

Table 2 Chromosome analysis of Chinese hamster cells (CHL/IU) treated with 2,4,6-trimethyl-1,3,5-trioxane (PAA) for 6 h with S9 mix

Group	Concentration <sup>2)</sup> (mg/mL)	S9 mix	Time of exposure (h)	Concurrent <sup>3)</sup> cell growth (%)	Mitotic <sup>4)</sup> index (%)	Number of cells analyzed	Number of structural aberrations						Others <sup>6)</sup>	Number of cells with aberrations		Number <sup>7)</sup> of polyploid cells (%)	Trend test <sup>8)</sup>			
							gap	ctb	cte	csb	cse	mul <sup>5)</sup>		total	+gap (%)		-gap (%)	-gap	POL	
Negative <sup>1)</sup>	0	+	6 - (18)	100	NA	100	0	1	1	0	0	0	2	0	2 ( 2.0 )	2 ( 2.0 )	1 ( 0.3 )			
						100	0	1	2	0	0	0	3	0	3 ( 3.0 )	3 ( 3.0 )	1 ( 0.3 )			
						200	0	2	3	0	0	0	5	0	5 ( 2.5 )	5 ( 2.5 )	2 ( 0.3 )			
PAA	0.16	+	6 - (18)	99	NA	not observed														
PAA	0.33	+	6 - (18)	97	NA	100	0	1	0	0	0	0	1	1	1 ( 1.0 )	1 ( 1.0 )	1 ( 0.3 )			
						100	0	4	1	0	0	0	5	0	5 ( 5.0 )	5 ( 5.0 )	0 ( 0.0 )			
						200	0	5	1	0	0	0	6	1	6 ( 3.0 )	6 ( 3.0 )	1 ( 0.1 )			
PAA	0.65	+	6 - (18)	94	NA	100	1	2	0	0	0	0	3	2	3 ( 3.0 )	2 ( 2.0 )	0 ( 0.0 )			
						100	0	1	1	0	1	0	3	0	3 ( 3.0 )	3 ( 3.0 )	0 ( 0.0 )			
						200	1	3	1	0	1	0	6	2	6 ( 3.0 )	5 ( 2.5 )	0 ( 0.0 )			
PAA	1.3	+	6 - (18)	90	9.2, 7.0	100	2	3	2	0	0	0	7	1	7 ( 7.0 )	5 ( 5.0 )	1 ( 0.3 )			
						100	0	2	2	1	0	0	5	0	4 ( 4.0 )	4 ( 4.0 )	2 ( 0.5 )			
						200	2	5	4	1	0	0	12	1	11 ( 5.5 )	9 ( 4.5 )	3 ( 0.4 )			
CP	10 µg/mL	+	6 - (18)	NA	NA	100	2	25	52	0	1	0	80	1	48 ( 48.0 )	46 ( 46.0 )	0 ( 0.0 )			
						100	5	21	50	0	1	0	77	0	48 ( 48.0 )	45 ( 45.0 )	1 ( 0.3 )			
						200	7	46	102	0	2	0	157	1	96 ( 48.0 )	91* ( 45.5 )	1 ( 0.1 )			

Abbreviations: gap, chromatid gap and chromosome gap; ctb, chromatid break; cte, chromatid exchange; csb, chromosome break; cse, chromosome exchange (dicentric and ring); mul, multiple aberrations; +gap, total number of cells with aberrations including gaps; -gap, total number of cells with aberrations excluding gaps; POL, polyploid; CP, cyclophosphamide; NA, not analyzed.

1) Water for injection JP was used as a solvent and added at the level of 10 vol% per dish. 2) The concentration of PAA was adjusted for the purity (88.5%). 3) Cell confluency, representing cytotoxicity, was measured with a Monocellater<sup>TM</sup>. 4) Metaphase frequency was calculated by counting 500 cells in each dish. 5) When the number of aberrations in a cell was more than 9, the cell was scored as having 10 aberrations. 6) Others, such as attenuation and premature chromosome condensation, were excluded from the number structural aberrations. 7) Eight hundred cells were analyzed in each group. 8) Cochran-Armitage's trend test was done at p<0.01 (one-side).

