R-968

最 終 報 告 書

試験名：ペルフルオロウンデカン酸のラットを用いた
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：R-968

報告日：2010年2月19日

試験施設
株式会社ボゾリサーチセンター　御殿場研究所
〒412-0039　静岡県御殿場市かまど1284

試験委託者
厚生労働省医薬食品局審査管理課　化学物質安全対策室
〒100-8916　東京都千代田区霞が関1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065　東京都渋谷区大山町36-7

1. 目次

1. 目次 2

4. 要約 11
5. 緒言 13
6. 試験材料及び方法 14
6.1 被験物質及び媒体 14
6.1.1 被験物質 14
6.1.2 媒体 14
6.2 被験液の調製 15
6.2.1 被験液の調製及び保存方法 15
6.2.2 被験液の安定性 15
6.2.3 被験液の濃度・均一性確認 15
6.3 試験動物 17
6.4 飼育条件 18
6.5 動物の識別 18
6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由 18
6.7 投与方法 18
6.8 投与量及び群構成 19
6.9 投与量の設定根拠 19
6.10 観察及び検査の方法 19
6.10.1 一般状態の観察 20
6.10.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定 20

6.10.3 体重測定 21
6.10.4 摂餌量測定 21
6.10.5 膣垢検査 21
6.10.6 交配方法 21
6.10.7 分娩及び授乳観察 21
6.10.8 尿検査（摂水量測定を含む） 22
6.10.9 血液学検査 23
6.10.10 血液化学検査 24
6.10.11 病理学検査 25
6.11 統計解析 26
7. 試験結果 28
7.1 一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1~22） 28
7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定（Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 23~280） 28
7.3 体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 281~302） 28
7.4 摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 303~324） 29
7.5 尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 325~342） 29
7.6 血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 343~350） 29
7.7 血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 351~358） 29
7.8 器官重量（Table 8-1~8-8、Appendix 359~388） 30
7.9 剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 389~494） 30
7.10 病理組織学検査（Table 10-1~10-4、Appendix 389~494） 31
7.11 性周期（Table 11、Appendix 495~498） 33
7.12 交配成績（Table 12、Appendix 499~502） 33
7.13 分娩成績及び分娩･授乳状態（Table 13、Appendix 503~506） 33
7.14 出生児の観察（Table 14、Appendix 507~510） 33
7.15 出生児の生存率（Table 15、Appendix 511~514） 33
7.16 出生児の体重（Table 16、Appendix 515~518） 33
7.17 出生児の生後 4 日剖検所見（Table 17、Appendix 519~522） 33
8. 考察 34
9. 文献 36

図

Fig. 1~5	自発運動量の測定
Fig. 6~8	体重
Fig. 9~11	摂餌量

表

Table 1-1~1-7	一般状態
Table 2-1~2-23	ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46	手に持っての観察
Table 2-47~2-69	オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74	機能検査
Table 2-75~2-79	握力測定
Table 2-80~2-84	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（含、摂水量）
Table 6-1~6-8	血液学検査
Table 7-1~7-8	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査
Table 11	性周期
Table 12	交配成績
Table 13	分娩成績
Table 14	出生児の観察
Table 15	出生児の生存率
Table 16	出生児の体重
Table 17	出生児の生後 4 日剖検所見

4. 要約

ペルフルオロウンデカン酸の 0（対照群：コーンオイル）、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで（42 日間）、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで（41~46 日間）投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1 mg/kg 投与群については 42 日間投与した後、14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1) 反復投与毒性

いずれの群においても死亡動物は認められず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、自発運動量の測定、握力測定、尿検査及び剖検所見においても、被験物質投与による影響は認められなかった。

体重では、投与期間中、1 mg/kg 投与群の雌雄で増加抑制、雌で授乳 4 日の摂餌量に低値、回復期間中においても体重減少及び増加抑制が認められた。

血液学検査では、投与期間終了時検査において、1 mg/kg 投与群の雌雄でフィブリノーゲン量の低値、雄では活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。

血液化学検査では、1 mg/kg 投与群の雌雄で尿素窒素の高値及び総たん白質の低値、雄で AlP の高値及びアルブミンの低値が認められた。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、0.3 mg/kg 投与群の雄及び 1 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量の高値が認められ、肉眼的に大型化が 1 mg/kg 投与群の雄 2 例にみられた。組織学検査では 0.3 mg/kg 以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、1 mg/kg 投与群の雌雄では肝細胞の限局性壊死がみられた。1 mg/kg 投与群の雄では肝細胞のび漫性空胞化がみられた。1 mg/kg 投与群の雄では腺胃の暗赤色巣が 3 例にみられ、組織学的には腺胃の糜爛であった。また、1 mg/kg 投与群の雄では脾臓重量の低値が認められた。

2 週間の休薬により雌雄の血液学検査及び雄の血液化学検査での変化及び肝臓重量の高値を除く上述の病理学検査でみられた変化は消失するか、頻度及び程度が軽減した。しかし、雌の血液化学検査で AlP の高値が認められ、総たん白質の低値はより強くなり、病理組織学検査では小葉中心性肝細胞肥大が主群の妊娠動物と比べ、回復群の未交配動物により強く認められた。また、回復群特有の変化として雌雄に小葉中心性肝細胞変性が、雌では微小肉芽腫の程度の増強、グリソン鞘周囲の細胞浸潤がみられた。

2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比並びに授乳期間中の授乳状態に被験物質投与の影響

は認められなかった。

出生児では、1 mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の体重に増加抑制がみられた。外表観察、生後 4 日剖検所見及び生存率に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、ペルフルオロウンデカン酸の反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 0.1 mg/kg/day、生殖発生毒性に対しては雌雄親動物に対する無影響量は 1 mg/kg/day、児動物に対する無影響量は 0.3 mg/kg/day と判断した。

5. 緒言

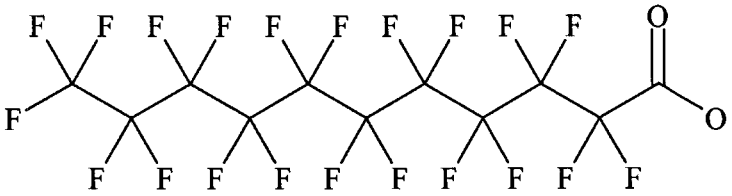
厚生労働省医薬食品局審査管理課　化学物質安全対策室の委託により、ペルフルオロウンデカン酸のラットを用いた経口投与による反復投与毒性･生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

ペルフルオロウンデカン酸は
以下の情報とともに供給された（添付資料 1）。

名称	:	ペルフルオロウンデカン酸 Perfluoroundecanoic acid
別名	:	ヘンイコサフルオロウンデカン酸
CAS 番号	:	2058-94-8
構造式又は示性式	:	$C_{11}HF_{21}O_2$ 
分子量	:	564.09
性状	:	白色の結晶性粉末
純度	:	98.5%
安定性	:	関連試験終了後に 残余被験物質で純度（含量）を確認した結果、含量に変化はなく、安定性に問題はなかった（添付資料 2）。
入手量	:	1300 g
保存方法	:	室温（許容値：1~30°C、実測値：18~26°C）、遮光
保存場所	:	御殿場研究所　被験物質保存室及び第 1 研究棟 2 階被験物質調製室
残量の処置	:	被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所　被験物質保存室に保存した。また、被験物質の一部を安定性分析用に 送付した。なお、分析用に小分けした残量及び動物試験終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

名称	:	コーンオイル
ロット番号	:	LTJ4068、WKL1215
製造者	:	和光純薬工業株式会社
保存方法	:	室温

保存場所　　：　御殿場研究所　第1研究棟2階被験物質調製室

6.2　被験液の調製

6.2.1　被験液の調製及び保存方法

0.2 mg/mL 液は必要量の被験物質を秤量し、コーンオイルで懸濁し、メスシリンダーに移し、更に媒体を加えて規定量を調製した。0.06 及び 0.02 mg/mL 液は 0.2 mg/mL 液をそれぞれコーンオイルで希釈して規定量を調製した。調製は安定性の判明している期間に応じて、用時調製、3 日に 1 回以上又は 7 日に 1 回以上の頻度で行い、用時調製の期間は室温（実測値：18~21°C）で、その後は使用時まで褐色ガラス瓶（遮光瓶）に入れて冷所（冷蔵庫内、実測値：3~6°C）で保存し、使用前に室温に戻した。投与後の残液は吸水性のよいもの（新聞紙、ペーパータオル等）に吸収させて焼却処分した。

6.2.2　被験液の安定性

本被験物質の 0.02 及び 200 mg/mL 液（媒体：コーンオイル）は、室温で 24 時間は安定であること、遮光容器で冷所（冷蔵庫内）3 日間保存後、室温 24 時間は安定であること、その後遮光容器で冷所（冷蔵庫内）11 日間保存後、室温 24 時間は安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（添付資料 3-1 及び 3-2、試験番号：A-2020）。

6.2.3　被験液の濃度・均一性確認

雄の投与第 1 週と最終週の投与に用いる各濃度液について、株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で GC 法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する被験物質の割合は 97.0~101.8%、C.V.値は 1.5%以下であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100±10%、C.V.：10%以下）であった（添付資料 4、5）。

[測定対象標準物質]

製造者	：	株式会社ワコーケミカル
名称	：	ペルフルオロウンデカン酸
ロット番号	：	TSM0481
保存方法	：	室温（許容値：1~30°C、実測値：18~26°C）、遮光
保存場所	：	御殿場研究所　被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[GC 測定用試料溶液の調製]

以下の手順に従って GC 測定用試料溶液（GC 測定用標準試料溶液及び測定実測試料）を n=1 で用時調製した。また、測定試料はマグネチックスターラーで撹拌し、十分懸濁させた後に採取した。

採取試料名 / 調製試料名	コーンオイル (mL)	測定試料 (mL)	標準溶液 (mL)
GC 測定用標準試料溶液	10	–	5
測定実測試料	–	10	–

↓ ← 三ふっ化ほう素メタノール錯体メタノール溶液 5 mL
（測定実測試料のみ）
↓ 10 分間振とう
↓ 80°C の水浴中で 20 分間加温
↓ 室温まで戻す
↓ ← n-ヘキサン 15 mL
↓ ← 蒸留水 1 mL
↓ 10 分間振とう
↓ 10 分間静置
有機層を GC 測定用試料溶液とする

なお、0.06 及び 0.2 mg/mL の測定試料から調製された試料については、次表に従い、n-ヘキサンを用いて希釈した試料を GC 測定用試料溶液とした。

測定試料 (mg/mL)	希釈	
	採取量 (mL)	定容量 (mL)
0.06	10	30
0.2	1	10

[測定条件]
GC 条件

カラム	:	DB-1（0.32 mm I.D.×30 m、膜厚 0.25 μm、Agilent Technologies Inc.）
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフロー
キャリアガス流量	:	0.5 mL/min
注入口	:	スプリット注入口
注入口温度	:	250°C
スプリット比	:	5:1
検出器	:	Flame Ionization Detector（FID）
検出器温度	:	280°C
H_2 流量	:	40 mL/min

Air 流量	:	450 mL/min
オーブン温度	:	100°C（2 分間保持）→ 180°C（10°C/min）
試料注入量	:	1 μL

[測定値の算出]

GC 測定用標準試料溶液を GC へ 3 回注入してペルフルオロウンデカン酸のピーク面積の平均（Qs）を求めた。別に測定実測試料を GC へ 1 回注入してペルフルオロウンデカン酸のピーク面積（Qt）を求め、以下の式により測定試料中のペルフルオロウンデカン酸濃度を求めた。

$$\text{測定試料中ペルフルオロウンデカン酸濃度 (mg/mL)} = \frac{Qt}{Qs} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Qt ： 測定実測試料のペルフルオロウンデカン酸のピーク面積
Qs ： GC 測定用標準試料溶液のペルフルオロウンデカン酸の平均ピーク面積
A ： GC 測定用標準試料溶液中のペルフルオロウンデカン酸濃度（μg/mL）
F ： 希釈率
(0.02 mg/mL 被験液；0.5、0.06 mg/mL 被験液；1.5、0.2 mg/mL 被験液；5)

6.3 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕の雄 62 匹及び雌 73 匹をそれぞれ 8 週齢で入手[注)]し、15 日間の検疫・馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1 回/日、詳細な一般状態の観察は期間中 1 回）、体重測定（週 1 又は 2 回）及び性周期検査（検疫期間終了後の 9 日間）を基に、雄は一般状態、雌は一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 58 匹をそれぞれ選択し、10 週齢で投与に使用した。投与開始時の体重範囲は雄で 366~418 g、雌は 216~261 g であった。

なお、群分けは群分け当日（投与開始の前日）の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割り付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹及び性周期異常の雌 4 匹はエーテル深麻酔下で安楽死させた。残りの雌 11 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置雌動物は死亡などにより交配すべき相手がいない動物が認められなかったため、交配期間終了後エーテル深麻酔下で安楽死させた。

注) ： 試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 70 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 73 匹が納入された。

6.4　飼育条件

動物は、温度 20~27°C、相対湿度 31~69%、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：302 号室）でブラケット式金属製網ケージ（W250×D350×H200 mm：日本ケージ株式会社）で個別に、交配期間中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クレア株式会社）に個別に収容した。飼料は NMF 固形（滅菌：オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：070816）をステンレス製給餌器を用いて自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：給水瓶使用）を自由に摂取させた。

飼料中の混入物質等については使用したロットについて、財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を入手し、床敷については、財団法人日本食品分析センターで定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社に定期的（年 4 回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.5　動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に 4 桁の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに群ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（主群の雄及び回復群の雌雄）、交尾成立日（主群の雌雄）及び分娩日（主群の雌）を明記した。

6.6　投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、主群の雄及び回復群の雌雄で交配前 14 日間、交配期間 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の 42 日間、主群の雌で交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日までの 41~46 日間とした。

回復期間は回復群の雌雄について、投与終了後 14 日間とし、その間休薬し観察を行った。

6.7　投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 5 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08:24~12:15、ただし、投与時に分娩中であった動物は、分娩終了後の 14:20~16:30 に投与した）。対照群には媒体（コーンオイル）を同様に投与した。投与液はスターラーで撹拌しな

がら投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、雌の妊娠期間中については、妊娠7日以降は妊娠7日の体重を基準に算出した。

6.8 投与量及び群構成

投与量は0.1、0.3及び1 mg/kgの3用量とし、対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は交配を行う主群の各群で雌雄各12匹、交配しない回復群として対照群及び高用量群で雌各5匹とした。なお、雄の対照群及び高用量群の群内番号8番以降の動物は、最終投与終了日以降は回復群に移行した。群構成表を表1.に示した。

表1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	性	主群		回復群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	雄	12	1001~1012	5 注)	1008~1012
			雌	12	1101~1112	5	1113~1117
低用量群	0.1	0.02	雄	12	2001~2012	—	—
			雌	12	2101~2112	—	—
中用量群	0.3	0.06	雄	12	3001~3012	—	—
			雌	12	3101~3112	—	—
高用量群	1	0.2	雄	12	4001~4012	5 注)	4008~4012
			雌	12	4101~4112	5	4113~4117

注) ：雄の回復群は主群より移行した。

6.9 投与量の設定根拠

先に実施した「ペルフルオロウンデカン酸のラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（予備試験）」（投与量：2、6、20、60、200及び600 mg/kg、株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：C-R075、C-R088）[1), 2)]の結果をもとに設定した。すなわち、20 mg/kgでは雄全例と雌4例が、60 mg/kg以上の投与群では雌雄全例が死亡し、生存期間には投与量との関連性がみられた。生存例では2 mg/kg投与群の雌雄で肝臓重量の高値、雄のAlP活性及び尿素窒素の高値が認められ、6 mg/kg投与群では更に、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の高値、AST、ALTの高値、胸腺の小型化などがみられた。これら結果から本被験物質の生体内での難分解性、蓄積性が推察され、本試験では投与期間が予備試験の約3倍強になることを考慮し、肝臓重量の高値は認められるが、長期投与での死亡はないと予想される1 mg/kgを高用量とし、以下公比3で除して0.3及び0.1 mg/kgの3用量を設定した。

6.10 観察及び検査の方法

試験日の起算は下記の通りとした。

投与開始日	：投与第1日
交尾成立日	：妊娠0日
交尾までに要した日数	：交配開始日を0日として起算
分娩終了日	：授乳0日

回復開始日（投与期間終了の翌日）：回復第1日

6.10.1 一般状態の観察

全個体について、投与期間中は毎日3回（投与前、投与直後及び投与約2時間後）、回復期間中は毎日1回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

6.10.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、投与開始前に1回、全個体について行った。また、主群の雄は投与期間中毎週1回、雌については、交配前投与期間中は毎週1回、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（妊娠1、7、14及び20日、授乳4日）にそれぞれ行った。回復群は投与期間中及び回復期間中毎週1回行った。機能検査、握力及び自発運動量の測定は、主群の雄は投与終了週（投与6週、投与第36日）に、主群の雌は授乳4日（投与第42~44日）に、回復群の雌雄は投与終了週（投与6週、投与第36日）及び回復終了週（回復2週、回復第8日）に1群当たり5匹について行った。

上記の観察、検査及び測定は動物をランダムに配置し、観察者に対して投与量などの情報を制限（ブラインド化）した状態で行った。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査については、実数データ項目以外はスコア化した評点法を用いた。

