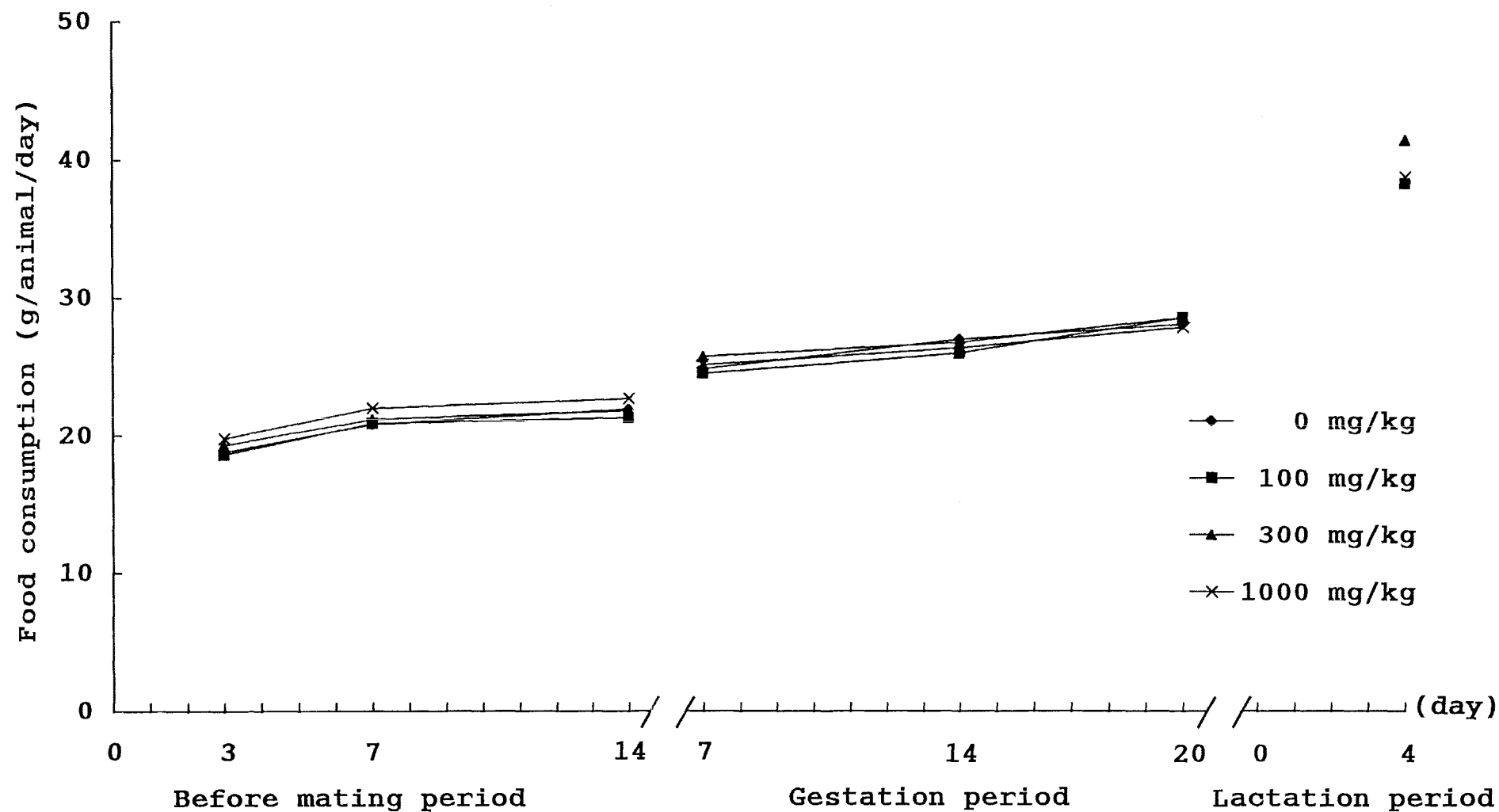


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with C.I. Pigment Red 22 in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary																		
Sex : Male		Time 10 : Before treatment																
Test Substance	Dose (mg/kg)	Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
 Sex : Male Time 10 : Before treatment

Test Substance		Findings	/Day																										
Dose (mg/kg)			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37				
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
PR22	100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		Reddish stool	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
PR22	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		Reddish stool	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		Loose stool								2																			
		Reddish stool	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			

Table 1
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Male Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
PR22 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22 100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22 1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 2

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 2
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 3

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day												
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
PR22 0	Number of animals	12	5	3										
	No abnormality	12	5	3										
PR22 100	Number of animals	9	8	3										
	No abnormality	0	0	0										
	Reddish stool	9	8	3										
PR22 300	Number of animals	10	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish stool	10	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PR22 1000	Number of animals	9	5	2										
	No abnormality	0	0	0										
	Reddish stool	9	5	2										