\*, Significantly different from the negative control at p<0.01 (one-side) by Fisher's exact probability test.

Table 3 Chromosome analysis of Chinese hamster cells (CHL/IU) continuously treated with 2,4,6-trimethyl-1,3,5-trioxane (PAA) for 24 h without S9 mix

Group	Concentration <sup>2)</sup> (mg/mL)	Time of exposure (h)	Concurrent cell growth (%) <sup>3)</sup>	Mitotic index (%) <sup>4)</sup>	Number of cells analyzed	Number of structural aberrations							Others <sup>6)</sup>	Number of cells with aberrations		Number <sup>7)</sup> of polyploid cells (%)	Trend test <sup>8)</sup>	
						gap	ctb	cte	csb	cse	mul <sup>5)</sup>	total		+gap (%)	-gap (%)		-gap	POL
Negative <sup>1)</sup>	0	24	100	NA	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	4 ( 1.0 )		
					100	0	2	0	0	0	2	0	2 ( 2.0 )	2 ( 2.0 )	1 ( 0.3 )			
					200	0	2	0	0	0	2	0	2 ( 1.0 )	2 ( 1.0 )	5 ( 0.6 )			
PAA	0.081	24	100	NA	not observed													
PAA	0.16	24	95	NA	not observed													
PAA	0.33	24	86	NA	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.5 )		
					100	0	0	1	0	0	1	2	1 ( 1.0 )	1 ( 1.0 )	1 ( 0.3 )			
					200	0	0	1	0	0	1	2	1 ( 0.5 )	1 ( 0.5 )	3 ( 0.4 )			
PAA	0.65	24	76	NA	100	1	1	1	1	0	0	4	0	4 ( 4.0 )	3 ( 3.0 )	2 ( 0.5 )		
					100	2	4	2	0	0	8	0	7 ( 7.0 )	6 ( 6.0 )	0 ( 0.0 )			
					200	3	5	3	1	0	12	0	11 ( 5.5 )	9 ( 4.5 )	2 ( 0.3 )			
PAA	1.3	24	57	5.2, 1.8	100	3	23	59	1	1	0	87	2	51 ( 51.0 )	51 ( 51.0 )	3 ( 0.8 )		
					100	4	45	69	1	0	119	2	64 ( 64.0 )	62 ( 62.0 )	0 ( 0.0 )			
					200	7	68	128	2	1	206	4	115 ( 57.5 )	113 *( 56.5 )	3 ( 0.4 )			
MMC	0.05 µg/mL	24	NA	NA	100	9	29	60	0	0	0	98	0	59 ( 59.0 )	53 ( 53.0 )	1 ( 0.3 )		
					100	2	21	60	0	0	83	0	58 ( 58.0 )	57 ( 57.0 )	0 ( 0.0 )			
					200	11	50	120	0	0	181	0	117 ( 58.5 )	110 *( 55.0 )	1 ( 0.1 )			

Abbreviations: gap, chromatid gap and chromosome gap; ctb, chromatid break; cte, chromatid exchange; csb, chromosome break; cse, chromosome exchange (dicentric and ring); mul, multiple aberrations; +gap, total number of cells with aberrations including gaps; -gap, total number of cells with aberrations excluding gaps; POL, polyploid; MMC, mitomycin C; NA, not analyzed.

1) Water for injection JP was used as a solvent and added at the level of 10 vol% per dish. 2) The concentration of PAA was adjusted for the purity (88.5%). 3) Cell confluency, representing cytotoxicity, was measured with a Monocellater<sup>TM</sup>. 4) Metaphase frequency was calculated by counting 500 cells in each dish. 5) When the number of aberrations in a cell was more than 9, the cell was scored as having 10 aberrations. 6) Others, such as attenuation and premature chromosome condensation, were excluded from the number of structural aberrations. 7) Eight hundred cells were analyzed in each group. 8) Cochran-Armitage's trend test was done at  $p < 0.01$  (one-side).