1) 詳細な一般状態の観察

- ホームケージ内観察
  姿勢、痙攣、異常行動
- 手に持っての観察
  ホームケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応（取り扱いやすさ、発声など）、被毛・皮膚の状態（被毛の汚れ、粗毛、外傷、皮膚の色など）、眼球（眼球突出、眼瞼の開き具合）、眼・鼻の分泌物、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、呼吸）
- オープンフィールド内観察
  覚醒状態、歩行、姿勢、振戦、痙攣、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）、常同行動（身繕い、旋回など）、異常行動（自咬、後方突進など）

2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPUゲージMODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

4) 自発運動量の測定

握力測定に引き続き、実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0~60分の集計を行った。

6.10.3 体重測定

主群の雄は投与第1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42日及び剖検日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第1、4、8、11、14日及び剖検日に、主群の雌は投与第1、4、8、11、15日（未交尾動物は投与第18日にも測定）、妊娠0、4、7、11、14、17及び20日並びに授乳0及び4日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳0日の体重測定(14:04~17:00)を除き 08:31~11:06 の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した。

6.10.4 摂餌量測定

全個体について、主群の雄は投与第1、4、8、11、15、32、36、39及び42日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第1、4、8、11及び14日に、主群の雌は投与第1、4、8、11及び15日、妊娠1、4、7、11、14、17及び20日並びに授乳2及び4日に残餌量を測定し、回復群の雌雄の回復14日を除き前日の給餌量から1匹当たりの1日摂餌量を算出した。なお、回復群の雌雄の回復14日については、前日の餌セットを忘れたために、前回測定後からの3日累積での1日平均摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:36~11:53 の間に行った。

6.10.5 膣垢検査

主群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膣垢を採取し、鏡検した。交配前投与期間中は膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数(性周期）を調べた。交配期間中は膣垢内の精子の有無を調べた。

6.10.6 交配方法

交配前投与期間終了後、主群の同一投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを妊娠0日とした。

6.10.7 分娩及び授乳観察

1) 母動物の観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認は妊娠21日から妊娠25日の午前中まで1日2回（午前、午後）行い、妊娠期間を0.5日単位で算出した。分娩が午後5時に終了していた場合、その日を授乳0日とした。妊娠25日の午前10時までに分娩しなかった 0.1 mg/kg 投与群の1例（動物番号：2107）は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、剖検を行い、妊娠の有無を確認した。その結果、着床が認められなかったため不妊と判断し、妊娠期間に相当する時期のデータを統計解析より除外した。分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察し、分娩終了日を授乳0日とし、授乳4日まで出生

児を授乳させ、児集め、営巣及び授乳を指標として授乳状態を観察した。

分娩した母動物は、授乳4日から一夜（約16~20時間）絶食させた授乳5日の時点で各群5匹を血液学検査及び血液化学検査のための採血後に、残りの動物はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後に剖検を行い、黄体数及び着床痕数を数えた。

2) 出生児の観察

出生日に出生児数、死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察[注)]し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に授乳させた。出生児は生死の観察を生後4日まで毎日1回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

生後4日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で放血致死させて剖検を行い、頭部・胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注）：頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下顎、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸胴部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

6.10.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与終了週（投与6週、投与第37~38日）及び回復終了週（回復2週、回復第9~10日）に雄の各群の動物番号が若い5例及び回復群に供する雄全例について、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量及び20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの1日の摂取量を給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測　定　方　法
pH	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
たん白質	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
ケトン体	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
グルコース	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
潜血	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
ビリルビン	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
ウロビリノーゲン	ｵｰｼｮﾝｽﾃｨｯｸｽ-7EA試験紙［アークレイ株式会社］[a)]
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4時間量）	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法[b)]（単位：mOsm/kg）

検査項目	測　定　方　法
尿量（20時間量）	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24時間量）	重量測定

使用測定機器

a)：AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）

b)：自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030（アークレイ株式会社）

6.10.9　血液学検査

最終投与翌日及び回復期間終了日に、前日から一夜（約16~20時間）絶食させた各群雌雄各5匹[注1)]について、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈からEDTA-2K加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液を採取し、以下の項目について測定した。なお、採血した全例について、May-Grüenwald-Giemsa染色法による血液塗抹標本を作製した。ただし、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量については、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液9容に対し1容の割合）に採取した血液を遠心分離（約3,000 rpm、約1,600×g、約10分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測　定　方　法	単　位
赤血球数(RBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	$10^4/\mu L$
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン変法[c)]	g/dL
ヘマトクリット値(Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出[c)]	%
平均赤血球容積(MCV)	2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	fL
平均赤血球血色素量(MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出[c)]	pg
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出[c)]	g/dL
網赤血球率(Reticulocyte)	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法[c)]	%
血小板数(Platelet)	2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	$10^4/\mu L$
白血球数(WBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	$10^2/\mu L$
白血球百分率[注2)]	ペルオキシダーゼ染色によるレーザーフローサイトメトリー法+2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	%
各白血球細胞の絶対数[注2)]	ペルオキシダーゼ染色によるレーザーフローサイトメトリー法+2角度レーザーフローサイトメトリー法[c)]	$10^2/\mu L$
プロトロンビン時間（PT）	クロット法[d)]	s
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	クロット法[d)]	s
フィブリノーゲン量	トロンボプラスチン法[d)]	mg/dL

使用測定機器

c)：総合血液学検査装置 アドヴィア 120（Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA）

d)：血液凝固自動測定装置　ACL　100（Instrumentation Laboratory）

注 1)：主群の検査対象各群雌雄各 5 匹は以下の例とした。

雄	雌
1001~1005	1104、1106、1107、1110、1111
2001~2005	2101、2102、2109、2110、2112
3001~3005	3102、3105、3106、3107、3108
4001~4005	4101、4102、4103、4107、4111

注 1)：好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球及び大型非染色球

6.10.10　血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（約 3000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血清を用いて、以下の項目について測定した。ただし、AST、ALT、LDH 及び γ-GTP については、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測　定　方　法	単　位
AlP	Bessey-Lowry 法 e)	IU/L
総コレステロール	CEH-COD-POD 法 e)	mg/dL
トリグリセライド	LPL-GK-GPO-POD 法 e)	mg/dL
リン脂質	PLD-ChOD-POD 法 e)	mg/dL
総ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ法 e)	mg/dL
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼ法 e)	mg/dL
尿素窒素	Urease-LEDH 法 e)	mg/dL
クレアチニン	Creatininase-creatinase-sarcosine-oxidase-POD 法 e)	mg/dL
ナトリウム	イオン選択電極法 e)	mmol/L
カリウム	イオン選択電極法 e)	mmol/L
塩素	イオン選択電極法 e)	mmol/L
カルシウム	OCPC 法 e)	mg/dL
無機リン	モリブデン酸法 e)	mg/dL
総たん白質	Biuret 法 e)	g/dL
アルブミン	BCG 法 e)	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	

検査項目	測 定 方 法	単 位
AST(GOT)	UV-rate 法 e)	IU/L
ALT(GPT)	UV-rate 法 e)	IU/L
LDH	UV-rate 法 e)	IU/L
γ-GTP	L-γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼ-4-ﾆﾄﾛｱﾆﾘﾄﾞ法 e)	IU/L

使用測定機器

e)：臨床化学自動分析装置　TBA-120FR 形（東芝メディカルシステムズ株式会社）

6.10.11　病理学検査

1)　剖検及び器官重量測定

すべての生存動物について、最終投与翌日及び回復期間終了日に、血液･血液化学検査に供した動物（各群雌雄各 5 匹）は採血後に、その他の動物はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後に、それぞれ体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、雌動物（母動物）は授乳 5 日の剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、血液･血液化学検査に供した各群雌雄各 5 匹について、以下に示す器官（精巣及び精巣上体は全例）の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、甲状腺*（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、精巣*、精巣上体*

2)　病理組織学検査

全動物について、以下に示す器官･組織をリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で固定、保存した（固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液を注入した。ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で保存した）。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い、このうち対照群及び高用量群の血液･血液化学検査に供した雌雄各 5 匹並びに全動物の肉眼的異常部位について鏡検した（両側性の器官については両側を摘出し、片側を鏡検）。その結果、雌雄の肝臓及び雄の胃に被験物質投与の影響が疑われたため、肝臓は主群及び回復群の雌雄全例について、胃は主群及び回復群の雄全例について鏡検した。

大脳、小脳、下垂体、脊髄（胸部）、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、

子宮、精嚢、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳介）

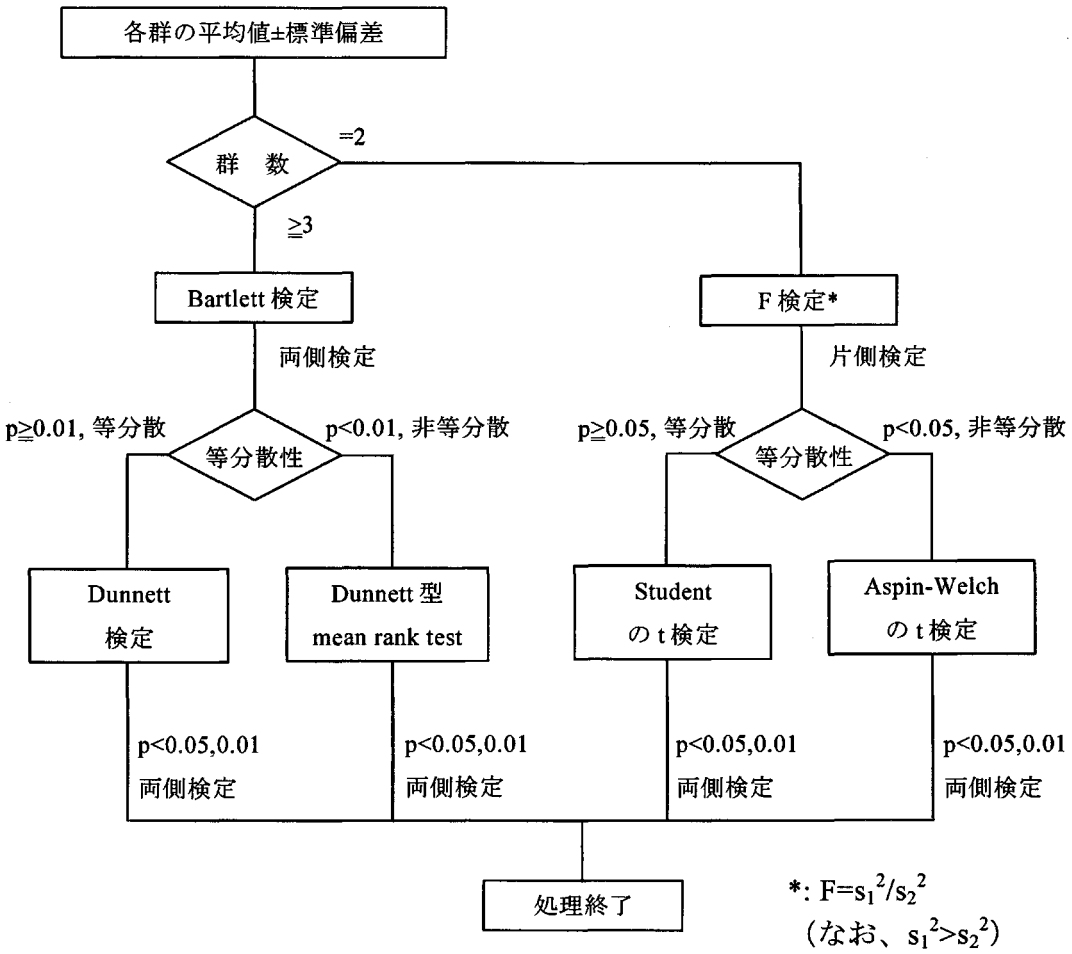
6.11 統計解析

1) 以下の式により各パラメータを算出した。

交尾率(%)=（交尾動物数/同居動物数）×100
受胎率(%)=（妊娠した雌の数/交尾した雌の数）×100
授精率(%)=（妊娠した雌の数/交尾した雄の数）×100
妊娠期間(日)= 妊娠 0 日から分娩した日までの日数
出産率(%)=（出生児出産雌数/妊娠雌数）×100
着床率(%)=（着床痕数/黄体数）×100
死産児率(%)=（死産児数/総出産児数）×100
出生率(%)=（出生児数/総出産児数）×100
外表異常率(%)=（外表異常児数/出生児数）×100
性比＝雄数/（雄数+雌数）
出生児生存率(%)=（生後 4 日生存児数/出生児数）×100

2) 体重、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、出生児数、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量は次に示す模式図の方法に従って検定した。なお、出生児体重（雌雄別）については、母動物ごとの平均値を求めた後、検定を行った[3)、4)]。

3) 着床率、死産児率、出生率、外表異常率、出生児生存率は母動物ごとに率を求めた後、次に示す模式図の方法に従って検定した[3)、4)]。



4) 交尾率、授精率、受胎率、出産率、出生児の性比、聴覚反応、接近反応、接触反応、疼痛反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数、雄生存児数、雌生存児数、正常反射のみられた動物数の合計を求め、Yates の連続修正による χ^2 検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。ただし、期待度数が 5 以下のセルがみられる場合には Fisher の直接確率計算法により検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。

7. 試験結果

7.1 一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1~22）

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定（Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 23~280）

1) ホームケージ内観察（Table 2-1~2-23、Appendix 23~94）

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 手に持っての観察（Table 2-24~2-46、Appendix 95~166）

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

3) オープンフィールド内観察（Table 2-47~2-69、Appendix 167~238）

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。なお、0.1 mg/kg 投与群の雄で立ち上がり回数に有意な高値が投与 6 週に認められたが、投与用量との関連がないことから、偶発的変化と判断した。

4) 機能検査（Table 2-70~2-74、Appendix 239~252）

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。また、着地開脚幅には対照群と各投与群との間に有意差はなく、空中正向反射に異常はみられなかった。

5) 握力測定（Table 2-75~2-79、Appendix 253~266）

1 mg/kg 投与群の雌雄で回復 2 週に前肢の握力に有意な低値が認められた。他には主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

6) 自発運動量の測定（Fig. 1~5、Table 2-80~2-84、Appendix 267~280）

主群及び回復群とも対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.3 体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 281~302）

投与期間中では、1 mg/kg 投与群の主群の雄で投与 29~36 日に体重増加の抑制、投与 36~42 日に体重減少がみられ、投与期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。同群の雌では交配前及び妊娠期間中の体重に対照群との間に差はなかったが、授乳期間中の授乳 4 日の体重が低く、授乳期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。また、回復群の雌では主群の雄と同様、投与 29~36 日に体重増加の抑制、投与 36~42 日に体重減少がみられ、投与 39 及び 42 日の体重及び投与期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。

回復期間中では、1 mg/kg 投与群の雌雄で体重減少又は低値がみられ、雌の回復 1~14

日の体重及び雌雄の体重増加量に有意な低値が認められた。なお、同群の体重は回復14 日には増加した。0.3 mg/kg 以下の投与群には被験物質投与による影響は認められなかった。

7.4 摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 303~324）

1 mg/kg 投与群の雌で授乳 4 日に有意な低値が認められた。他には主群及び回復群の雌雄ともに被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、1 mg/kg 投与群では雄で投与 32 及び 36 日に有意な高値が認められたが、一時的な変化で関連する体重推移への影響はみられないことから、偶発的変化と判断した。

7.5 尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 325~342）

定性項目については、主群及び回復群とも異常はみられなかった。

定量項目については、いずれの検査項目においても対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.6 血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 343~350）

1) 投与期間終了時検査

1 mg/kg 投与群の雌雄では、フィブリノーゲン量の有意な低値、雄では活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な短縮が認められた。その他、1 mg/kg 投与群の雄では平均赤血球血色素量及び平均赤血球容積に有意な低値、血小板数に有意な高値、雌では平均赤血球血色素量及び平均赤血球容積に有意な高値が認められたが、軽度な変化で関連する変化がみられないことから、偶発的変化と判断した。0.1 mg/kg 投与群の雄で血小板数に有意な高値、0.3 mg/kg 投与群の雌で大型非染色球百分率に有意な低値が認められたが、投与用量との関連がないことから偶発的変化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

1 mg/kg 投与群では、雄でフィブリノーゲン量に有意な低値及び活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な短縮が認められたが、変化の程度は投与期間中より軽度になった。その他、同群の雌雄で好塩基球数に有意な高値、雄で白血球数及び単球数に有意な高値、雌で好中球百分率に有意な低値が認められたが、雄では白血球百分率に有意差がない軽度な変化であること、雌では白血球百分率もしくは好塩基球数のみの変化であることから偶発的変化と判断した。

7.7 血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 351~358）

1) 投与期間終了時検査

1 mg/kg 投与群では、雌雄で尿素窒素に有意な高値、総たん白質に有意な低値、雄で AlP に有意な高値及びアルブミンに有意な低値が認められた。その他、1 mg/kg 投与群の雄では ALT に有意な高値、カルシウムに有意な低値、雌では塩素に有意な高値

が認められたが、軽度な変化で関連する変化がみられないことから、偶発的変化と判断した。0.3 mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロール及びリン脂質に有意な低値、雄でA/G 比に有意な高値、雌で総ビリルビンに有意な低値、0.1 mg/kg 投与群の雄でカリウムに有意な高値、雌で総たん白質に有意な低値が認められたが、投与用量との関連がないことから、偶発的変化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

1 mg/kg 投与群の雌雄で AlP 及び尿素窒素に有意な高値、雌で総たん白質に有意な低値が認められた。なお、雄では変化の程度は投与期間中より軽度になった。他に同群の雌雄で A/G 比に有意な高値、雄でナトリウムに有意な低値、雌でリン脂質に有意な低値が認められたが、軽度であり投与期間終了時にはみられていない変動であることから、偶発的変化と判断した。