Table 3
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day												
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
PR22 0	Number of animals	12	5	3										
	No abnormality	12	5	3										
PR22 100	Number of animals	9	8	3										
	No abnormality	9	8	3										
PR22 300	Number of animals	10	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	10	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PR22 1000	Number of animals	9	5	2										
	No abnormality	9	5	2										

Table 4

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary																											
Sex : Female		Time 10 : Before treatment																									
Test Substance	Dose(mg/kg)	Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	1
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	1
PR22	100	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Reddish stool	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	
PR22	300	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Reddish stool	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Reddish stool	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	

Table 4
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day																							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
PR22 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	1
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	1
PR22 100	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	
PR22 300	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	
PR22 1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	

Table 5

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool	11	11	11	11	11	11
PR22	300	Number of animals	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool	10	10	10	10	10	10
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	0	0	0	0	0	0
		Reddish stool	12	12	12	12	12	12

Table 5
Table Continued

Study No. 9L778

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4
PR22	0	Number of animals	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12
PR22	100	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11
PR22	300	Number of animals	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10
PR22	1000	Number of animals	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12

Table 6

Study No. 9L778

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14
PR22 0	Mean	334.3	349.8	370.3	407.0
	S. D.	9.5	10.5	18.6	25.2
	n	12	12	12	12
PR22 100	Mean	334.5	346.4	366.9	402.3
	S. D.	11.1	12.9	15.4	20.4
	n	12	12	12	12
PR22 300	Mean	331.9	350.9	370.1	407.6
	S. D.	12.1	15.0	19.4	27.2
	n	12	12	12	12
PR22 1000	Mean	332.8	352.0	373.6	413.4
	S. D.	9.8	13.1	17.0	25.7
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 6

Study No. 9L778

Body Weight (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	21	28	35
PR22 0	Mean		433.3	460.6	483.8
	S. D.		27.6	32.3	36.5
	n		12	12	12
PR22 100	Mean		422.8	446.9	469.8
	S. D.		27.0	29.0	29.2
	n		12	12	12
PR22 300	Mean		428.1	449.0	472.2
	S. D.		31.4	36.1	39.6
	n		12	12	12
PR22 1000	Mean		437.9	463.4	490.2
	S. D.		27.4	29.9	34.7
	n		12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 7

Study No. 9L778

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	3	7	14
PR22 0	Mean		217.8	226.9	235.1	254.3
	S. D.		8.1	8.9	11.1	16.0
	n		12	12	12	12
PR22 100	Mean		222.8	227.6	237.2	249.8
	S. D.		6.5	8.6	9.9	13.2
	n		12	12	12	12
PR22 300	Mean		221.6	228.8	237.7	251.2
	S. D.		6.2	7.8	9.2	15.4
	n		12	12	12	12
PR22 1000	Mean		220.1	228.3	238.5	258.7
	S. D.		7.6	7.4	9.1	11.4
	n		12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 8

Study No. 9L778

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	7	14	20
PR22 0	Mean	260.2	303.3	340.3	421.2
	S. D.	14.2	17.2	19.0	28.5
	n	12	12	12	12
PR22 100	Mean	261.8	298.3	335.4	416.2
	S. D.	10.5	16.3	18.9	26.6
	n	11	11	11	11
PR22 300	Mean	263.6	304.2	340.5	424.4
	S. D.	12.4	11.2	12.4	15.7
	n	10	10	10	10
PR22 1000	Mean	270.0	308.3	342.7	429.2
	S. D.	17.4	18.0	22.9	23.9
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 9

Study No. 9L778

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
PR22 0	Mean	318.3	338.8
	S. D.	24.9	20.7
	n	12	12
PR22 100	Mean	310.5	335.3
	S. D.	19.5	16.5
	n	11	11
PR22 300	Mean	306.5	337.1
	S. D.	14.8	12.7
	n	10	10
PR22 1000	Mean	313.3	334.2
	S. D.	34.5	25.9
	n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 10

Study No. 9L778

Body Weight Gain (FO before Mating) - Summary
 Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	3	7	14
PR22 0	Mean		0.0	15.5	35.9	72.7
	S. D.		0.0	5.1	11.1	18.1
	n		12	12	12	12
PR22 100	Mean		0.0	11.9	32.4	67.8
	S. D.		0.0	4.4	6.8	13.4
	n		12	12	12	12
PR22 300	Mean		0.0	19.0	38.2	75.7
	S. D.		0.0	5.0	10.3	20.7
	n		12	12	12	12
PR22 1000	Mean		0.0	19.2	40.8	80.6
	S. D.		0.0	4.8	10.1	18.7
	n		12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 10