\*, Significantly different from the negative control at  $p < 0.01$  (one-side) by Fisher's exact probability test.

#### 4. 要約

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] を用いて、パラアセトアルデヒドの反復投与による毒性並びにその可逆性を検討した。投与量は 0 (コーン油：対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は対照群及び 1000 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、100 及び 300 mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とした。このうち、対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態の観察、握力、体重、摂餌量、尿検査、血液学及び血液化学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

機能検査では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅の高値が認められた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

自発運動量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値に低値が認められた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、肝臓において 1000 mg/kg 投与群の雌で相対重量の高値がみられ、組織学的にも 300 mg/kg 投与群の雄及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、300 mg/kg 以上の雄で門脈域における肝細胞の空胞化の減少が認められた。また、胃において 1000 mg/kg 投与群の雌雄で境界縁の肥厚が認められた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減がみられ、回復傾向が認められた。

以上の結果から、パラアセトアルデヒドの本試験条件下における無影響量は、雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と推定された。なお、投与期間中に認められた変化については、いずれも休薬により消失あるいは軽減し、回復あるいは回復傾向が認められた。

## 7. 試験結果

### 7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

いずれの動物においても、投与及び回復期間を通じて異常は認められなかった。

### 7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

#### 7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した。

##### 1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

回復第1週の検査において、オープンフィールド内観察で 1000 mg/kg 投与群の雌の立ち上がり回数に有意な低値が認められたが、投与期間には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

#### 7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅に有意な高値が認められた。

##### 2) 回復第2週

いずれの検査項目においても異常はなく、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群の間に有意差はみられなかった。

#### 7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

##### 1) 投与第4週

各被験物質投与群の雌雄とも握力は、対照群とほぼ同様な値を示し、有意差はみられなかった。

##### 2) 回復第2週

1000 mg/kg 投与群の雌の後肢で有意な低値が認められたが、機能検査など他の検査項目に異常はなく、投与第4週には同様な変化は認められていないことから、偶発性と判断した。

#### 7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雌雄において、測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値で有意な低値が認められた。

##### 2) 回復第2週

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

##### 1) 投与期間

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

##### 1) 投与期間

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雄で摂水量に有意な高値が認められたが、ごく軽度な変化であり、また、尿量及び浸透圧などの関連項目に変化がみられないことから、偶発性的の変化と判断した。

##### 2) 回復第2週

対照群及び 1000 mg/kg 投与群のいずれの動物でも定性的項目及び尿沈渣に異常はなく、尿量、摂水量及び尿浸透圧においても 1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

## 7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-4 及び Appendix 119~130 に示した。

### 1) 投与期間終了時

いずれの検査項目についても、各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

### 2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 投与群の雌で、赤血球数の有意な高値が認められたが、投与期間終了時には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

## 7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 Appendix 131~142 に示した。

### 1) 投与期間終了時

1000 mg/kg 投与群の雄で、ALP 活性の有意な低値が認められたが、毒性を示唆する高値ではなく、また、ごく軽度な変化であることから、偶発性の変化と判断した。

### 2) 回復期間終了時

いずれの検査項目についても、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

## 7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 143~166 に示した。

### 1) 投与期間終了時

肝臓 : 相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。

以下に示す所見についてはその出現状況から、偶発性の変化と判断した。

脾臓 : 相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雄に認められた。

### 2) 回復期間終了時

以下に示す所見についてはその出現状況から、偶発性の変化と判断した。

脾臓 : 絶対及び相対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。

## 7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 167~238 に示した。

### 1) 投与期間終了時

以下に示す所見についてはその出現状況などから、いずれも偶発性の変化と判断した。

腎臓 : 陥凹巣が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例、のう胞が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。

B-6057

肺 : 暗赤色巢が 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例に認められた。

子宮 : のう胞が 100 mg/kg 投与群の 1 例に認められた。

2) 回復期間終了時

いずれの動物においても剖検所見に異常は認められなかった。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 167~238 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び胃に認められた。