7.8 器官重量（Table 8-1~8-8、Appendix 359~388）

投与期間終了時検査では 0.3 mg/kg 投与群の雄で肝臓の相対重量に有意な高値、1 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量に有意な高値、雄の脾臓の絶対及び相対重量に有意な低値が認められた。回復期間終了時検査においても 1 mg/kg 投与群の雌雄では肝臓の絶対及び相対重量に有意な高値が認められた。なお、以下の器官に対照群との間に有意差が認められたが、絶対もしくは相対重量のみの軽度な変化であり、後述する病理組織学検査で被験物質に起因すると考えられる変化がみられないことから偶発的変化と判断した。

回復期間終了時検査

脳	:	相対重量の有意な高値が 1 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
心臓	:	絶対重量の有意な低値が 1 mg/kg 投与群の雌に認められた。
腎臓	:	相対重量の有意な高値が 1 mg/kg 投与群の雌に認められた。
副腎	:	絶対重量の有意な低値が 1 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
精巣	:	相対重量の有意な高値が 1 mg/kg 投与群に認められた。

7.9 剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 389~494）

1) 投与期間終了時検査

肝臓の大型化が 1 mg/kg 投与群の雄 2 例に、腺胃の暗赤色巣が 1 mg/kg 投与群の雄 3 例にみられ、被験物質投与の影響が疑われた。

その他、以下の器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

精巣上体 : 白色巣が対照群、0.1 及び 1 mg/kg 投与群の各 1 例にみられた。
腎臓 : 陥凹巣が対照群の雄 1 例に、腎盂拡張が対照群の雌 1 例と 0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
肺 : 暗赤色巣が対照群の雌 1 例と 0.1 及び 0.3 mg/kg 投与群の雄各 1 例にみられた。
胃 : 腺胃の暗赤色巣が対照群の雌 2 例にみられた。
胸腺 : 小型化が 0.1 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
子宮 : 拡張が 0.1 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査
回腸 : 憩室が対照群の雄 1 例にみられた。
腎臓 : 腎盂拡張が 1 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

7.10 病理組織学検査（Table 10-1~10-4、Appendix 389~494）

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び胃にみられた。

肝臓 : 軽微又は軽度な肝細胞のび漫性空胞化が 1 mg/kg 投与群の雄 3 例に、軽微な限局性壊死が 1 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 2 例にみられた。軽微、軽度又は中等度な小葉中心性肝細胞肥大が 0.3 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例及び 1 mg/kg 投与群の雄 7 例と雌 11 例にみられ、雌の変化の程度は軽度までであり、雄で変化が強くみられた。
胃 : 軽微な腺胃の糜爛が 1 mg/kg 投与群の雄 3 例にみられた。

その他、以下の所見がみられたが、出現頻度及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

精巣上体 : 軽微又は軽度な精子肉芽腫が対照群、0.1 及び 1 mg/kg 投与群の各 1 例（剖検時にそれぞれ白色巣がみられた個体）にみられた。
心臓 : 軽微な心筋炎が対照群及び 1 mg/kg 投与群の雄各 1 例にみられた。
腎臓 : 軽微又は中等度な腎盂拡張が対照群の雌 1 例と 0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例（剖検時にそれぞれ腎盂拡張がみられた個体）に、軽微又は軽度な尿細管再生が対照群の雄 4 例と雌 1 例、0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例及び 1 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例にみられた。

肝臓　：　軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 4 例と雌 1 例、0.1 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例、0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例及び 1 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例にみられた。

肺　：　軽微な出血巣が対照群の雌 1 例と 0.1 及び 0.3 mg/kg 投与群の雄各 1 例（剖検時にそれぞれ暗赤色巣がみられた個体）に、軽微な泡沫細胞の集簇が対照群の雌雄各 1 例と 1 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 3 例にみられた。

脾臓　：　軽微な髄外造血が対照群の雄 4 例と雌 5 例及び 1 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例にみられた。

胃　：　軽微な腺胃の糜爛が対照群の雌 2 例（剖検時にそれぞれ腺胃の暗赤色巣がみられた個体）にみられた。

胸腺　：　軽度なリンパ性の萎縮が 0.1 mg/kg 投与群の雌 1 例（剖検時に小型化がみられた個体）にみられた。

甲状腺　：　異所性胸腺組織が 1 mg/kg 投与群の雌 1 例、鰓後体の嚢胞が対照群の雄 1 例と雌 2 例及び 1 mg/kg 投与群の雄 2 例にみられた。

子宮　：　軽微な内腔の拡張が 0.1 mg/kg 投与群の 1 例（剖検時に拡張がみられた個体）にみられた。

2)　回復期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓にみられた。

肝臓　：　軽微な肝細胞のび漫性空胞化が 1 mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽度なグリソン鞘周囲の細胞浸潤が 1 mg/kg 投与群の雌 2 例にみられた。軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 3 例と雌 4 例、1 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例に、軽度な微小肉芽腫が 1 mg/kg 投与群の雌 2 例にみられ、雌で程度の増強がみられた。軽微な小葉中心性肝細胞変性が 1 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例にみられた。軽度又は中等度な小葉中心性肝細胞肥大が 1 mg/kg 投与群の雌雄各 5 例にみられ、主群の妊娠動物と比べ、回復群の未交配動物に変化がより強くみられた。

その他、以下の所見がみられたが、出現頻度及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

空腸　：　憩室が対照群の雄 1 例（剖検時に憩室がみられた個体）にみられた。

腎臓　：　軽微な腎盂拡張が 1 mg/kg 投与群の雌 1 例（剖検時に腎盂拡張がみられた個体）にみられた。

7.11　性周期（Table 11、Appendix 495~498）

性周期異常の動物はみられず、平均性周期日数には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.12　交配成績（Table 12、Appendix 499~502）

すべての組み合わせで交配開始後 5 日までに交尾が認められた。交尾は認められたが不妊であった組み合わせは 0.1 mg/kg 投与群で 1 組であった。したがって、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.13　分娩成績及び分娩･授乳状態（Table 13、Appendix 503~506）

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21~23 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

授乳状態では、いずれの母動物にも営巣、哺育行動に異常はみられなかった。

7.14　出生児の観察（Table 14、Appendix 507~510）

1 mg/kg 投与群の雌雄で出生時体重に有意な低値が認められた。性比には対照群と各投与群との間に有意差はなく、外表異常もみられなかった。

7.15　出生児の生存率（Table 15、Appendix 511~514）

授乳期間中の死亡児は対照群で 3 例、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 投与群でそれぞれ 5、4 及び 1 例であり、生後 4 日生存率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.16　出生児の体重（Table 16、Appendix 515~518）

1 mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の体重に有意な低値が認められた。0.3 mg/kg 以下の投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

7.17　出生児の生後 4 日剖検所見（Table 17、Appendix 519~522）

胸腺の頸部残留が 0.3 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例と 1 mg/kg 投与群の雌 2 例にみられたが、ラットでは自然発生することが知られており、その発現数も少ないことから偶発的変化と判断した。その他の出生児にも異常はみられなかった。

8. 考察

ペルフルオロウンデカン酸の 0（対照群：コーンオイル）、0.1、0.3、及び 1 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで（42 日間）、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで（41~46 日間）投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1 mg/kg 投与群については 42 日間投与した後、14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1) 反復投与毒性

いずれの群においても死亡動物は認められず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、自発運動量の測定、握力測定、尿検査及び剖検所見には、被験物質投与による影響は認められなかった。

体重では、1 mg/kg 投与群の主群の雄で投与期間中から回復期間中にかけて体重の減少及び増加抑制みられた。また、回復群の雌においても同様な変化が認められた。1 mg/kg 投与群の主群の雌では交配前投与期間中及び妊娠期間中には対照群との間に差はなかったが、授乳 4 日に体重減少がみられた。

摂餌量では、1 mg/kg 投与群の主群の雌で授乳 4 日の摂餌量に低値が認められた。

血液学検査では、1 mg/kg 投与群の雌雄でフィブリノーゲン量の低値、雄では活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられ、血液凝固系への影響が疑われた。しかし、出血性の変化もしくは血栓症を疑わせるような変化はみられていないことから、その影響は軽度なものと考えられた。

血液化学検査では、1 mg/kg 投与群の雌雄で尿素窒素の高値が認められたが、後述する病理学検査では腎臓への影響はみられないことから、その影響は軽度なものと考えられた。1 mg/kg 投与群の雄では AlP の高値がみられ、肝臓への影響が疑われた。更に、同群の雌雄で総たん白質の低値、雄でアルブミンの低値が認められ、体重増加抑制との関連が考えられた。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、0.3 mg/kg 投与群の雄及び 1 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量の高値が認められ、肉眼的に大型化が 1 mg/kg 投与群の雄 2 例にみられた。組織学検査では 0.3 mg/kg 以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大がみられた。このような変化は被験物質の代謝に伴う薬物代謝酵素の誘導を反映した適応性変化 [5), 6)]と考えられている。1 mg/kg 投与群の雌雄では肝細胞の限局性壊死がみられ、その発現程度及び頻度は軽微であったが被験物質投与の影響と考えられた。1 mg/kg 投与群の雄では肝細胞のび漫性空胞化がみられ、その形態学的特徴から脂肪滴と考えられた。また、1 mg/kg 投与群の雄では腺胃の暗赤色巣が 3 例にみられ、組織学的には腺胃の糜爛であった。本変化はラットで偶発的にみられるものであるが、発現頻度が高かったため、被験物質投与との関連が疑われた。1 mg/kg 投与群の雄では脾臓重量の低値が認められたが、組織学検査では異常はみられなかったことから、

その影響は軽度なものと考えられた。

2 週間の休薬により雌雄の血液学検査及び雄の血液化学検査での変化及び肝臓重量の高値を除く上述の病理学検査でみられた変化は消失するか、頻度及び程度が軽減したことから可逆性の変化と考えられた。しかし、雌の血液化学検査では AlP の高値が認められ、総たん白質の低値はより強くなり、病理組織学検査では小葉中心性肝細胞肥大が主群の妊娠動物と比べ、回復群の未交配動物に変化がより強くみられた。また、回復群特有の変化として雌雄に小葉中心性肝細胞変性が、雌では微小肉芽腫の程度の増強、グリソン鞘周囲の細胞浸潤がみられた。ラットを用いた予備試験において、投与期間と致死毒性との関連性から、本被験物質の蓄積性が推察されている。今回の回復群での変化には投与終了後も蓄積した被験物質が影響を及ぼした可能性が推察される。更に、小葉中心性肝細胞肥大が主群の妊娠動物と比べ、回復群の未交配動物に変化がより強くみられたことについては、妊娠動物と非妊娠動物で薬物代謝の状態が異なる[7]ことが関与している可能性が考えられる。

2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳状態にも異常が認められないことから、1 mg/kg 投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと考えられた。

出生児では、1 mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の体重に増加抑制がみられた。外表観察、生後 4 日剖検所見及び生存率に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、ペルフルオロウンデカン酸の反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 0.1 mg/kg/day、生殖発生毒性に対しては雌雄親動物に対する無影響量は 1 mg/kg/day、児動物に対する無影響量は 0.3 mg/kg/day と判断した。

9. 文献

1) ペルフルオロウンデカン酸のラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R075、2008年）

2) ペルフルオロウンデカン酸のラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（追加予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R088、2008年）

3) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp.221-274, Raven Press, Ltd., New York.

4) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と分析–II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

5) 高橋道人　監訳（1992）：毒性病理学の基礎, pp.93-98,株式会社ソフトサイエンス社, 東京.

6) Casarett and Doull's Toxicology (2001): The basic science of poisons (C. D. Klaassen, Ed.), 6th. Mc Graw-Hill, New York, pp.729-731.

7) He X J, Yamauchi H, Suzuki K, Ueno M, Nakayama H, Doi K (2007) Gene expression profiles of drug-metabolizing enzymes (DMEs) in rat liver during pregnancy and lactation. *Experimental and Molecular Pathology* 83, 428-434.