Study No. 9L778

Body Weight Gain (F0 Mating) - Summary Sex : Male Base : Day 0 of Treatment						Unit : g
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	21	28	35	
PR22 0	Mean	0.0	98.9	126.3	149.4	
	S. D.	0.0	21.2	27.0	31.4	
	n	12	12	12	12	
PR22 100	Mean	0.0	88.3	112.4	135.3	
	S. D.	0.0	20.5	22.3	23.1	
	n	12	12	12	12	
PR22 300	Mean	0.0	96.2	117.1	140.3	
	S. D.	0.0	25.7	30.5	34.4	
	n	12	12	12	12	
PR22 1000	Mean	0.0	105.1	130.6	157.3	
	S. D.	0.0	20.6	23.0	27.1	
	n	12	12	12	12	
Significantly different from control						: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 11

Study No. 9L778

Body Weight Gain (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	3	7	14
PR22	0	Mean	0.0	9.1	17.3	36.4
		S. D.	0.0	4.6	6.5	11.9
		n	12	12	12	12
PR22	100	Mean	0.0	4.8	14.3	26.9
		S. D.	0.0	4.2	5.9	10.2
		n	12	12	12	12
PR22	300	Mean	0.0	7.3	16.1	29.6
		S. D.	0.0	5.6	7.4	12.6
		n	12	12	12	12
PR22	1000	Mean	0.0	8.3	18.4	38.6
		S. D.	0.0	7.2	8.4	10.9
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 12

Study No. 9L778

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	7	14	20
PR22 0	Mean	0.0	43.1	80.1	161.0
	S. D.	0.0	7.3	9.3	19.7
	n	12	12	12	12
PR22 100	Mean	0.0	36.5	73.5	154.4
	S. D.	0.0	10.1	13.8	23.5
	n	11	11	11	11
PR22 300	Mean	0.0	40.6	76.9	160.8
	S. D.	0.0	8.7	10.1	11.4
	n	10	10	10	10
PR22 1000	Mean	0.0	38.3	72.7	159.2
	S. D.	0.0	10.1	14.6	23.1
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 13

Study No. 9L778

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
 Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
PR22 0		Mean	0.0	20.5
		S. D.	0.0	12.1
		n	12	12
PR22 100		Mean	0.0	24.7
		S. D.	0.0	9.5
		n	11	11
PR22 300		Mean	0.0	30.6
		S. D.	0.0	10.6
		n	10	10
PR22 1000		Mean	0.0	20.9
		S. D.	0.0	10.2
		n	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 14

Study No. 9L778

Food Consumption (FO before Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	3	7	14
PR22 0	Mean	27.6	28.3	29.5
	S. D.	2.7	3.1	3.1
	n	12	12	12
PR22 100	Mean	26.8	27.8	28.6
	S. D.	2.3	2.0	2.3
	n	12	12	12
PR22 300	Mean	28.3	29.1	30.7
	S. D.	2.8	2.8	3.6
	n	12	12	12
PR22 1000	Mean	27.8	29.6	30.8
	S. D.	1.6	1.8	2.1
	n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 14

Study No. 9L778

Food Consumption (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	28	35
PR22 0		Mean	30.8	30.4
		S. D.	3.6	3.2
		n	12	12
PR22 100		Mean	29.3	30.3
		S. D.	2.3	2.2
		n	12	12
PR22 300		Mean	30.2	31.1
		S. D.	3.2	3.0
		n	11	12
PR22 1000		Mean	31.8	32.1
		S. D.	2.4	2.4
		n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 15

Study No. 9L778

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	3	7	14
PR22 0	Mean		18.8	20.8	21.9
	S. D.		2.1	1.9	2.4
	n		12	12	12
PR22 100	Mean		18.6	20.9	21.3
	S. D.		1.1	1.5	1.8
	n		12	12	12
PR22 300	Mean		19.3	21.2	21.8
	S. D.		1.4	1.6	2.0
	n		12	12	12
PR22 1000	Mean		19.8	22.0	22.7
	S. D.		1.7	2.2	2.1
	n		12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 16

Study No. 9L778

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	7	14	20
PR22 0		Mean	24.8	26.9	28.0
		S. D.	2.4	2.8	2.6
		n	12	12	12
PR22 100		Mean	24.5	25.9	28.5
		S. D.	2.7	3.4	2.0
		n	11	11	11
PR22 300		Mean	25.7	26.7	28.5
		S. D.	1.3	1.3	1.6
		n	10	10	10
PR22 1000		Mean	25.1	26.3	27.8
		S. D.	3.0	2.8	2.8
		n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 17

Study No. 9L778

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	4
PR22 0	Mean S. D. n	38.2 5.5 12
PR22 100	Mean S. D. n	38.2 5.3 11
PR22 300	Mean S. D. n	41.4 2.9 10
PR22 1000	Mean S. D. n	38.7 3.7 12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 18