肝臓 : 軽微あるいは軽度な小葉中心性の肝細胞肥大が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 3 例にみられた。また、軽微あるいは軽度な門脈域における肝細胞の空胞化が対照群の雄全例と雌 5 例、100 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 3 例、300 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 4 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に認められ、300 mg/kg 以上の投与群の雄では発現例数が減少した。

胃 : 軽微な境界縁の肥厚が 1000 mg/kg の雄 1 例と雌 2 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

心臓 : 軽微な心筋炎が対照群の雄 1 例に認められた。

盲腸 : 軽微な粘膜の細胞浸潤が対照群の雄 1 例に認められた。

腎臓 : 軽微な好酸性小体が対照群の雄 1 例と 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例に認められた。軽微な再生尿細管が対照群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例に認められ、また、剖検において陥凹巢がみられた 300 mg/kg 投与群の雌 1 例でも軽度な再生尿細管が認められた。さらに、剖検においてのう胞がみられた 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例では軽微な尿細管のう胞が認められた。

肝臓 : 軽微あるいは軽度な微小肉芽腫が対照群の雄 1 例と雌 4 例、100 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例、300 mg/kg 投与群の雌 4 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 4 例に認められた。

肺 : 軽微な泡沫細胞の集簇が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。また、剖検において暗赤色巢がみられた。

- 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例では軽度な限局性の出血が認められた。
- 下垂体 : 軽微なう胞が対照群の雄 1 例に認められた。
- 前立腺 : 軽微あるいは軽度な間質の細胞浸潤が対照群の 4 例、1000 mg/kg 投与群の 2 例に認められた。
- 脾臓 : 軽微な髄外造血が対照群の雄 4 例と雌 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。
- 胃 : 軽微なびらんが 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
- 甲状腺 : 軽微な異所性胸腺が対照群及び 1000 mg/kg の雄各 1 例に、軽微な總後体のう胞が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 2 例に認められた。
- 子宮 : 剖検においてのう胞がみられた 100 mg/kg 投与群の 1 例に軽微なう胞が認められた。

## 2) 回復期間終了時

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

- 肝臓 : 軽微な門脈域における肝細胞の空胞化が対照群の雄 2 例と雌 3 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌雄各 2 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 5 例に認められた。



## 8. 考察

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] にパラアセトアルデヒドを0 (コーン油: 対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び 1000 mg/kg 投与群はその後 2 週間休薬させ、変化の可逆性について検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態、握力、体重、摂餌量、尿検査、血液学及び血液化学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

機能検査では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅の高値がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

自発運動量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値に低値がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、肝臓において 1000 mg/kg 投与群の雌で相対重量の高値がみられ、組織学的にも 300 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、300 mg/kg 以上の雄で門脈域における肝細胞の空胞化の減少がみられ、被験物質投与の影響が認められた。胃において 1000 mg/kg 投与群の雌雄で境界縁の肥厚がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減し、回復傾向が認められた。

以上の結果から、本試験条件下におけるパラアセトアルデヒドの無影響量は、雄では 300 mg/kg 以上の投与群に病理組織学検査で肝臓の変化がみられたことから、100 mg/kg/day と推定された。また、雌では 1000 mg/kg 投与群に機能検査で着地開脚幅、自発運動量、器官重量で肝臓、病理組織学検査で肝臓及び胃の変化がみられたことから、300 mg/kg/day と推定された。なお、投与期間に認められた変化については、いずれの変化も休薬により消失あるいは軽減し、回復性あるいは回復傾向が認められた。

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	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
	100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	No. of animals	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
Female	0	No. of animals	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
	100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	No. of animals	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

Table 1-2                      A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration													
			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Male	0	No. of animals	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	
	100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	1000	No. of animals	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	
Female	0	No. of animals	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	
	100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	1000	No. of animals	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	

Table 1-3 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Clinical signs (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of recovery													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Female	0	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6