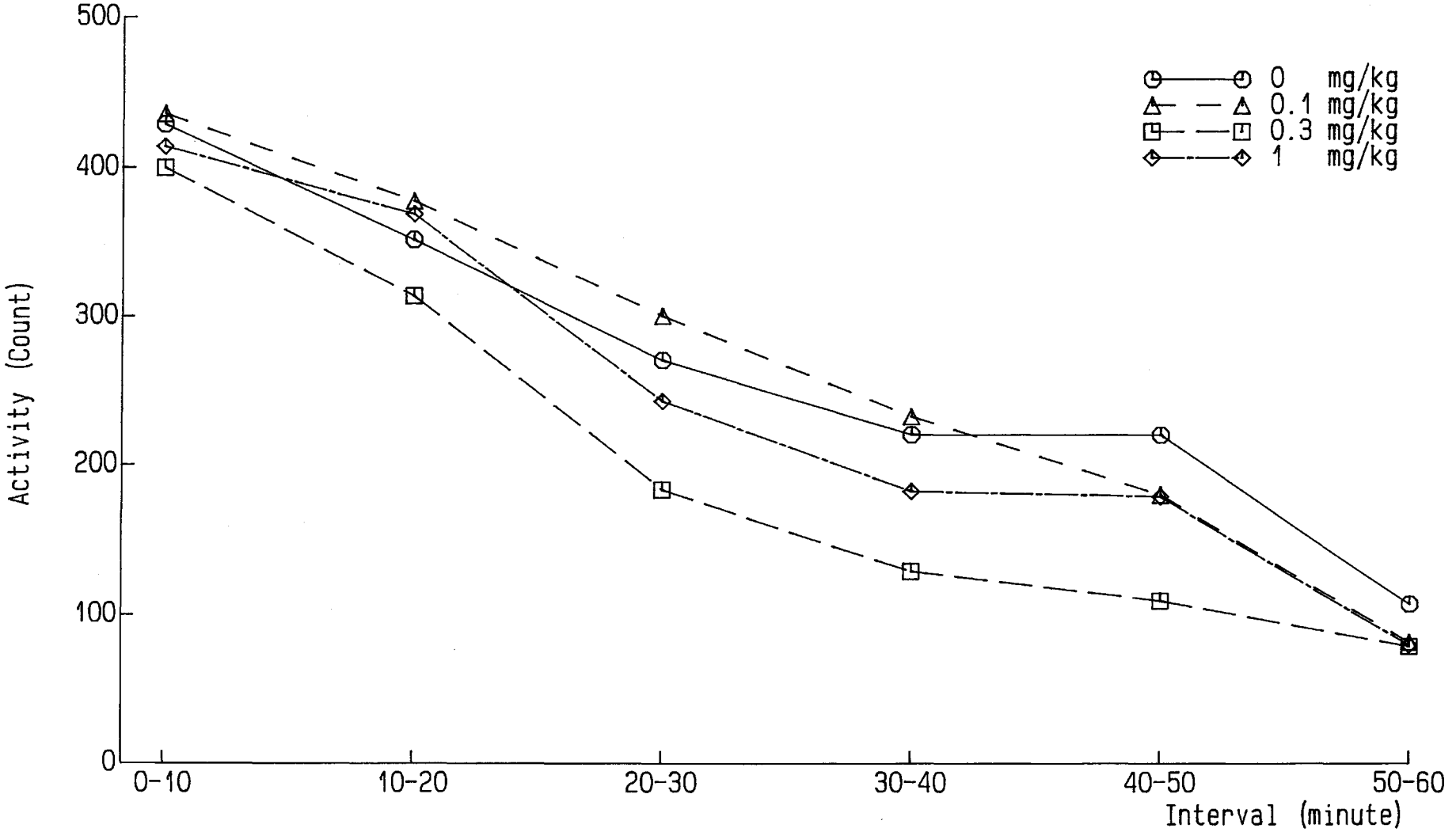


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

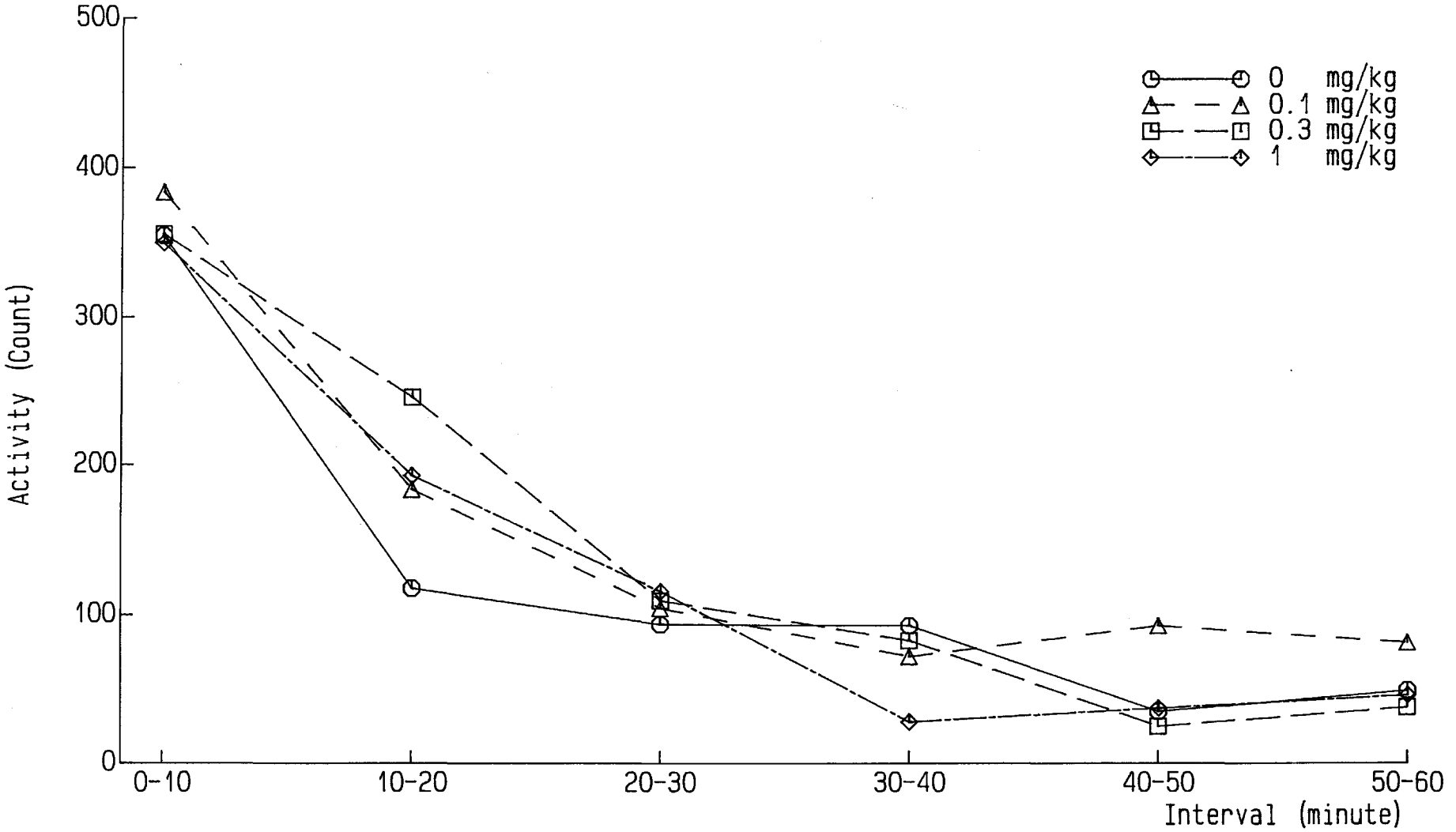


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

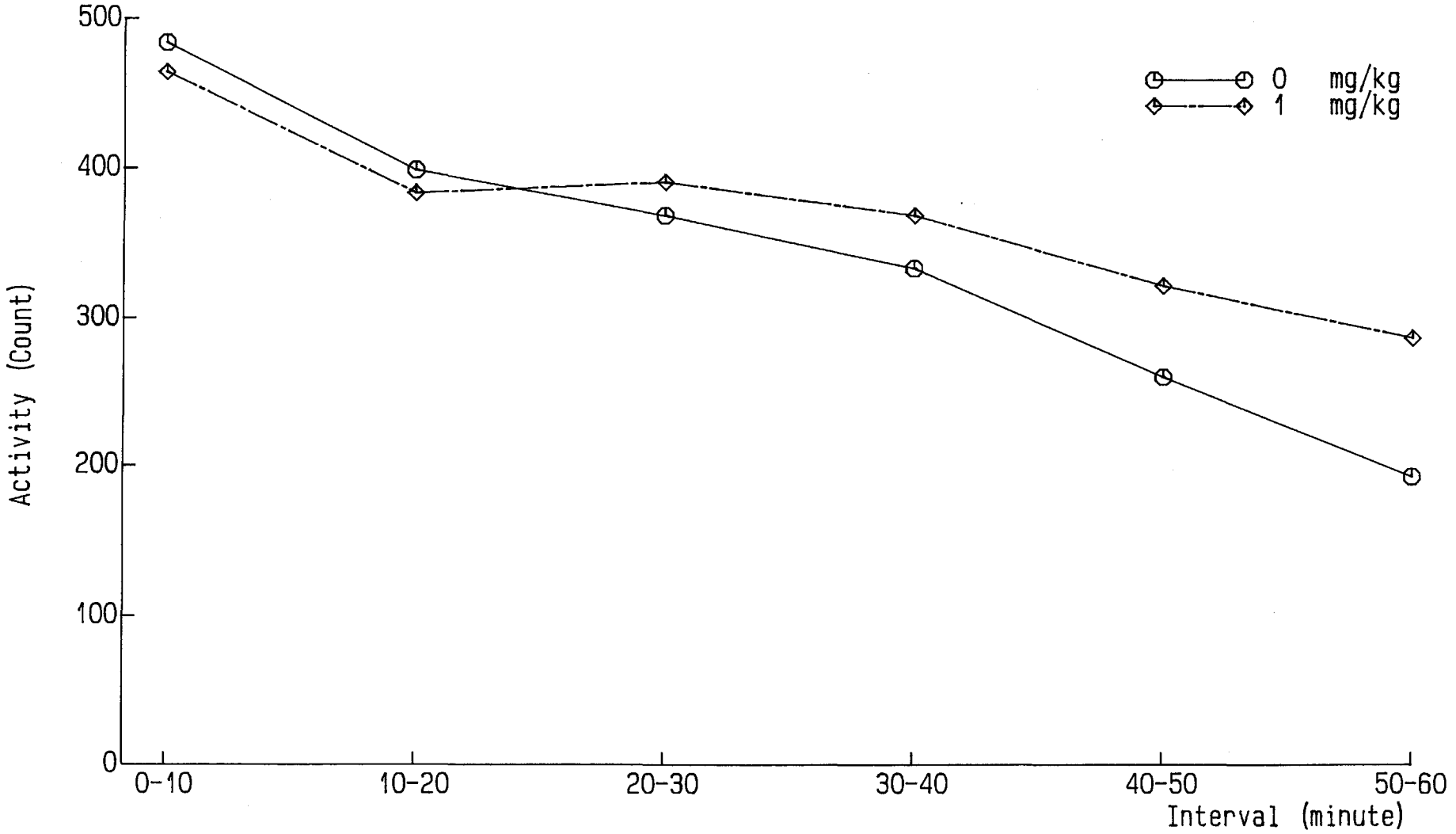


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

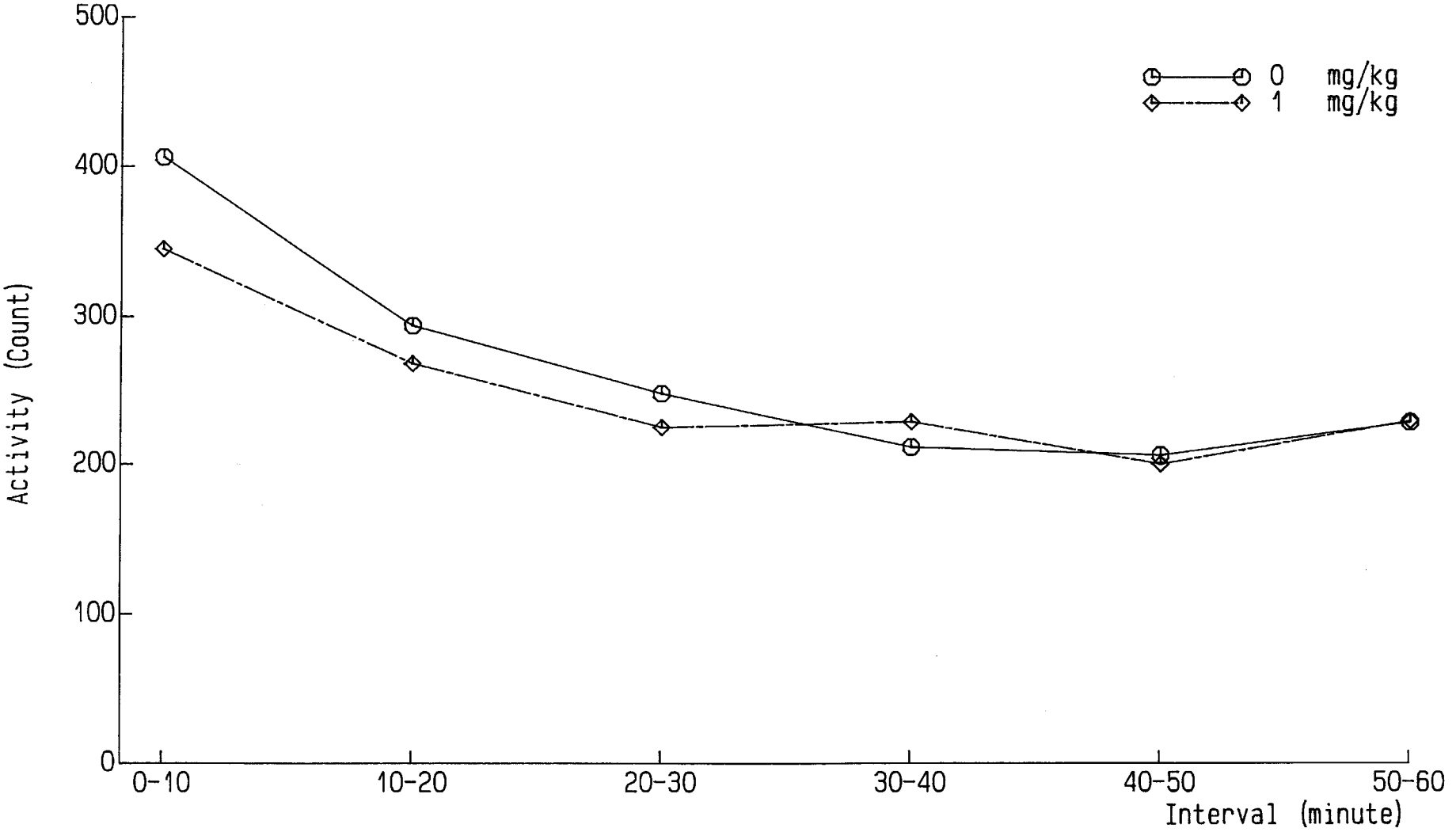


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

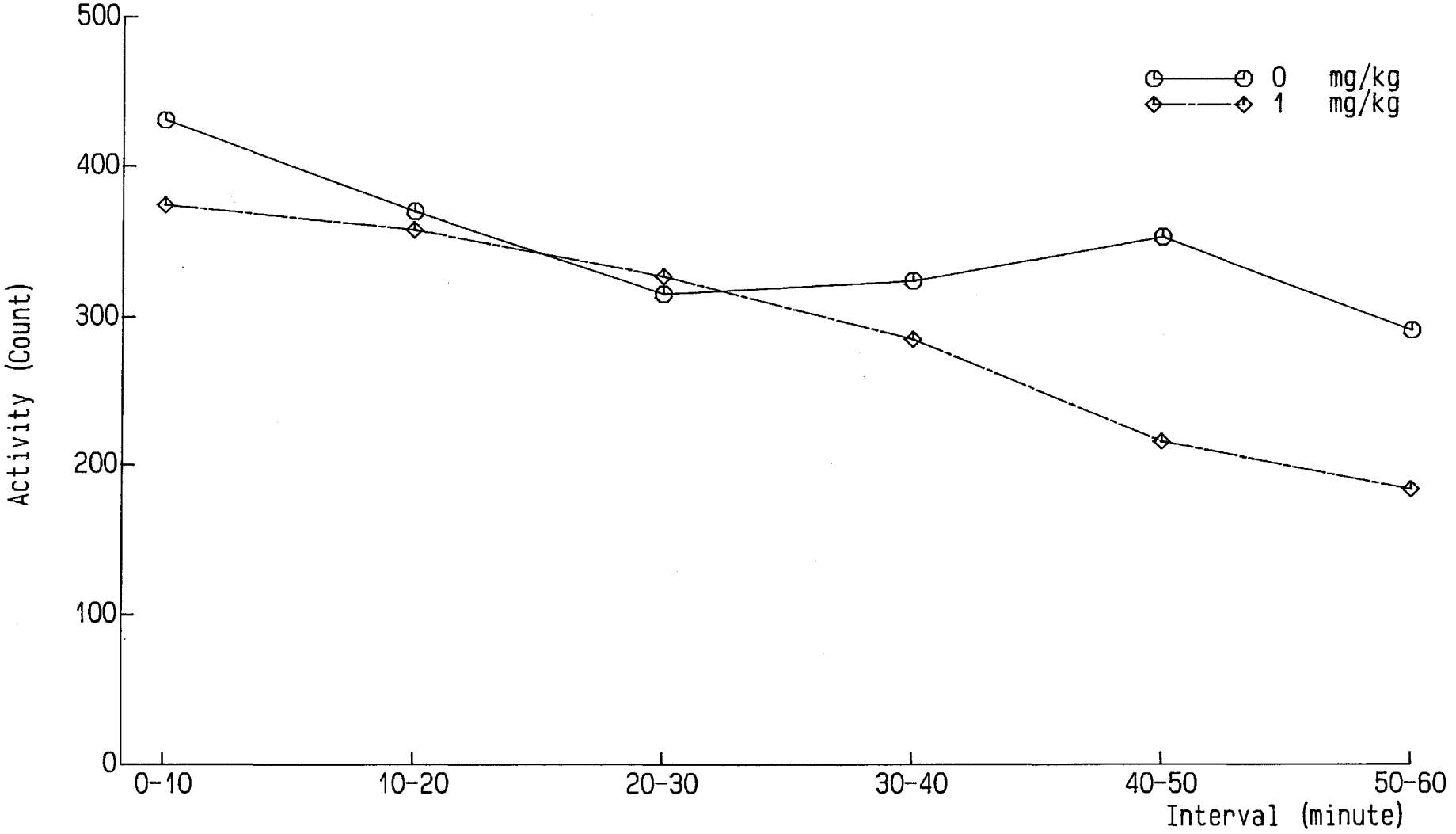


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

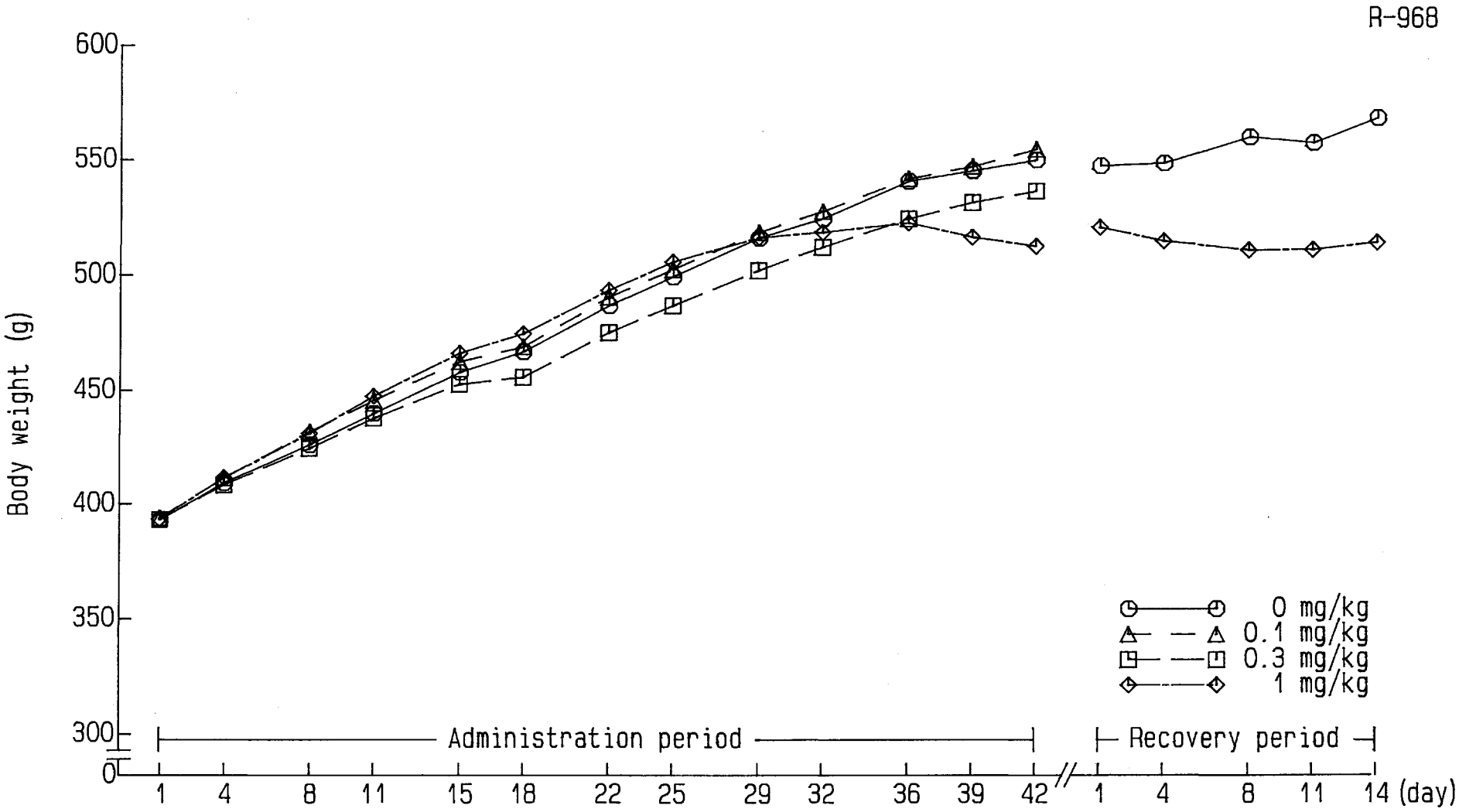


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight changes of male rats