Hematology - Summary

Male D001

Test Substance Dose (mg/kg)		RBC $\times 10^4 / \mu l$	Hb g/dl	Ht %	MCV fl	MCH pg	MCHC %	Reticulocyte Ratio %	PLT $\times 10^4 / \mu l$	PT sec	APTT sec
PR22	Mean	812.6	14.98	43.16	53.21	18.48	34.72	26.02	92.11	19.02	19.38
	0 S.D.	51.6	0.71	1.95	2.49	0.80	0.28	3.21	29.43	2.09	2.37
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	835.4	15.65	44.56	53.34	18.73	35.14	24.18	95.92	16.75*	18.24
	100 S.D.	28.4	0.64	2.17	1.51	0.61	0.68	3.72	11.57	1.16	1.57
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11
PR22	Mean	834.5	15.44	44.52	53.39	18.53	34.70	23.79	98.53	19.06	18.63
	300 S.D.	32.6	0.44	1.53	2.18	0.64	0.60	2.55	15.42	3.72	1.85
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	809.3	15.17	43.38	53.65	18.78	34.98	27.08	98.88	19.20	19.75
	1000 S.D.	38.6	0.66	1.92	1.64	0.66	0.65	3.50	7.79	1.85	1.68
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 18 Hematology - Summary

Male D001

Test Substance Dose (mg/kg)		WBC $\times 10^2 / \mu l$	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %
PR22	Mean	102.83	85.3	10.5	0.4	1.1	0.0	2.8
	0 S. D.	26.48	4.4	4.1	0.5	1.2	0.0	1.8
	n	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	93.71	86.8	8.8	1.1	0.6	0.0	2.8
	100 S. D.	16.54	4.2	3.3	0.7	0.9	0.0	2.2
	n	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	86.28	84.8	10.3	0.4	0.8	0.0	3.8
	300 S. D.	23.83	4.4	4.4	0.7	0.8	0.0	2.1
	n	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	86.77	83.8	12.0	0.7	0.7	0.0	2.9
	1000 S. D.	16.98	6.7	5.0	0.9	0.9	0.0	2.2
	n	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 19

Hematology - Summary

Female D001

Test Substance Dose(mg/kg)		RBC x10 ⁴ / μ l	Hb g/dl	Ht %	MCV fl	MCH pg	MCHC %	Reticulocyte Ratio ‰	PLT x10 ⁴ / μ l	PT sec	APTT sec
PR22	Mean	694.4	13.63	39.53	56.93	19.65	34.50	58.03	98.73	17.11	15.25
	0 S.D.	29.5	0.68	2.14	2.40	0.86	0.44	12.64	10.29	0.88	1.32
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11
PR22	Mean	690.1	13.61	39.49	57.26	19.73	34.47	64.78	99.96	16.91	14.67
	100 S.D.	31.1	0.59	1.64	1.86	0.73	0.61	13.47	12.37	0.59	0.91
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10
PR22	Mean	679.6	13.40	38.90	57.26	19.72	34.44	56.94	92.01	17.20	15.77
	300 S.D.	38.5	0.74	2.22	1.66	0.55	0.54	13.10	12.03	0.72	1.38
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9
PR22	Mean	659.9	13.23	38.82	58.88	20.06	34.08	65.04	99.27	17.23	15.58
	1000 S.D.	37.2	0.54	1.64	1.80	0.53	0.56	18.66	10.30	0.59	1.27
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 19

Hematology - Summary

Female D001

Test Substance Dose(mg/kg)		WBC x10 ² / μ l	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %
PR22	Mean	89.90	70.6	22.6	0.8	0.9	0.0	5.1
	S.D.	23.02	11.9	11.3	1.0	0.9	0.0	3.1
	n	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	97.95	74.0	20.0	0.5	0.9	0.0	4.5
	S.D.	24.75	8.9	6.6	0.5	0.7	0.0	2.8
	n	11	11	11	11	11	11	11
PR22	Mean	98.82	70.2	23.1	1.3	0.9	0.0	4.5
	S.D.	20.10	13.6	10.7	1.7	1.3	0.0	2.5
	n	10	10	10	10	10	10	10
PR22	Mean	99.02	75.8	17.7	1.7	0.6	0.0	4.3
	S.D.	18.48	8.2	6.7	1.4	0.7	0.0	3.1
	n	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 20 Blood Chemistry - Summary

Male D001

Test Substance Dose(mg/kg)		ASAT(GOT) U/l	ALAT(GPT) U/l	γ GT U/l	ALP U/l	Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl	Total Cholesterol mg/dl	Triglyceride mg/dl
PR22	Mean	77.4	23.9	0.3	303.1	0.00	12.03	0.42	108.2	52.9	25.2
	0 S.D.	17.1	2.6	0.5	77.1	0.00	1.37	0.04	9.8	11.3	11.7
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	69.3	21.1	0.1	303.4	0.00	12.74	0.43	111.0	58.8	21.7
	100 S.D.	9.4	4.1	0.3	101.6	0.00	1.69	0.07	12.2	11.3	7.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	79.8	26.5	0.1	323.5	0.00	11.83	0.42	107.5	53.6	23.8
	300 S.D.	14.1	5.9	0.3	77.9	0.00	1.47	0.06	10.1	9.2	10.6
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	69.4	22.3	0.2	320.2	0.00	12.00	0.42	106.0	51.7	27.8
	1000 S.D.	8.7	4.3	0.4	77.9	0.00	1.25	0.04	9.6	8.1	13.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 20 Blood Chemistry - Summary

		Male				D001			
Test Substance Dose(mg/kg)		Total Protein g/dl	Albumin g/dl	A/G Ratio	Calcium mg/dl	Inorganic Phosphorus mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
PR22	Mean	6.53	3.27	1.007	9.50	7.26	144.7	4.38	102.9
	0 S. D.	0.39	0.14	0.059	0.35	0.66	0.8	0.36	1.4
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	6.38	3.28	1.060	9.58	7.71	144.6	5.12	102.9
	100 S. D.	0.37	0.13	0.062	0.32	1.24	1.9	2.40	1.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	6.43	3.28	1.040	9.58	7.58	145.1	4.58	102.8
	300 S. D.	0.32	0.14	0.040	0.32	0.60	0.9	0.80	1.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	6.40	3.34	1.097**	9.46	7.23	145.3	4.23	103.5
	1000 S. D.	0.25	0.08	0.069	0.31	0.48	1.1	0.23	0.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 21 Blood Chemistry - Summary

Female D001

Test Substance Dose(mg/kg)		ASAT (GOT) U/l	ALAT (GPT) U/l	γ GT U/l	ALP U/l	Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl	Total Cholesterol mg/dl	Triglyceride mg/dl
PR22	Mean	87.2	44.2	0.3	171.3	0.00	19.88	0.48	103.5	59.8	74.9
	S. D.	11.6	7.8	0.5	54.2	0.00	1.92	0.06	5.5	9.9	107.6
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	104.1*	46.0	0.5	223.9	0.00	21.45	0.46	105.0	66.1	58.2
	S. D.	18.6	10.9	0.5	118.0	0.00	4.42	0.05	9.7	10.1	20.4
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
PR22	Mean	100.9	48.3	0.6	213.7	0.00	21.89	0.50	109.0	62.7	50.4
	S. D.	14.7	8.6	0.5	88.1	0.00	5.72	0.08	18.5	13.0	26.5
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
PR22	Mean	86.8	40.3	0.6	194.4	0.00	20.86	0.48	108.7	75.4	62.0
	S. D.	16.0	10.0	0.7	84.7	0.00	3.52	0.07	8.9	21.6	25.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 21 Blood Chemistry - Summary

Female D001

Test Substance Dose(mg/kg)		Total Protein g/dl	Albumin g/dl	A/G Ratio	Calcium mg/dl	Inorganic Phosphorus mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
PR22	Mean	6.85	3.51	1.053	10.50	8.46	142.6	4.27	100.9
	0 S.D.	0.26	0.12	0.083	0.26	0.61	1.6	0.22	1.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	Mean	6.70	3.45	1.066	10.40	8.59	141.4	4.45	100.5
	100 S.D.	0.20	0.08	0.045	0.40	1.02	1.1	0.31	1.1
	n	11	11	11	11	11	11	11	11
PR22	Mean	6.83	3.45	1.026	10.52	8.44	142.9	4.44	100.9
	300 S.D.	0.41	0.14	0.067	0.49	0.70	1.1	0.99	2.0
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
PR22	Mean	6.87	3.48	1.028	10.68	8.65	142.0	4.58	99.5
	1000 S.D.	0.49	0.19	0.049	0.36	0.57	1.1	0.85	1.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 22

Study No. 9L778

Organ Weight - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididy. (g)	
PR22	0	Mean S. D. n	451. 7 32. 4 12	2. 120 0. 065 12	381. 0 107. 7 12	1. 477 0. 191 12	11. 628 1. 530 12	0. 883 0. 153 12	3. 023 0. 330 12	64. 08 7. 98 12	3. 368 0. 365 12	1. 318 0. 169 12
PR22	100	Mean S. D. n	439. 3 27. 4 12	2. 114 0. 104 12	304. 8 47. 4 12	1. 398 0. 115 12	11. 293 0. 901 12	0. 799 0. 074 12	3. 082 0. 309 12	71. 04 9. 37 12	3. 357 0. 237 12	1. 335 0. 120 12
PR22	300	Mean S. D. n	440. 5 37. 5 12	2. 108 0. 114 12	335. 4 95. 6 12	1. 459 0. 107 12	11. 533 1. 195 12	0. 758* 0. 081 12	3. 141 0. 402 12	72. 28 12. 13 12	3. 318 0. 231 12	1. 378 0. 103 12
PR22	1000	Mean S. D. n	458. 0 33. 5 12	2. 133 0. 054 12	352. 4 64. 7 12	1. 458 0. 136 12	12. 650 1. 429 12	0. 902 0. 097 12	3. 103 0. 264 12	66. 91 8. 17 12	3. 356 0. 190 12	1. 324 0. 140 12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 23