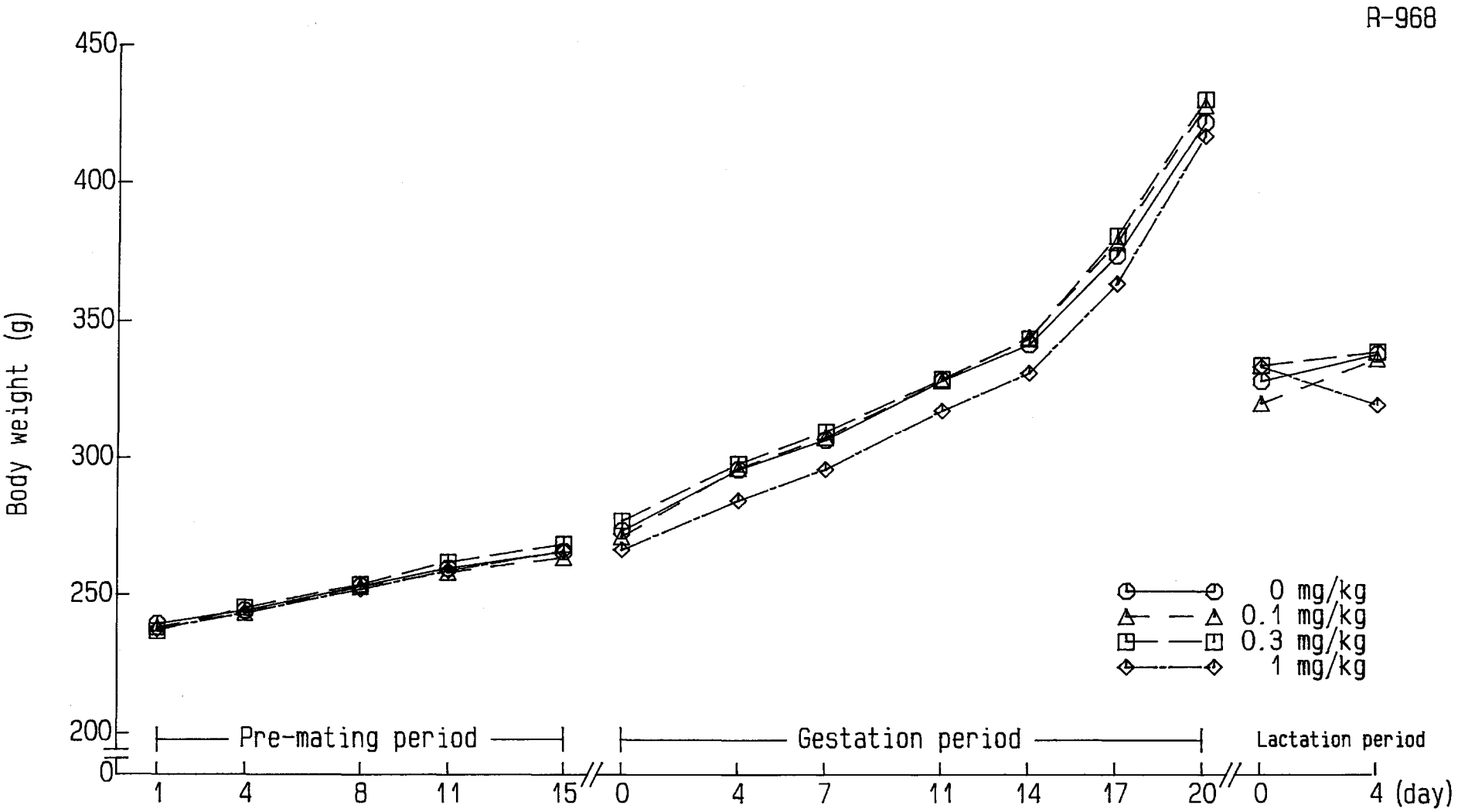


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight changes of female rats (Main group)

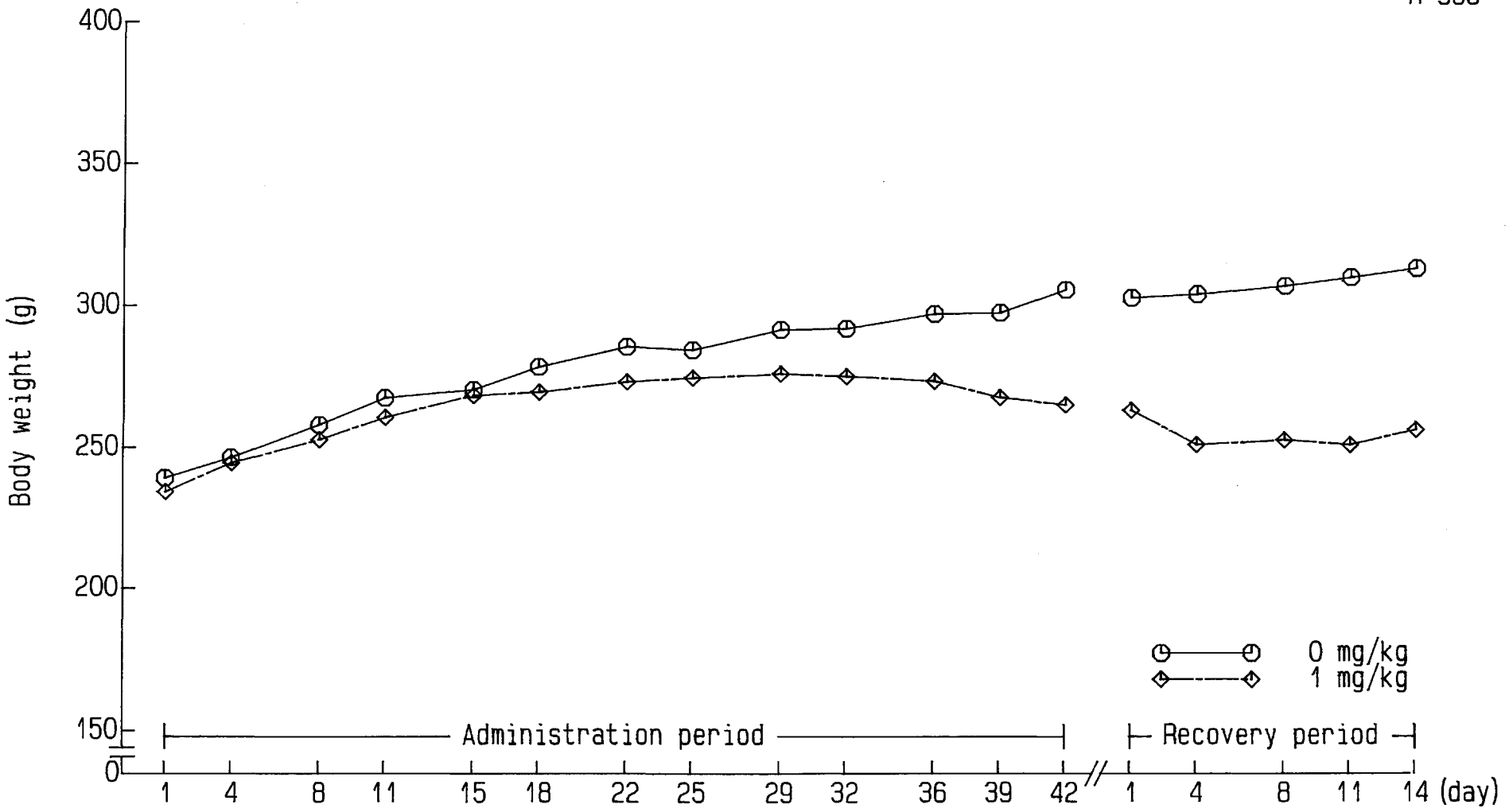


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight changes of female rats (Recovery group)

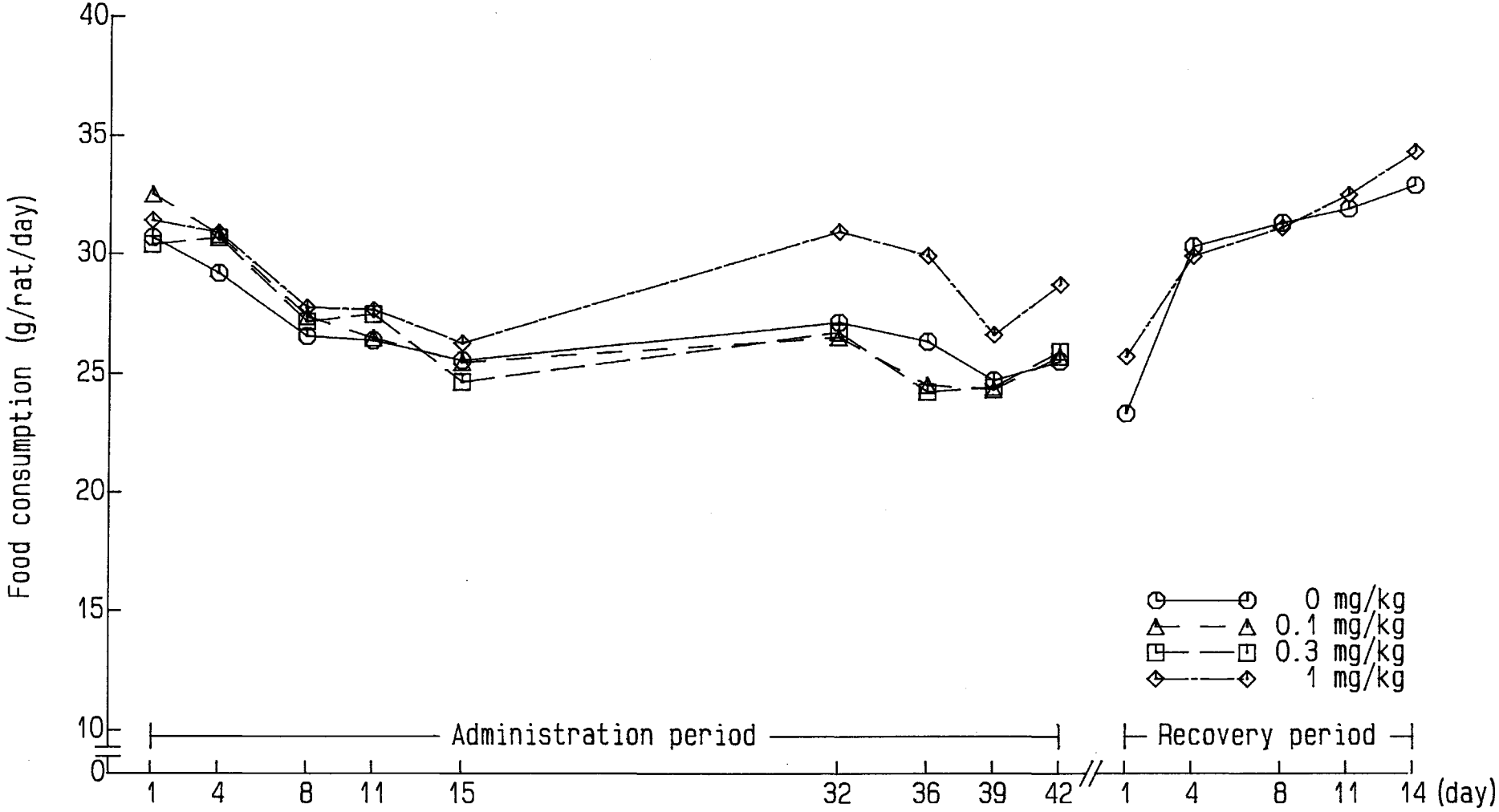


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of male rats

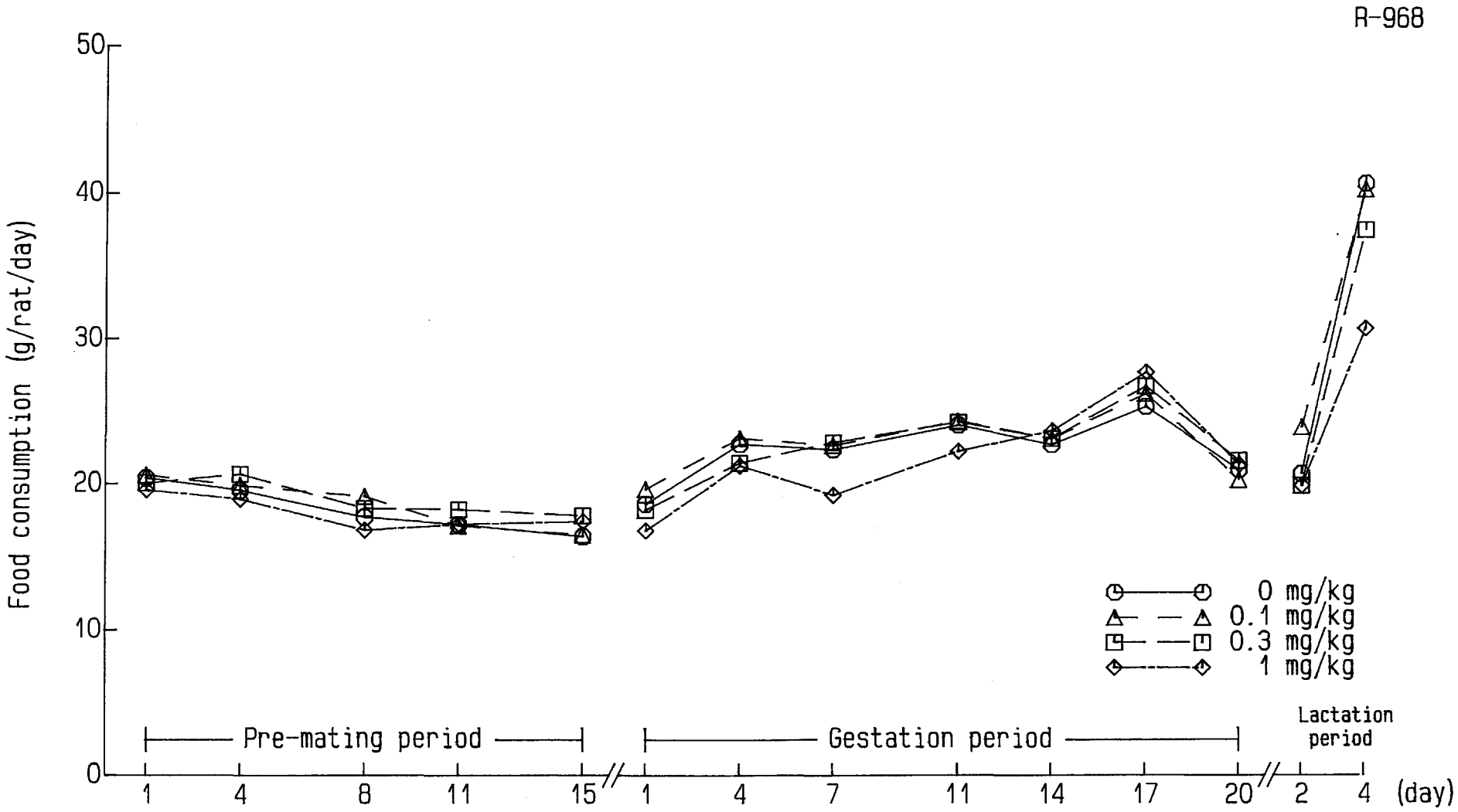


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of female rats (Main group)

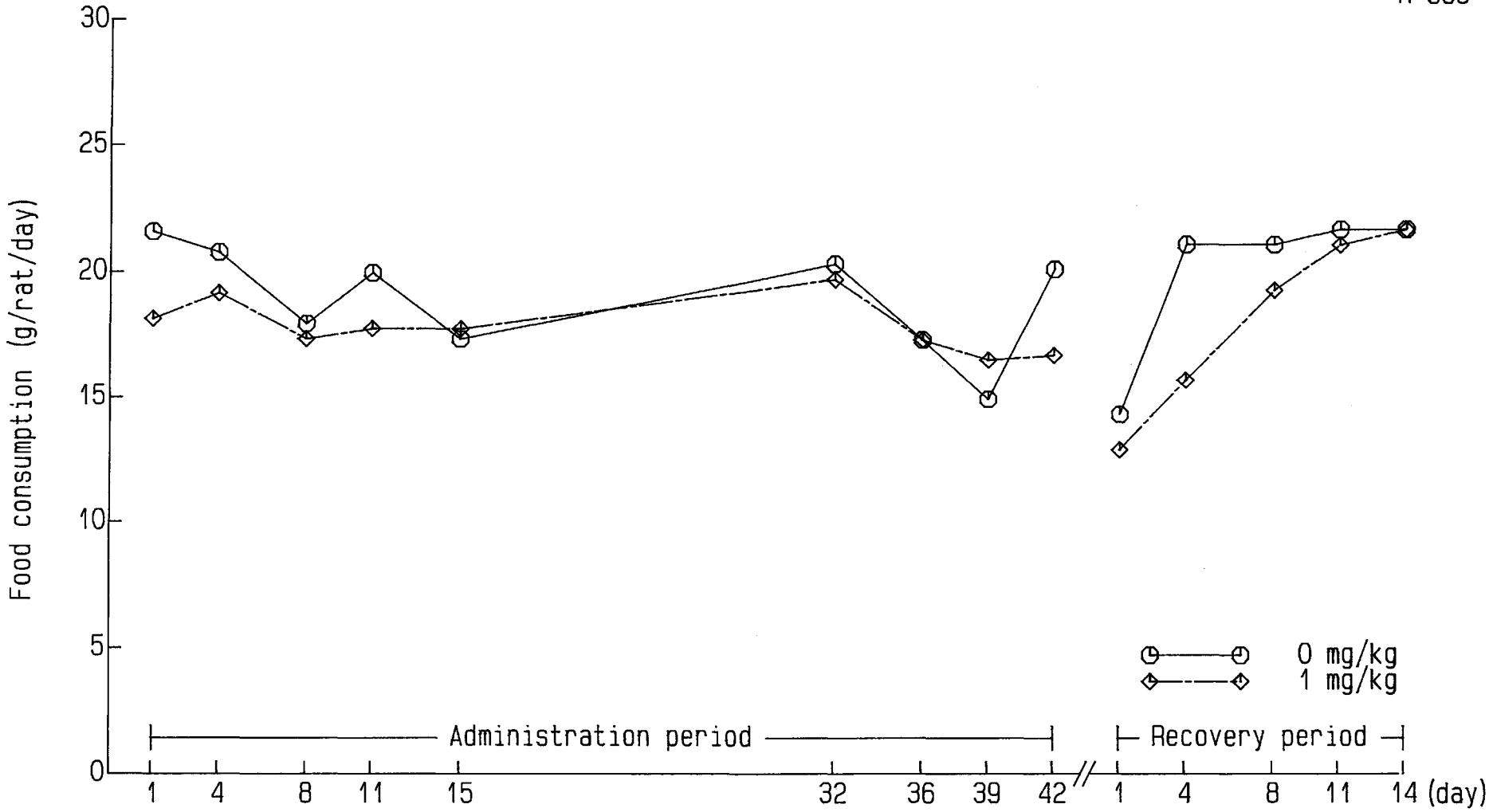


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of female rats (Recovery group)