Study No. 9L778

Organ Weight - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
PR22 0	Mean	309.9	1.945	289.8	1.011	10.486	0.714	2.052	81.53
	S. D.	20.9	0.084	105.4	0.103	0.886	0.123	0.209	11.51
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22 100	Mean	305.8	1.998	260.5	1.033	10.539	0.742	2.010	74.62
	S. D.	16.5	0.059	57.9	0.062	0.693	0.109	0.086	8.94
	n	11	11	11	11	11	11	11	11
PR22 300	Mean	308.0	1.976	290.4	0.998	10.956	0.706	2.061	87.07
	S. D.	12.1	0.048	69.1	0.073	0.890	0.068	0.156	8.70
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
PR22 1000	Mean	306.1	1.966	238.0	1.018	11.414*	0.775	2.138	80.14
	S. D.	25.5	0.052	56.4	0.075	0.775	0.123	0.188	7.79
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 24

Study No. 9L778

Relative Organ Weight - Summary
Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	Testes	Epididy.	
PR22	0	Mean	451.7	0.473	84.12	0.327	2.566	0.194	0.668	14.19	0.747	0.293
		S. D.	32.4	0.033	21.07	0.028	0.199	0.024	0.039	1.60	0.082	0.042
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	100	Mean	439.3	0.482	69.08	0.318	2.573	0.183	0.703	16.18*	0.768	0.305
		S. D.	27.4	0.030	7.61	0.022	0.146	0.018	0.066	1.91	0.086	0.039
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	300	Mean	440.5	0.481	75.85	0.333	2.618	0.172	0.711	16.37*	0.756	0.315
		S. D.	37.5	0.034	18.58	0.032	0.140	0.027	0.048	2.06	0.043	0.028
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PR22	1000	Mean	458.0	0.468	77.22	0.320	2.759*	0.198	0.678	14.63	0.738	0.291
		S. D.	33.5	0.033	14.75	0.034	0.179	0.022	0.047	1.61	0.067	0.041
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 25

Study No. 9L778

Relative Organ Weight - Summary
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)	F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)		
PR22	0	Mean S. D. n	309. 9 20. 9 12	0. 629 0. 042 12	92. 66 29. 50 12	0. 327 0. 017 12	3. 388 0. 228 12	0. 231 0. 038 12	0. 663 0. 055 12	26. 38 3. 71 12
PR22	100	Mean S. D. n	305. 8 16. 5 11	0. 656 0. 037 11	85. 35 19. 32 11	0. 340 0. 021 11	3. 445 0. 129 11	0. 243 0. 033 11	0. 660 0. 048 11	24. 43 2. 90 11
PR22	300	Mean S. D. n	308. 0 12. 1 10	0. 642 0. 025 10	93. 79 19. 68 10	0. 324 0. 022 10	3. 562 0. 333 10	0. 231 0. 019 10	0. 671 0. 060 10	28. 27 2. 43 10
PR22	1000	Mean S. D. n	306. 1 25. 5 12	0. 645 0. 056 12	77. 23 14. 06 12	0. 333 0. 014 12	3. 743** 0. 271 12	0. 253 0. 037 12	0. 703 0. 079 12	26. 35 3. 38 12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Male					Female		
	Test Substance	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Findings	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals Examined :	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Lung									
Hemorrhage		0	0	1	0	0	0	0	0
Incomplete contraction		0	0	1	0	0	0	0	0
White patch		1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach									
Abnormal contents, tar		0	0	1	0	0	0	0	0
Stomach									
Abnormal contents, tinction, test substance		0	0	0	3	0	0	0	0
Small intestine									
Abnormal contents, tinction, test substance		0	12	12	12	0	2	12	12
Large intestine									
Abnormal contents, tinction, test substance		0	12	12	12	0	2	12	12
Liver									
White patch		1	0	0	4	3	0	0	0
Kidney									
Dilatation, pelvis		0	1	0	0	0	0	0	1
Uterus									
Distention						0	1	0	0
Vagina									
Distention						0	1	0	0
Brain									
Dilatation, cerebral ventricle		0	1	0	0	0	0	0	0

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)	:	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	Number of Animals	:	12	12	12	12	12	12	12	12
Heart			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	3				3	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Mandibular lymph node			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Mesenteric lymph node			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Blood absorption	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Thymus			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Spleen			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1	4				6	7			4
	2	0				0	4			6
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Bone marrow (femur)			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Trachea			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Lung			<12>	<0>	<1>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Accumulation, foam cell	1	1			0	1	1			0
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0

◇ . Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male					Female		
	Test Substance	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	
Lung		<12>	< 0>	< 1>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Emphysema	1	0		1	0	0			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Fibrosis, focal	1	0		0	1	0			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Hemorrhage	1	0		1	0	0			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1		0	0	0			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Stomach		<12>	< 0>	< 1>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Cyst	1	0		0	0	2			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Inflammatory cell infiltration, forestomach, diffuse	1	0		0	0	0			1
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Inflammatory cell infiltration, forestomach, focal	1	0		0	0	1			0
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Inflammatory cell infiltration, glandular stomach, focal	1	0		0	0	0			1
	2	0		0	0	0			0
	3	0		0	0	0			0
Duodenum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Male				Female			
	Test Substance	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Findings									
Jejunum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Ileum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Cecum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Colon		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Rectum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Liver		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Extramedullary hematopoiesis	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Fatty change, hepatocyte, focal	1	1			5	3			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Fibrosis, capsule	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Microgranuloma	1	6			9	3			5
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Necrosis, focal	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Kidney		<12>	< 1>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Basophilic tubule	1	0	0		2	0			1
	2	0	0		0	0			1
	3	0	0		0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12
Kidney	<12>		< 1>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Cyst	1	0	0		1	3			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Dilatation, pelvis	1	0	1		0	0			1	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	6	0		8	0			0	
	2	1	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1	0	0		1	0			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Mineralization, corticomedullary junction	1	0	0		0	1			2	
	2	0	0		0	0			1	
	3	0	0		0	0			0	
Urinary bladder	<12>		< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Testis	<12>		< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1	1			1					
	2	0			0					
	3	0			0					
Atrophy, seminiferous tubule, focal	1	0			1					
	2	0			0					
	3	0			0					
Epididymis	<12>		< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Cell debris, lumen	1	1			1					
	2	0			0					
	3	0			0					

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male				Female			
	Test Substance	:	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)	:	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	Number of Animals	:	12	12	12	12	12	12	12	12
Seminal vesicle			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Prostate			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, diffuse	1	1				0				
	2	0				0				
	3	0				0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	4				4				
	2	0				0				
	3	0				0				
Coagulating gland			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Ovary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 1>	< 2>	<12>
Uterus			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 1>	< 0>	<12>
Inflammatory cell infiltration	1					0	1			0
	2					0	0			0
	3					0	0			0
Vagina			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 1>	< 0>	<12>
Pituitary			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Cyst, anterior lobe	1	0				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Thyroid			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Ectopic thymic tissue	1	0				1	1			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Ultimobranchial remnant	1	6				8	8			8
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male					Female			
	Test Substance	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22	PR22
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000	
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Parathyroid		<11>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0			0	1			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Adrenal		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	2			0	0			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Brain		<12>	< 1>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Dilatation, cerebral ventricle	1	0	1		0	0			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Spinal cord		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Sciatic nerve		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 28

Study No. 9L778

Reproductive Performance (F0) - Summary
Mating Stage : 1st

Test Substance Dose (mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrus	Day of Conceiving		
PR22		Mean		4.00		0.0	2.7	100.0	100.0
M	0	S. D.		0.00		0.0	0.9		
F	0	n	12	12	0/12	12	12	a) (12/12)	b) (12/12)
PR22		Mean		4.08		0.0	2.7	100.0	91.7
M	100	S. D.		0.29		0.0	1.2		
F	100	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(11/12)
PR22		Mean		4.00		0.0	3.8	100.0	83.3
M	300	S. D.		0.00		0.0	3.4		
F	300	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(10/12)
PR22		Mean		4.00		0.0	2.3	100.0	100.0
M	1000	S. D.		0.00		0.0	1.1		
F	1000	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29

Study No. 9L778

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
PR22 0	Mean	22.5	20.3	15.7	14.4	78.4	91.2	100.0
	S. D.	0.7	4.6	3.1	3.7	11.7	9.0	(12/12) a)
	n	12	12	12	12	12	12	
PR22 100	Mean	22.4	20.9	15.1	14.0	72.8	93.3	100.0
	S. D.	0.5	4.8	3.4	3.1	13.9	7.7	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	
PR22 300	Mean	22.5	21.1	16.1	15.3	79.1	95.0	100.0
	S. D.	0.5	5.0	1.0	1.3	14.0	4.9	(10/10)
	n	10	10	10	10	10	10	
PR22 1000	Mean	22.2	23.2	16.9	16.1	74.3	94.8	100.0
	S. D.	0.4	4.3	2.2	2.4	11.4	6.2	(12/12)
	n	12	12	12	12	12	12	

a): Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 30

Study No. 9L778

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)			Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4 before Culling			Viability Index (%)	
			M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	Day 0	Day 4
PR22 0	Mean		6.7	7.8	14.4	6.7	7.8	14.4	6.4	7.7	14.1	100.00	97.78
	S. D.		3.0	1.5	3.7	3.0	1.5	3.7	3.1	1.5	3.7	0.00	5.92
	n		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	(M/F)		(80/93)			(80/93)			(77/92)				
PR22 100	Mean		7.3	6.7	14.0	7.2	6.7	13.9	7.2	6.7	13.9	99.46	100.00
	S. D.		2.6	1.2	3.1	2.5	1.2	3.0	2.5	1.2	3.0	1.78	0.00
	n		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	(M/F)		(80/74)			(79/74)			(79/74)				
PR22 300	Mean		7.8	7.5	15.3	7.8	7.5	15.3	7.8	7.5	15.3	100.00	100.00
	S. D.		1.2	1.1	1.3	1.2	1.1	1.3	1.2	1.1	1.3	0.00	0.00
	n		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	(M/F)		(78/75)			(78/75)			(78/75)				
PR22 1000	Mean		8.2	7.9	16.1	8.2	7.9	16.1	8.1	7.8	15.9	100.00	99.02
	S. D.		1.3	2.1	2.4	1.3	2.1	2.4	1.2	2.1	2.4	0.00	2.30
	n		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	(M/F)		(98/95)			(98/95)			(97/94)				