Table 1-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
0.1	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
0.3	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.3	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration																							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0.1	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	9	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.3	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

a): Day of gestation

Table 1-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration 0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
0.1	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
0.3	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Day of lactation

Table 1-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in female rats (Recovery group, administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 5 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 1 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12

Table 2-10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 7 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12

Table 2-11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 14 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12

Table 2-12 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 20 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12

Table 2-13 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 4 of lactation)

	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Parameter	No. of animals	12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12

Table 2-14 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-15 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-16 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-17 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-18 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 5 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-19 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-20 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-21 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 2 of recovery)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-22 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-23 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-24 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		10	8	7	10
Soft		2	4	5	2
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-25 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
	Easy	11	12	12	12
	Some resistance/avoidance	1	0	0	0
Fur condition					
	Normal	12	12	12	12
Skin					
	Normal	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
	Absent	12	12	12	12
Exophthalmos					
	Absent	12	12	12	12
Palpebral closure					
	Normal	12	12	12	12
Mucosal membranes					
	Normal	12	12	12	12
Lacrimation					
	Normal	12	12	12	12
Piloerection					
	Absent	12	12	12	12
Pupil size					
	Normal	12	12	12	12
Salivation					
	None	12	12	12	12
Abnormal respiration					
	Absent	12	12	12	12
Vocalization					
	None	12	8	10	11
	Soft	0	4	2	1
Reactivity to handling					
	Easy	12	11	11	12
	Slightly awkward	0	1	1	0

Table 2-26 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
	Easy	12	10	12	11
	Some resistance/avoidance	0	2	0	1
Fur condition					
	Normal	12	12	12	12
Skin					
	Normal	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
	Absent	12	12	12	12
Exophthalmos					
	Absent	12	12	12	12
Palpebral closure					
	Normal	12	12	12	12
Mucosal membranes					
	Normal	12	12	12	12
Lacrimation					
	Normal	12	12	12	12
Piloerection					
	Absent	12	12	12	12
Pupil size					
	Normal	12	12	12	12
Salivation					
	None	12	12	12	12
Abnormal respiration					
	Absent	12	12	12	12
Vocalization					
	None	11	10	12	10
	Soft	1	2	0	2
Reactivity to handling					
	Easy	12	12	12	12

Table 2-27 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	10	11
Some resistance/avoidance		1	1	2	1
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		10	12	12	11
Soft		2	0	0	1
Reactivity to handling					
Easy		11	12	12	12
Slightly awkward		1	0	0	0

Table 2-28 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	12	12	12
Some resistance/avoidance		1	0	0	0
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	10	12	10
Soft		0	2	0	2
Reactivity to handling					
Easy		12	10	12	12
Slightly awkward		0	2	0	0

Table 2-29 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	11	12
Some resistance/avoidance		1	1	1	0
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	7	11	12
Soft		1	5	1	0
Reactivity to handling					
Easy		11	9	11	12
Slightly awkward		1	3	1	0

Table 2-30 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	10	12	12
Some resistance/avoidance		0	2	0	0
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	11	11	12
Soft		0	1	1	0
Reactivity to handling					
Easy		10	10	11	12
Slightly awkward		2	2	1	0

Table 2-31 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
	Easy	12	12	12	12
Fur condition					
	Normal	12	12	12	12
Skin					
	Normal	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
	Absent	12	12	12	12
Exophthalmos					
	Absent	12	12	12	12
Palpebral closure					
	Normal	12	12	12	12
Mucosal membranes					
	Normal	12	12	12	12
Lacrimation					
	Normal	12	12	12	12
Piloerection					
	Absent	12	12	12	12
Pupil size					
	Normal	12	12	12	12
Salivation					
	None	12	12	12	12
Abnormal respiration					
	Absent	12	12	12	12
Vocalization					
	None	12	12	12	11
	Soft	0	0	0	1
Reactivity to handling					
	Easy	12	12	12	12

Table 2-32 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	12	12
Fur condition					
Normal		12	11	12	12
Skin					
Normal		12	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	11	12	12
Lacrimation					
Normal		12	11	12	12
Piloerection					
Absent		12	11	12	12
Pupil size					
Normal		12	11	12	12
Salivation					
None		12	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	11	12	12
Vocalization					
None		12	10	12	11
Soft		0	1	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	10	12	12
Slightly awkward		0	1	0	0

Table 2-33 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
	Easy	12	11	12	12
Fur condition					
	Normal	12	11	12	12
Skin					
	Normal	12	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
	Absent	12	11	12	12
Exophthalmos					
	Absent	12	11	12	12
Palpebral closure					
	Normal	12	11	12	12
Mucosal membranes					
	Normal	12	11	12	12
Lacrimation					
	Normal	12	11	12	12
Piloerection					
	Absent	12	11	12	12
Pupil size					
	Normal	12	11	12	12
Salivation					
	None	12	11	12	12
Abnormal respiration					
	Absent	12	11	12	12
Vocalization					
	None	11	10	12	11
	Soft	1	1	0	1
Reactivity to handling					
	Easy	11	11	12	12
	Slightly awkward	1	0	0	0

Table 2-34 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	12	12
Fur condition					
Normal		12	11	12	12
Skin					
Normal		12	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	11	12	12
Lacrimation					
Normal		12	11	12	12
Piloerection					
Absent		12	11	12	12
Pupil size					
Normal		12	11	12	12
Salivation					
None		12	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	11	12	12
Vocalization					
None		12	9	12	11
Soft		0	2	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	11	12	12

Table 2-35 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	12	12
Fur condition					
Normal		12	11	12	12
Skin					
Normal		12	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	11	12	12
Lacrimation					
Normal		12	11	12	12
Piloerection					
Absent		12	11	12	12
Pupil size					
Normal		12	11	12	12
Salivation					
None		12	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	11	12	12
Vocalization					
None		12	11	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	11	12	12

Table 2-36 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	12	12
Fur condition					
Normal		12	11	12	12
Skin					
Normal		12	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	11	12	12
Lacrimation					
Normal		12	11	12	12
Piloerection					
Absent		12	11	12	12
Pupil size					
Normal		12	11	12	12
Salivation					
None		12	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	11	12	12
Vocalization					
None		12	11	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	11	12	12

Table 2-37 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		4	5
Slightly awkward		1	0

Table 2-38 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-39 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-40 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-41 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-42 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
	Easy	5	5
Fur condition			
	Normal	5	5
Skin			
	Normal	5	5
Secretions-Eye, Nose			
	Absent	5	5
Exophthalmos			
	Absent	5	5
Palpebral closure			
	Normal	5	5
Mucosal membranes			
	Normal	5	5
Lacrimation			
	Normal	5	5
Piloerection			
	Absent	5	5
Pupil size			
	Normal	5	5
Salivation			
	None	5	5
Abnormal respiration			
	Absent	5	5
Vocalization			
	None	5	4
	Soft	0	1
Reactivity to handling			
	Easy	5	5

Table 2-43 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-44 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-45 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Ease of removal from cage			
	Easy	5	5
Fur condition			
	Normal	5	5
Skin			
	Normal	5	5
Secretions-Eye, Nose			
	Absent	5	5
Exophthalmos			
	Absent	5	5
Palpebral closure			
	Normal	5	5
Mucosal membranes			
	Normal	5	5
Lacrimation			
	Normal	5	5
Piloerection			
	Absent	5	5
Pupil size			
	Normal	5	5
Salivation			
	None	5	5
Abnormal respiration			
	Absent	5	5
Vocalization			
	None	4	5
	Soft	1	0
Reactivity to handling			
	Easy	5	5

Table 2-46 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-47 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		1	0	0	1
Normal		11	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	3± 1	4± 3	3± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 1	0± 0
Urination					
None		11	12	10	10
Small amount		0	0	1	1
Moderate amount		1	0	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	3± 2	4± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 1
Urination					
None		11	12	9	10
Small amount		1	0	2	2
Moderate amount		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		2	0	0	0
Normal		10	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	5± 2	4± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 1
Urination					
None		12	12	10	10
Small amount		0	0	1	2
Moderate amount		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	5± 2	3± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 1
Urination					
None		11	12	10	9
Small amount		1	0	2	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		5± 2	4± 2	4± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	10	10
Small amount		0	1	2	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		0	1	0	0
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	5± 2*D	4± 1	4± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	10	10
Small amount		0	0	2	2
Moderate amount		0	1	0	0

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 2-53 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
	Normal	12	12	12	12
Convulsion					
	None	12	12	12	12
Abnormal behavior					
	None	12	12	12	12
Stereotypy					
	None	12	12	12	12
Gait					
	Normal	12	12	12	12
Posture					
	Normal	12	12	12	12
Grooming					
	None	12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 1	7± 3	6± 3	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
	None	12	12	12	11
	Small amount	0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 12	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		8± 3	7± 2	8± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	12	12
Small amount		1	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
	No. of animals	12	11	12	12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	7± 3	7± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	12	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		7± 3	7± 2	8± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 3	6± 2	6± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	6± 2	6± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	12	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 12	0.1 11	0.3 12	1 12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		7± 3	7± 2	8± 2	7± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 1	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Arousal			
	Normal	5	5
Convulsion			
	None	5	5
Abnormal behavior			
	None	5	5
Stereotypy			
	None	5	5
Gait			
	Normal	5	5
Posture			
	Normal	5	5
Grooming			
	None	5	5
Rearing (Mean±S.D.)		10± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
	None	5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 2	7± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 2	9± 5
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		11± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Arousal			
	Normal	5	5
Convulsion			
	None	5	5
Abnormal behavior			
	None	5	5
Stereotypy			
	None	5	5
Gait			
	Normal	5	5
Posture			
	Normal	5	5
Grooming			
	None	5	5
Rearing (Mean±S.D.)		10± 4	10± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
	None	5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 5	1 5
Arousal			
	Normal	5	5
Convulsion			
	None	5	5
Abnormal behavior			
	None	5	5
Stereotypy			
	None	5	5
Gait			
	Normal	5	5
Posture			
	Normal	5	5
Grooming			
	None	5	5
Rearing (Mean±S.D.)		5± 1	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
	None	5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 5	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 1	9± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 / 10	0.1 / 5	0.3 / 5	1 / 10
Auditory response					
Weak		0	0	0	1
Normal		10	5	5	9
Approach response					
Normal		10	5	5	10
Touch response					
Normal		10	4	5	10
Abnormality fearful/aggressive reaction		0	1	0	0
Tail pinch response					
Normal		9	4	5	9
Exaggerate		1	1	0	1
Pupillary reflex					
Pass, both		10	5	5	10
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		83±16	74±23	86±19	72±29

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Manipulative test of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg) / No. of animals	0 / 5	0.1 / 5	0.3 / 5	1 / 5
Auditory response Normal		5	5	5	5
Approach response Normal		5	5	5	5
Touch response Normal		5	5	5	5
Tail pinch response Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		50± 6	41±12	39± 4	48± 9

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Manipulative test of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		54±20	43±17

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

	Dose (mg/kg)	0	1
Parameter	No. of animals	5	5
Auditory response			
Weak		0	1
Normal		5	4
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		95±18	71±25

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		64±22	50± 9

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	10	10
	Mean	1207	481
	S.D.	175	60
0.1	No.	5	5
	Mean	1353	472
	S.D.	62	35
0.3	No.	5	5
	Mean	1166	523
	S.D.	174	67
1	No.	10	10
	Mean	1213	453
	S.D.	200	104

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Grip strength of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1082	409
	S.D.	106	75
0.1	No.	5	5
	Mean	1027	430
	S.D.	121	79
0.3	No.	5	5
	Mean	1047	441
	S.D.	120	39
1	No.	5	5
	Mean	1117	463
	S.D.	141	115

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Grip strength of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	801	440
	S.D.	192	36
1	No.	5	5
	Mean	760	390
	S.D.	143	56

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1629	550
	S.D.	163	147
1	No.	5	5
	Mean	1386*	506
	S.D.	43AT	92

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
AT: Aspin-Welch t-test

Table 2-79 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1127	494
	S.D.	93	136
1	No.	5	5
	Mean	906**	371
	S.D.	113T	50

** : p<0.01 (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 2-80 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	429	352	271	221	221	108	1602
	S.D.	51	82	95	90	120	89	385
0.1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	436	378	301	233	181	82	1611
	S.D.	25	47	96	145	84	51	203
0.3	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	400	314	184	130	110	79	1217
	S.D.	47	95	94	90	81	72	306
1	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	414	369	243	183	180	80	1470
	S.D.	25	40	111	145	111	93	399

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-81 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	355	118	94	93	35	49	744
	S.D.	24	101	100	103	43	74	362
0.1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	384	184	105	72	93	82	919
	S.D.	68	130	120	61	160	156	533
0.3	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	356	246	110	83	25	38	858
	S.D.	111	37	66	85	24	51	224
1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	350	193	116	28	37	46	769
	S.D.	65	88	48	23	49	34	133

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	484	399	369	334	261	194	2041
	S.D.	25	47	80	43	162	111	226
1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	464	384	391	369	322	287	2217
	S.D.	35	32	62	84	189	170	474

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	406	294	248	212	207	229	1596
	S.D.	51	49	111	152	126	123	501
1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	345	268	225	229	201	230	1497
	S.D.	62	68	116	96	61	74	207

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	431	370	316	325	354	292	2086
	S.D.	72	50	69	40	117	178	476
1	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	374	358	328	286	217	185	1747
	S.D.	46	79	83	90	67	156	349

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration 1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	Gain 1-42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	393.1	409.3	426.2	439.9	458.2	467.1	487.3	499.8	516.5	524.8	541.2	545.8	550.7	157.6
	S.D.	11.5	15.9	18.7	24.2	25.0	27.0	28.4	30.4	31.4	30.4	31.2	35.5	37.1	28.7
0.1	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	393.9	411.3	431.9	445.7	462.9	469.3	490.7	502.8	518.8	527.9	542.3	547.8	555.3	161.3
	S.D.	13.5	16.4	20.7	23.4	27.3	28.8	31.3	33.6	34.6	37.8	39.4	40.1	41.9	33.0
0.3	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	393.1	408.3	424.4	437.6	452.8	455.8	475.4	487.1	502.2	512.3	524.7	531.9	536.8	143.7
	S.D.	11.2	15.7	20.1	22.5	26.2	26.2	25.9	28.0	27.8	29.8	29.9	29.0	32.7	26.9
1	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	393.3	411.3	431.1	447.4	466.3	474.9	493.6	505.8	516.5	518.8	522.7	516.7	512.7	119.4*
	S.D.	15.0	18.3	22.2	26.4	29.2	26.7	29.8	30.7	33.5	37.1	38.8	43.7	48.0	43.6D

Unit: g
No.: No. of animals
*: $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 3-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg		Day of administration 1	4	8	11	15	Gain 1-15
	No.	12	12	12	12	12	12
0	Mean	239.3	244.3	253.3	259.8	266.0	26.8
	S.D.	10.1	10.4	10.8	11.1	10.7	7.3
	No.	12	12	12	12	12	12
0.1	Mean	238.1	243.4	252.9	258.4	263.9	25.8
	S.D.	10.2	10.7	10.6	13.7	14.0	9.0
	No.	12	12	12	12	12	12
0.3	Mean	236.7	245.3	253.8	262.2	268.8	32.2
	S.D.	9.6	8.7	10.2	11.9	12.0	7.1
	No.	12	12	12	12	12	12
1	Mean	237.4	243.4	252.2	258.9	266.4	29.0
	S.D.	12.4	11.6	12.9	16.0	17.0	8.0

Unit: g
No.: No. of animals
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration 0	4	7	11	14	17	20a)	Gain 0-20
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	273.8	296.1	307.0	328.9	342.0	374.2	422.8	149.1
	S.D.	14.9	16.0	15.5	18.9	18.1	21.2	26.1	14.5
0.1	No.	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	271.6	296.5	307.8	328.9	344.7	378.8	429.1	157.5
	S.D.	15.2	14.4	15.0	14.6	15.7	16.7	22.0	21.7
0.3	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	277.4	298.3	310.0	329.4	344.2	381.2	431.5	154.1
	S.D.	12.3	12.6	13.9	16.1	16.4	22.3	25.5	17.2
1	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	266.9	285.0	296.3	317.9	331.9	364.0	417.9	151.0
	S.D.	18.1	20.1	20.5	20.6	21.7	27.7	33.5	18.4

Unit: g
No.: No. of dams
a): Day of gestation
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration 0	Administration 4a)	Gain 0-4
0	No.	12	12	12
	Mean	328.9	338.6	9.7
	S.D.	25.5	18.3	14.2
0.1	No.	11	11	11
	Mean	320.8	336.9	16.1
	S.D.	29.7	24.7	17.2
0.3	No.	12	12	12
	Mean	334.6	339.5	4.9
	S.D.	20.6	20.8	19.6
1	No.	12	12	12
	Mean	334.2	320.4	-13.8*
	S.D.	26.2	27.3	23.6D

Unit: g
No.: No. of dams
a): Day of lactation
*: $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 3-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of administration 1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	Gain 1-42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	239.2	246.4	258.2	267.8	270.8	278.8	285.8	284.8	292.0	292.6	297.6	298.0	306.2	67.0
	S.D.	14.9	12.1	17.3	11.5	9.9	17.4	17.0	20.2	21.8	23.3	22.6	19.5	22.6	11.3
1	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	234.2	244.4	252.8	260.6	268.6	269.8	273.6	275.0	276.4	275.6	274.0	268.2*	265.6**	31.4**
	S.D.	7.7	8.5	9.0	13.4	11.7	10.8	13.2	13.3	13.2	12.5	13.9	11.6T	11.6T	14.6T

Unit: g
No.: No. of animals
*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 3-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery 1	4	8	11	14	Gain 1-14
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	548.2	549.6	561.0	558.4	569.4	21.2
	S.D.	37.5	35.6	32.6	35.3	38.0	4.2
1	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	521.0	515.2	511.4	511.6	514.6	-6.4**
	S.D.	33.6	38.3	39.7	41.5	44.4	13.6AT

Unit: g
No.: No. of animals
**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
AT: Aspin-Welch t-test

Table 3-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of recovery 1	4	8	11	14	Gain 1-14
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	303.4	304.6	307.6	310.6	313.8	10.4
	S.D.	20.1	24.1	22.5	29.8	28.0	9.1
1	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	263.6**	251.6**	253.2**	251.6**	256.8**	-6.8*
	S.D.	13.2T	17.0T	18.4T	12.9T	8.2AT	8.2T

Unit: g
No.: No. of animals
*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test
AT: Aspin-Welch t-test

Table 4-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration 1	4	8	11	15	32	36	39	42
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	30.7	29.2	26.6	26.4	25.6	27.2	26.4	24.8	25.6
	S.D.	2.5	3.1	2.7	3.2	2.0	1.3	2.2	2.4	2.5
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0.1	Mean	32.5	30.8	27.4	26.5	25.5	26.6	24.6	24.4	25.8
	S.D.	1.7	3.7	3.0	2.4	3.0	3.4	2.8	2.9	3.0
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0.3	Mean	30.4	30.7	27.2	27.5	24.7	26.8	24.3	24.5	26.0
	S.D.	3.1	2.9	2.4	2.7	2.4	2.6	2.0	2.7	3.2
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1	Mean	31.4	30.9	27.8	27.7	26.3	31.0**	30.0*	26.7	28.8
	S.D.	2.0	2.6	2.5	3.4	3.0	2.6D	4.5D	3.4	4.5

Unit: g/rat/day
No.: No. of animals
*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 4-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg		Day of administration 1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20.4	19.6	17.8	17.3	16.5
	S.D.	1.8	2.6	3.3	2.3	2.8
0.1	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20.6	19.9	19.2	17.2	16.6
	S.D.	2.5	2.8	2.3	3.8	3.2
0.3	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20.1	20.7	18.4	18.3	17.9
	S.D.	3.3	2.1	2.4	2.4	2.9
1	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19.6	19.0	16.9	17.3	17.5
	S.D.	3.8	2.7	3.0	3.0	2.5

Unit: g/rat/day
No.: No. of animals
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration 1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	18.7	22.8	22.4	24.1	22.8	25.4	21.1
	S.D.	3.9	3.2	2.6	3.6	3.8	2.5	4.2
0.1	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	19.7	23.2	22.7	24.4	23.2	26.3	20.4
	S.D.	2.1	2.7	2.4	2.7	3.4	2.5	3.8
0.3	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	18.3	21.5	22.9	24.3	23.2	26.8	21.7
	S.D.	2.6	2.6	3.3	3.6	3.8	4.0	2.7
1	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	16.9	21.3	19.3	22.3	23.7	27.8	21.4
	S.D.	3.6	2.5	4.9	1.8	2.5	3.5	3.9

Unit: g/rat/day
No.: No. of dams
a): Day of gestation
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration 2	4a)
0	No.	12	12
	Mean	20.8	40.8
	S.D.	5.1	4.9
0.1	No.	11	11
	Mean	24.0	40.4
	S.D.	3.7	10.0
0.3	No.	12	12
	Mean	20.0	37.6
	S.D.	6.5	7.4
1	No.	12	12
	Mean	20.0	30.8**
	S.D.	5.9	6.1D

Unit: g/rat/day
No.: No. of dams
a): Day of lactation
**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 4-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	21.6	20.8	18.0	20.0	17.4	20.4	17.4	15.0	20.2
	S.D.	4.0	4.0	3.5	1.9	2.1	4.3	3.2	2.6	3.6
1	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	18.2	19.2	17.4	17.8	17.8	19.8	17.4	16.6	16.8
	S.D.	2.8	2.4	2.6	3.9	3.0	3.7	3.8	2.7	3.6

Unit: g/rat/day
No.: No. of animals
No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery 1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	23.4	30.4	31.4	32.0	32.8
	S.D.	2.7	1.9	2.1	2.9	2.2
1	No.	5	5	5	5	5
	Mean	25.8	30.0	31.2	32.6	34.8
	S.D.	4.5	5.3	4.7	3.0	4.6

Unit: g/rat/day
No.: No. of animals
No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Food consumption of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of recovery 1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	14.4	21.2	21.2	21.8	21.6
	S.D.	0.9	2.6	2.2	4.9	2.4
1	No.	5	5	5	5	5
	Mean	13.0	15.8	19.4	21.2	21.8
	S.D.	4.4	5.5	2.3	3.5	3.8

Unit: g/rat/day
No.: No. of animals
No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	10	0	0	0	4	1	0	3	2	0	0	1	6	3	0	0	0	3	7	0	0	0	10	0	0	0	0	0
0.1	5	0	0	0	1	1	0	1	2	0	0	1	3	1	0	0	1	0	4	0	0	0	5	0	0	0	0	0
0.3	5	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	1	4	0	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1	10	0	0	0	4	4	1	0	1	0	0	0	9	1	0	0	0	1	9	0	0	0	10	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	10	7	3	0	0	0	9	1	0	0	0	6	4	0	0	0	0	10	0
0.1	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
0.3	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
1	10	8	1	1	0	0	10	0	0	0	0	8	2	0	0	0	0	10	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																	
		RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION PS					CRYSTALLIZATION CO				
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
0	10	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	1	8	1	0	0	10	0	0	0	0
0.1	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	2	1	2	0	0	5	0	0	0	0
0.3	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
1	10	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	5	5	0	0	0	10	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

\- : Negative
+- : Slight
\+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	10	Mean	35	11.6	2025
		S.D.	6	2.4	174
0.1	5	Mean	45	11.8	1906
		S.D.	21	5.4	276
0.3	5	Mean	38	13.3	1987
		S.D.	2	2.5	321
1	10	Mean	35	12.6	2309
		S.D.	6	5.5	367

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	1	0	1	1	0	2	0	1	3	1	0	0	2	2	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1	5	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
1	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																	
		RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION PS					CRYSTALLIZATION CO				
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
0	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0
1	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

\- : Negative
+- : Slight
\+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	40	14.7	2229
		S.D.	10	5.5	474
1	5	Mean	34	10.7	2524
		S.D.	5	4.3	290

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC $\times10^4/\mu L$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticulocyte %	Platelet $\times10^4/\mu L$	PT s	APTT s	Fibrinogen mg/dL
0	5	Mean	830	15.6	43.5	52.5	18.8	35.9	2.0	98.7	14.3	22.0	294
		S.D.	40	0.4	1.0	1.8	0.5	0.3	0.3	3.7	1.9	4.1	20
0.1	5	Mean	846	15.7	43.5	51.4	18.6	36.1	1.9	121.4**	13.7	19.2	273
		S.D.	25	0.6	1.6	1.7	0.8	0.5	0.3	5.2D	0.5	1.9	35
0.3	5	Mean	852	15.4	43.1	50.6	18.1	35.8	1.9	109.2	15.4	20.8	283
		S.D.	20	0.4	1.2	0.7	0.4	0.5	0.4	8.8	0.9	4.2	31
1	5	Mean	869	15.6	43.5	50.1*	17.9*	35.8	1.5	111.2*	14.2	16.6*	200**
		S.D.	23	0.7	2.2	1.4D	0.4D	0.5	0.4	8.8D	0.5	0.7D	23D

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($X10^2/\mu L$)					
			$X10^2/\mu L$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	121.2	75.7	19.3	1.3	0.3	2.4	1.0	91.9	23.3	1.6	0.4	2.9	1.2
		S.D.	31.4	3.6	3.4	0.4	0.1	0.8	0.3	25.6	6.6	0.5	0.2	0.8	0.5
0.1	5	Mean	94.8	73.8	20.0	1.6	0.3	3.2	1.2	70.4	18.5	1.4	0.3	3.1	1.1
		S.D.	21.1	5.4	6.1	0.6	0.1	1.2	0.6	17.7	5.3	0.4	0.1	1.5	0.6
0.3	5	Mean	127.6	79.4	16.8	1.0	0.3	1.7	0.7	102.5	20.6	1.2	0.4	2.1	0.9
		S.D.	35.4	5.5	4.6	0.5	0.1	0.7	0.2	33.0	4.6	0.2	0.2	0.3	0.3
1	5	Mean	129.8	81.3	14.1	1.2	0.4	2.1	1.1	106.6	17.3	1.4	0.5	2.6	1.4
		S.D.	23.5	7.2	6.3	0.5	0.1	0.4	0.3	27.5	5.6	0.5	0.1	0.4	0.4

LUC : Large unstained cells
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC $\times10^4/\mu L$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticulocyte %	Platelet $\times10^4/\mu L$	PT s	APTT s	Fibrinogen mg/dL
0	5	Mean	702	13.1	37.0	52.7	18.6	35.4	5.6	159.4	13.1	17.6	335
		S.D.	46	1.0	2.7	1.3	0.5	0.6	1.4	27.4	0.7	1.8	53
0.1	5	Mean	680	13.5	38.4	56.7	20.0	35.2	6.7	141.0	12.6	17.5	319
		S.D.	67	1.0	1.6	4.5	1.6	1.3	3.1	22.7	0.7	2.4	95
0.3	5	Mean	692	13.5	38.0	55.0	19.5	35.4	5.4	164.8	12.6	17.9	282
		S.D.	50	1.1	2.5	1.2	0.6	0.6	1.1	19.6	0.6	2.3	49
1	5	Mean	645	13.2	37.3	58.0*	20.5*	35.3	5.8	161.8	11.8	15.2	228*
		S.D.	51	0.8	1.9	3.1D	1.1D	0.3	1.6	30.9	1.5	3.3	42D

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($X10^2/\mu L$)					
			$X10^2/\mu L$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	143.4	62.8	32.9	0.7	0.2	2.1	1.2	89.3	48.1	1.0	0.3	3.0	1.6
		S.D.	43.8	2.7	2.6	0.3	0.1	0.8	0.3	24.0	18.4	0.6	0.2	1.2	0.3
0.1	5	Mean	128.7	55.6	39.8	0.8	0.2	2.7	0.9	68.8	54.0	1.0	0.2	3.7	1.0
		S.D.	25.4	16.2	16.0	0.9	0.1	1.2	0.3	12.9	31.9	0.9	0.0	2.4	0.2
0.3	5	Mean	151.8	61.5	34.3	0.7	0.2	2.6	0.7*	92.5	52.9	1.1	0.3	3.9	1.1
		S.D.	33.5	5.7	6.0	0.4	0.1	0.5	0.2D	17.8	16.7	0.7	0.2	1.4	0.5
1	5	Mean	159.2	64.8	30.2	0.9	0.2	2.8	1.1	102.1	49.0	1.3	0.4	4.5	1.8
		S.D.	45.1	10.5	10.1	0.6	0.1	0.7	0.3	30.7	19.8	0.5	0.2	2.0	0.9

LUC : Large unstained cells
* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\mu L$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticulocyte %	Platelet $\times 10^4/\mu L$	PT s	APTT s	Fibrinogen mg/dL
0	5	Mean	894	16.0	45.4	50.9	17.9	35.1	1.0	107.8	14.0	20.4	304
		S.D.	34	0.4	0.9	1.5	0.3	0.4	0.2	12.4	1.0	1.7	35
1	5	Mean	886	15.3	43.7	49.4	17.3	35.0	1.4	122.7	15.4	17.2*	245*
		S.D.	47	0.9	2.7	1.9	0.7	0.2	0.3	18.6	1.5	2.6T	22T

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 6-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($X10^2/\mu L$)					
			$X10^2/\mu L$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	73.4	79.6	15.4	1.7	0.3	2.4	0.7	59.0	10.7	1.1	0.2	1.7	0.6
		S.D.	26.8	6.4	6.7	0.8	0.1	0.4	0.4	24.6	3.9	0.4	0.2	0.5	0.7
1	5	Mean	111.6*	76.0	18.8	1.5	0.4	2.5	0.8	84.8	21.2	1.6	0.5*	2.7**	0.9
		S.D.	19.5T	7.3	7.3	0.7	0.1	0.4	0.3	17.7	9.8	0.5	0.1T	0.2T	0.2

LUC : Large unstained cells
* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 6-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\mu L$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticulocyte %	Platelet $\times 10^4/\mu L$	PT s	APTT s	Fibrinogen mg/dL
0	5	Mean	830	15.4	42.7	51.4	18.6	36.1	1.2	130.6	11.9	17.9	207
		S.D.	30	0.4	0.7	1.4	0.6	0.3	0.2	13.7	0.5	2.3	10
1	5	Mean	846	15.4	42.4	50.1	18.2	36.3	1.1	125.7	12.1	17.0	176
		S.D.	56	1.0	2.6	1.2	0.6	0.6	0.8	18.1	0.8	2.9	31

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($X10^2/\mu L$)					
			$X10^2/\mu L$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	58.6	72.5	22.1	1.5	0.2	2.4	1.1	42.3	13.0	0.9	0.1	1.5	0.8
		S.D.	14.9	4.5	2.7	0.9	0.1	1.3	0.7	10.0	3.8	0.4	0.1	1.2	0.6
1	5	Mean	65.1	77.5	16.4*	1.5	0.4	3.0	1.1	50.6	10.5	1.0	0.3*	2.0	0.7
		S.D.	13.6	3.7	3.6T	0.6	0.2	0.7	0.4	11.5	1.9	0.6	0.1T	0.8	0.3

LUC : Large unstained cells
* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ—GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	67	31	56	1	427	56	48	90	0.1	147
		S.D.	9	3	16	0	126	14	10	13	0.0	14
0.1	5	Mean	70	32	48	1	461	47	70	82	0.1	145
		S.D.	4	3	11	0	85	8	42	14	0.1	14
0.3	5	Mean	73	34	70	1	514	34**	41	65*	0.0	157
		S.D.	17	3	31	0	96	6D	9	9D	0.1	15
1	5	Mean	77	39*	54	1	1021**	46	46	87	0.1	152
		S.D.	6	7D	12	0	179D	11	16	11	0.0	11

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	13	0.28	147	4.4	108	10.1	6.8	6.2	2.8	0.80
		S.D.	2	0.04	2	0.3	2	0.2	0.7	0.2	0.1	0.07
0.1	5	Mean	14	0.27	146	4.9*	108	10.0	7.0	6.0	2.8	0.86
		S.D.	3	0.04	2	0.2D	1	0.3	0.3	0.3	0.1	0.03
0.3	5	Mean	15	0.25	147	4.8	109	10.0	7.1	6.1	2.9	0.93**
		S.D.	1	0.01	1	0.3	1	0.3	0.5	0.1	0.0	0.05D
1	5	Mean	21**	0.27	145	4.6	109	9.7*	6.8	5.5**	2.6*	0.88
		S.D.	4D	0.03	1	0.3	3	0.2D	0.5	0.3D	0.1D	0.06

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	84	53	52	1	219	60	54	112	0.1	142
		S.D.	21	9	14	0	72	11	11	13	0.0	22
0.1	5	Mean	92	55	48	1	242	52	38	94	0.1	142
		S.D.	12	12	16	0	42	13	12	18	0.0	17
0.3	5	Mean	86	50	55	1	286	41*	41	80*	0.0*	139
		S.D.	15	18	21	0	176	13D	18	20D	0.0DT	14
1	5	Mean	81	49	66	1	263	49	60	98	0.0	140
		S.D.	12	1	48	0	18	8	25	11	0.1	13