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 31

Study No. 9L778

Clinical Sign (F1 before Weaning) - Summary

Test Substance		Day					
Dose(mg/kg)	/Findings (M/F/U)	0	1	2	3	4	
PR22 0	Number of dams	12	12	12	12	12	
	Number of offspring	80/93/0	80/93	79/92	77/92	77/92	
	Number of dams with abnormal offspring	2	2	1	0	0	
	No abnormality	77/92	77/92	77/92	77/92	77/92	
	Death		1/1	2/0			
	Loss of suckling	1/0					
	Subcutaneous hemorrhage	2/1	2/0				
PR22 100	Number of dams	11	11	11	11	11	
	Number of offspring	80/74/0	79/74	79/74	79/74	79/74	
	Number of dams with abnormal offspring	2	1	1	1	1	
	No abnormality	78/74	78/74	78/74	78/74	78/74	
	Death	1/0					
	Abdominal hemorrhage	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0	
PR22 300	Number of dams	10	10	10	10	10	
	Number of offspring	78/75/0	78/75	78/75	78/75	78/75	
	Number of dams with abnormal offspring	1	0	0	0	0	
	No abnormality	77/74	78/75	78/75	78/75	78/75	
	Loss of suckling	1/1					
PR22 1000	Number of dams	12	12	12	12	12	
	Number of offspring	98/95/0	98/95	97/94	97/94	97/94	
	Number of dams with abnormal offspring	2	2	0	0	0	
	No abnormality	90/85	97/94	97/94	97/94	97/94	
	Death		1/1				
	Loss of suckling	8/10					

M:Male, F:Female, U:Unable to be sexed on Day 0.

Table 32

Study No. 9L778

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	before Culling	
			0	4
PR22 0		Mean	7.0	11.7
		S. D.	0.9	2.4
		n	12	12
PR22 100		Mean	7.0	11.3
		S. D.	0.8	2.1
		n	11	11
PR22 300		Mean	6.9	10.9
		S. D.	0.6	1.0
		n	10	10
PR22 1000		Mean	6.5	10.2
		S. D.	0.6	1.4
		n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 32

Study No. 9L778

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling	
		0	4
PR22 0	Mean	6.7	11.1
	S. D.	0.8	1.8
	n	12	12
PR22 100	Mean	6.5	10.8
	S. D.	0.6	1.6
	n	11	11
PR22 300	Mean	6.4	10.3
	S. D.	0.7	1.0
	n	10	10
PR22 1000	Mean	6.2	9.8
	S. D.	0.7	1.5
	n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 33

Study No. 9L778

Body Weight Gain of Offspring (Fl before Weaning) - Summary
 Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		before Culling	
Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4	
PR22 0	Mean	4.6	
	S. D.	1.6	
	n	12	
PR22 100	Mean	4.2	
	S. D.	1.3	
	n	11	
PR22 300	Mean	4.0	
	S. D.	0.5	
	n	10	
PR22 1000	Mean	3.6	
	S. D.	0.9	
	n	12	

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 33

Study No. 9L778

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling	
		0 - 4	
PR22 0	Mean	4.4	
	S. D.	1.2	
	n	12	
PR22 100	Mean	4.2	
	S. D.	1.0	
	n	11	
PR22 300	Mean	3.9	
	S. D.	0.6	
	n	10	
PR22 1000	Mean	3.6	
	S. D.	0.9	
	n	12	

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 34

Study No. 9L778

External Examination of Offspring (F1) - Summary
Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	PR22	PR22	PR22	PR22
Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Number of Dams	12	11	10	12
Number of Offspring	173	153	153	193
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 35

Study No. 9L778

Necropsy Findings (F1 offspring) - Summary
 Test Substance : PR22

Test Substance Dose(mg/kg)	/Findings	Day:	Scheduled Sacrifice		Dead offspring									
			4		0		1		2		3		4	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
PR22 0	Number of offspring examined		77	92					1					
	No abnormality		77	92					1					
PR22 100	Number of offspring examined		79	74		1								
	No abnormality		78	74		1								
	liver, white and yellow patch		1											
	Abdominal cavity, hemorrhage		1											
PR22 300	Number of offspring examined		78	75										
	No abnormality		78	75										
PR22 1000	Number of offspring examined		97	94										
	No abnormality		95	94										
	Dilatation, pelvis		2											

M:Male, F:Female