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 7-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	13	0.31	141	4.6	106	10.3	7.1	6.2	2.8	0.85
		S.D.	2	0.02	1	0.5	1	0.2	0.7	0.2	0.2	0.05
0.1	5	Mean	13	0.30	141	4.8	107	10.2	7.5	5.8*	2.8	0.92
		S.D.	4	0.04	2	0.6	2	0.4	0.8	0.3D	0.2	0.05
0.3	5	Mean	16	0.31	143	4.4	108	10.3	7.5	6.0	2.8	0.89
		S.D.	3	0.04	1	0.4	2	0.1	0.6	0.1	0.1	0.07
1	5	Mean	19**	0.31	142	4.2	108*	10.0	6.9	5.6**	2.7	0.91
		S.D.	2D	0.04	1	0.3	2D	0.3	0.3	0.2D	0.2	0.11

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	62	31	37	1	379	55	52	87	0.1	146
		S.D.	9	5	10	0	95	18	17	19	0.0	13
1	5	Mean	73	37	51	1	707**	53	45	92	0.1	148
		S.D.	12	5	15	0	152T	13	27	21	0.0	10

** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	17	0.30	145	4.7	107	9.9	6.3	6.3	2.7	0.77
		S.D.	2	0.05	1	0.2	1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.04
1	5	Mean	23*	0.24	143**	4.6	108	9.5	6.4	5.8	2.8	0.93**
		S.D.	5T	0.05	1T	0.2	1	0.3	0.5	0.5	0.2	0.09T

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	59	26	30	1	158	78	28	141	0.1	131
		S.D.	4	4	4	1	28	16	11	20	0.0	11
1	5	Mean	68	28	43	2	289**	64	20	108*	0.1	125
		S.D.	11	4	12	1	54T	14	3	15T	0.0	13

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	20	0.32	143	4.6	109	10.2	5.9	6.7	3.1	0.87
		S.D.	3	0.03	1	0.2	1	0.3	0.7	0.2	0.2	0.04
1	5	Mean	29*	0.28	143	4.5	112	9.9	6.2	5.8**	2.9	1.01*
		S.D.	7T	0.08	1	0.2	2	0.2	0.4	0.3T	0.3	0.09T

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 8-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of male rats (Main group)

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	524	2.18	22.4	297	1.52	15.12
		S.D.	36	0.08	1.8	90	0.10	2.14
	0.1	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	543	2.18	25.7	432	1.50	16.45
		S.D.	36	0.09	2.5	173	0.20	2.06
	0.3	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	518	2.15	21.1	342	1.51	17.54
		S.D.	15	0.08	2.9	106	0.03	0.73
	1	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	500	2.17	22.3	260	1.38	20.95**
		S.D.	51	0.08	3.5	61	0.17	2.56D
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	4.3	57	0.29	2.88
		S.D.		0.03	0.4	19	0.02	0.27
	0.1	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.40	4.7	79	0.28	3.02
		S.D.		0.03	0.4	27	0.04	0.19
	0.3	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.41	4.1	66	0.29	3.39**
		S.D.		0.01	0.6	21	0.00	0.16D
	1	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.44	4.5	53	0.28	4.18**
		S.D.		0.05	0.7	16	0.02	0.19D

**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of male rats (Main group)

	Dose mg/kg		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	7	7	7
		Mean	0.84	3.43	64	533	3.34	1339
		S.D.	0.16	0.31	13	36	0.21	84
	0.1	No.	5	5	5	12	12	12
		Mean	0.76	3.44	70	531	3.57	1402
		S.D.	0.09	0.38	8	39	0.26	112
	0.3	No.	5	5	5	12	12	12
		Mean	0.79	3.51	68	511	3.48	1368
		S.D.	0.05	0.08	3	29	0.28	199
	1	No.	5	5	5	7	7	7
		Mean	0.65*	3.40	58	482	2.98	1578
		S.D.	0.09D	0.17	9	56	0.86	950
Relative	0	No.	5	5	5		7	7
		Mean	0.16	0.65	12		0.63	252
		S.D.	0.03	0.06	2		0.07	21
	0.1	No.	5	5	5		12	12
		Mean	0.14	0.63	13		0.67	265
		S.D.	0.01	0.04	1		0.05	25
	0.3	No.	5	5	5		12	12
		Mean	0.15	0.68	13		0.68	268
		S.D.	0.01	0.03	1		0.06	36
	1	No.	5	5	5		7	7
		Mean	0.13*	0.68	12		0.62	335
		S.D.	0.01D	0.06	1		0.17	220

*: $p<0.05$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of female rats (Main group)

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	313	1.99	17.2	192	1.02	10.56
		S.D.	14	0.05	1.8	16	0.08	0.68
	0.1	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	298	1.97	19.2	170	0.96	10.61
		S.D.	23	0.08	3.2	102	0.06	0.48
	0.3	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	304	1.98	17.5	243	0.92	10.55
		S.D.	17	0.09	3.0	82	0.04	1.48
	1	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	303	2.00	16.9	249	0.94	12.76**
		S.D.	23	0.04	0.7	58	0.11	1.00D
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.64	5.5	61	0.33	3.37
		S.D.		0.04	0.8	4	0.03	0.12
	0.1	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.66	6.5	56	0.32	3.57
		S.D.		0.03	1.1	32	0.01	0.13
	0.3	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.65	5.8	79	0.30	3.46
		S.D.		0.05	1.1	24	0.01	0.36
	1	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.67	5.6	82	0.31	4.21**
		S.D.		0.06	0.6	14	0.02	0.15D

**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of female rats (Main group)

	Dose mg/kg		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5
		Mean	0.62	2.24	82
		S.D.	0.06	0.42	4
	0.1	No.	5	5	5
		Mean	0.65	1.96	84
		S.D.	0.16	0.18	10
	0.3	No.	5	5	5
		Mean	0.65	2.06	89
		S.D.	0.10	0.19	14
	1	No.	5	5	5
		Mean	0.66	2.05	80
		S.D.	0.15	0.09	13
Relative	0	No.	5	5	5
		Mean	0.20	0.72	26
		S.D.	0.02	0.14	2
	0.1	No.	5	5	5
		Mean	0.22	0.66	28
		S.D.	0.05	0.06	5
	0.3	No.	5	5	5
		Mean	0.22	0.68	30
		S.D.	0.02	0.07	5
	1	No.	5	5	5
		Mean	0.21	0.68	26
		S.D.	0.03	0.04	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	531	2.09	23.5	250	1.46	14.19
			S.D.	31	0.04	3.8	80	0.17	1.56
	1	5	Mean	486	2.14	18.7	251	1.29	19.85**
			S.D.	41	0.13	2.9	67	0.19	3.03T
Relative	0	5	Mean		0.39	4.4	47	0.28	2.67
			S.D.		0.03	0.5	17	0.02	0.22
	1	5	Mean		0.44*	3.8	51	0.27	4.07**
			S.D.		0.03T	0.4	11	0.02	0.36T

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 8-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.72	3.51	61	3.49	1337
			S.D.	0.11	0.31	9	0.26	51
	1	5	Mean	0.72	3.32	46*	3.57	1388
			S.D.	0.04	0.43	8T	0.35	87
Relative	0	5	Mean	0.14	0.66	12	0.66	252
			S.D.	0.02	0.03	2	0.03	11
	1	5	Mean	0.15	0.68	9	0.74*	288
			S.D.	0.01	0.04	1	0.07T	34

*: $p<0.05$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 8-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	292	1.96	17.2	245	0.86	7.22
			S.D.	27	0.09	2.7	98	0.05	0.38
	1	5	Mean	238**	1.86	14.7	147	0.73**	8.63*
			S.D.	8AT	0.06	1.0	59	0.03T	1.04AT
Relative	0	5	Mean		0.68	6.0	85	0.29	2.48
			S.D.		0.08	1.0	39	0.02	0.14
	1	5	Mean		0.78*	6.2	62	0.31	3.64**
			S.D.		0.02AT	0.3	23	0.01	0.47AT

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test
AT: Aspin-Welch t-test

Table 8-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.49	1.89	70
			S.D.	0.05	0.14	8
	1	5	Mean	0.43	1.93	49**
			S.D.	0.05	0.17	5T
Relative	0	5	Mean	0.17	0.64	25
			S.D.	0.02	0.02	5
	1	5	Mean	0.18	0.81**	21
			S.D.	0.01	0.07AT	1

**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T: Student's t-test
AT: Aspin-Welch t-test

Table 9-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Gross pathological findings (Main group)

Organs / Findings	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
	Dose(mg/kg):	0	0.1	0.3	1	0	0.1	0.3	1
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
Epididymis									
Focus,white		1	1	0	1	-	-	-	-
Kidney									
Focus,depressed		1	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation,pelvic		0	0	1	0	1	0	0	0
Liver									
Large		0	0	0	2	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Focus,dark red		0	1	1	0	1	0	0	0
Stomach									
Focus,dark red		0	0	0	3	2	0	0	0
Thymus									
Small		0	0	0	0	0	1	0	0
Uterus									
Dilatation		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 9-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Gross pathological findings (Recovery group)

Organs	Sex:	M	M	F	F
	Dose(mg/kg):	0	1	0	1
Findings	Number:	5	5	5	5
Intestine,jejunum					
Diverticulum		1	0	0	0
Kidney					
Dilatation,pelvic		0	0	0	1

Table 10-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Histopathological findings (Main group)

Organs / Findings	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
	Dose(mg/kg):	0	0.1	0.3	1	0	0.1	0.3	1
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
Adrenal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow,femoral									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow,sternal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebellum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebrum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Epididymis									
Number examined		5	1	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	4	-	-	-	-
Granuloma,spermatic		1	1	0	1	-	-	-	-
minimal		0	1	0	1	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-
Heart									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	4	5	0	0	5
Cardiomyopathy		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Intestine,duodenum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine,jejunum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine,ileum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine,cecum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine,colon									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine,rectum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Kidney									
Number examined		5	0	1	5	5	0	0	5
Not remarkable		1	0	0	4	4	0	0	4
Dilatation,pelvic		0	0	1	0	1	0	0	0
minimal		0	0	1	0	0	0	0	0
moderate		0	0	0	0	1	0	0	0

- : Not applicable

Table 10-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Histopathological findings (Main group)

Organs / Findings	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
	Dose(mg/kg):	0	0.1	0.3	1	0	0.1	0.3	1
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
Kidney (continued)									
Regeneration,tubular		4	0	1	1	1	0	0	1
minimal		3	0	1	1	1	0	0	1
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Liver									
Number examined		7	12	12	7	12	12	12	12
Not remarkable		3	9	8	0	11	11	11	1
Vacuolation,hepatocytic,diffuse		0	0	0	3	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Necrosis,focal		0	0	0	2	0	0	0	2
minimal		0	0	0	2	0	0	0	2
Microgranuloma		4	3	1	2	1	1	0	2
minimal		4	3	1	2	1	1	0	2
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	0	3	7	0	0	1	11
minimal		0	0	2	0	0	0	1	8
mild		0	0	1	2	0	0	0	3
moderate		0	0	0	5	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		5	1	1	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	4	3	0	0	2
Hemorrhage,focal		0	1	1	0	1	0	0	0
minimal		0	1	1	0	1	0	0	0
Accumulation,foamy cell		1	0	0	1	1	0	0	3
minimal		1	0	0	1	1	0	0	3
Lymph node,mesenteric									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Lymph node,submandibular									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Parathyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Pituitary									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Sciatic nerve									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Seminal vesicle									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Spinal cord,thoracic									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Spleen									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		1	0	0	4	0	0	0	1
Hematopoiesis,extramedullary		4	0	0	1	5	0	0	4
minimal		4	0	0	1	5	0	0	4

- : Not applicable

Table 10-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Histopathological findings (Main group)

Organs / Findings	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
	Dose(mg/kg):	0	0.1	0.3	1	0	0.1	0.3	1
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
Stomach									
Number examined		7	12	12	7	6	0	0	5
Not remarkable		7	12	12	4	4	0	0	5
Erosion,glandular stomach		0	0	0	3	2	0	0	0
minimal		0	0	0	3	2	0	0	0
Testis									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		5	0	0	5	5	1	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Atrophy,lymphoid		0	0	0	0	0	1	0	0
mild		0	0	0	0	0	1	0	0
Thyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	3	3	0	0	4
Ectopic thymus		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Cyst,ultimobranchial		1	0	0	2	2	0	0	0
minimal		1	0	0	2	2	0	0	0
Urinary bladder									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	5	1	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	5
Dilatation,lumina		-	-	-	-	0	1	0	0
minimal		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 10-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Histopathological findings (Recovery group)

Organs	Sex:	M	M	F	F
	Dose(mg/kg):	0	1	0	1
Findings	Number:	5	5	5	5
Intestine,jejunum					
Number examined		1	0	0	0
Diverticulum		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Kidney					
Number examined		0	0	0	1
Dilatation,pelvic		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Liver					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		2	0	1	0
Vacuolation,hepatocytic,diffuse		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Cell infiltration,Glisson's sheath		0	0	0	2
mild		0	0	0	2
Microgranuloma		3	3	4	4
minimal		3	3	4	2
mild		0	0	0	2
Degeneration,hepatocytic,central		0	3	0	3
minimal		0	3	0	3
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	5	0	5
mild		0	3	0	2
moderate		0	2	0	3
Stomach					
Number examined		5	5	0	0
Not remarkable		5	5	0	0

Table 11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus						Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	Mean±S.D.	
0	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.1±0.3
0.1	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.0±0.0
0.3	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5	4.3±0.4
1	12	0	0	1	8	3	3.2±0.6	4.3±0.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Mating and fertility of animals

	Male				Female			
Dose mg/kg	No. of males	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	2.3±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.3±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)
0.1	12	2.0±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.0±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)
0.3	12	3.3±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.3±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1	12	2.0±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.0±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) X 100
b): (No. of males which inseminated females / No. of copulated males) X 100
c): (No. of pregnant animals / No. of copulated females) X 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % b)	No. of stillborn pups (%)c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
	Total	12	12	100.0		190	175		2	167	
0	Mean				22.0	15.8	14.6	92.0	(1.1)	13.9	98.9
	S.D.				0.3	1.9	2.0	5.5	(2.6)	2.2	2.6
	Total	11	11	100.0		187	172		5	159	
0.1	Mean				22.1	17.0	15.6	91.0	(2.7)	14.5	97.3
	S.D.				0.5	1.9	3.4	15.4	(5.3)	3.4	5.3
	Total	12	12	100.0		194	180		11	157	
0.3	Mean				22.1	16.2	15.0	92.8	(6.8)	13.1	93.2
	S.D.				0.5	1.9	1.9	6.0	(18.2)	3.1	18.2
	Total	12	12	100.0		194	184		4	162	
1	Mean				21.7	16.2	15.3	94.8	(2.1)	13.5	97.9
	S.D.				0.2	1.5	1.6	4.4	(4.1)	2.2	4.1

a): (No. of females which delivered live pups / No. of pregnant females) × 100
b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100
c): (No. of stillborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100
d): (No. of liveborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg	No. of dams		No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g) Male	Body weight(g) Female	External b) abnormalities(%)c)
		Total	85	82	0.51			0
0	12	Mean	7.1	6.8		6.7	6.4	(0.0)
		S.D.	2.1	2.1		0.3	0.4	(0.0)
		Total	75	84	0.47			0
0.1	11	Mean	6.8	7.6		6.7	6.3	(0.0)
		S.D.	2.5	2.6		0.6	0.6	(0.0)
		Total	86	71	0.55			0
0.3	12	Mean	7.2	5.9		6.4	6.1	(0.0)
		S.D.	2.1	1.8		0.5	0.6	(0.0)
		Total	85	77	0.52			0
1	12	Mean	7.1	6.4		5.8**	5.6**	(0.0)
		S.D.	1.6	2.6		0.3D	0.2D	(0.0)

a): No. of males / No. of liveborn pups
b): No. of liveborn pups with external abnormalities
c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100
**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 15 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Viability index of pups

Dose mg/kg		No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)
			Day 0	Day 4	
0	Total	12	167	164	
	Mean		13.9	13.7	98.5
	S.D.		2.2	1.9	2.8
0.1	Total	11	159	154	
	Mean		14.5	14.0	97.1
	S.D.		3.4	3.2	3.3
0.3	Total	12	157	153	
	Mean		13.1	12.8	97.7
	S.D.		3.1	3.1	5.9
1	Total	12	162	161	
	Mean		13.5	13.4	99.4
	S.D.		2.2	2.2	2.2

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) × 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Body weight of pups

Dose mg/kg		Male		Female	
		0	4	0	4a)
0	No.	12	12	12	12
	Mean	6.7	10.5	6.4	9.9
	S.D.	0.3	0.5	0.4	0.6
0.1	No.	11	11	11	11
	Mean	6.7	10.1	6.3	9.7
	S.D.	0.6	1.8	0.6	1.7
0.3	No.	12	12	12	12
	Mean	6.4	10.2	6.1	9.5
	S.D.	0.5	1.2	0.6	0.8
1	No.	12	12	12	12
	Mean	5.8**	8.5**	5.6**	8.3**
	S.D.	0.3D	0.7DT	0.2D	0.7DT

Unit: g
No.: No. of dams
a): Day after birth
**: $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test
DT: Dunnett-type rank test

Table 17 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoroundecanoic acid

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

Dose (mg/kg)	0	0.1	0.3	1
Male				
No. of pups examined	83	74	85	84
No. of pups with abnormal findings	0	0	1	0
Thymic remnant in neck	0	0	1	0
Female				
No. of pups examined	81	80	68	77
No. of pups with abnormal findings	0	0	1	2
Thymic remnant in neck	0	0	1	2