

R-967

最 終 報 告 書

試験表題：ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンのラットを用いた
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-967

試験期間：2009年11月20日～2011年5月31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	3
4. 要約	12
4.1 反復投与毒性	12
4.2 生殖発生毒性	12
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	15
6.2 投与液の調製及び保存方法	15
6.2.1 媒体（対照物質）の調製	15
6.2.2 被験液の調製	16
6.2.3 被験液の安定性	16
6.2.4 被験液の濃度及び均一性確認	16
6.3 試験動物	19
6.4 飼育条件	19
6.5 動物の識別	20

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	20
6.7	投与方法	20
6.8	投与量及び群構成	20
6.9	投与量の設定根拠	21
6.10	観察及び検査の方法	21
6.10.1	一般状態の観察	21
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	22
6.10.3	体重測定	23
6.10.4	摂餌量測定	23
6.10.5	膣垢検査	23
6.10.6	交配方法	23
6.10.7	分娩及び授乳観察	23
6.10.8	尿検査（摂水量測定を含む）	24
6.10.9	血液学検査	25
6.10.10	血液化学検査	26
6.10.11	病理学検査	27
6.11	統計解析	28
6.11.1	パラメータの算出	28
6.11.2	検定	28
7.	試験結果	30
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	30
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 2-1~2-258)	30
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	31
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	31
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 5-1~5-18）	31
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 6-1~6-8）	31
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 7-1~7-8）	32
7.8	器官重量（Table 8-1~8-9、Appendix 8-1~8-30）	32
7.9	剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 9-1~9-106）	32
7.10	病理組織学検査（Table 10-1~10-4、Appendix 9-1~9-106）	33
7.11	性周期（Table 11、Appendix 10-1~10-4）	33
7.12	交配成績（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	33
7.13	分娩成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	34
7.14	出生児の観察（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	34
7.15	出生児の生存率（Table 15、Appendix 14-1~14-4）	34
7.16	出生児の体重（Table 16、Appendix 15-1~15-4）	34

7.17	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	34
8.	考察	35
8.1	反復投与毒性	35
8.2	生殖発生毒性	35
9.	文献	37

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	手に持つての観察
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 8-1~8-9	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	出生児の外表観察
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-1,2-ジメチルシクロヘキサンの 0 (対照群 : 0.1v/v% Tween80 添加 0.5w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg/day 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 (41~45 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 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。

4.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査、血液化学検査、器官重量及び剖検では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学検査では、投与期間終了検査時に 1000 mg/kg 投与群の雄でヘモグロビン量及びヘマトクリット値に低値が認められた。

病理学検査では、組織学的に、軽微な小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄にみられた。

血液学検査及び病理組織学検査でみられた変化は、いずれも休薬により回復したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

4.2 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は認められなかった。

出生児では、外表観察、出生時及び生後 4 日の体重、生後 4 日剖検所見並びに生後 4 日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、本試験条件下において、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量は雄では 300 mg/kg/day、雌では 1000 mg/kg/day 以上、また無毒性量は、雌雄共に 1000 mg/kg/day 以上、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/day 以上と判断した。

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-1,2-ジメチルシクロヘキサン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

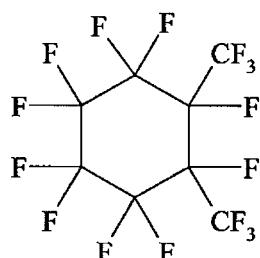
ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンは
もに購入した 以下の情報とと

名称 : ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン

英語名称 : Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

CAS 番号 : 306-98-9

構造式又は示性式 :



分子式 : C₆F₁₀(CF₃)₂

分子量 : 400.06

常温における性状 : 淡黄色透明液体

沸点 : 102°C

純度 : 97%

不純物 : 不明

入手量 : 1100 g (1100 g ; 1本)

保存方法 : 室温 (実測値: 15~23°C) 、遮光

保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室

取扱い上の注意 : 作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。

安定性 : 投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所にて、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。(添付資料2)。

残量の処理 : 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。動物試験及び分析終了後の残量は

すべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

名称	: 0.1v/v% Tween80 添加 0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液（略称：0.1% Tween80 添加 0.5%CMC-Na 溶液）
----	--

なお、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（試験番号：A-2019）において、0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 溶液中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、媒体については、0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 溶液を選択した。

1) 媒体構成物質 1

名称	: カルメロースナトリウム（以下 CMC-Na と記す。）
メーカー	: 丸石製薬株式会社
規格	: 日本薬局方
ロット番号	: 7627
保存方法	: 室温
保存場所	: 御殿場研究所 第2研究棟4階被験物質調製室

2) 媒体構成物質 2

名称	: 注射用水
メーカー	: 株式会社大塚製薬工場
規格	: 日本薬局方
ロット番号	: 9H96、9J78、9J93
保存方法	: 室温
保存場所	: 御殿場研究所 第2研究棟4階被験物質調製室

3) 媒体構成物質 3

名称	: Tween®80（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）
メーカー	: MP Biomedicals, Inc.
ロット番号	: 7398H
保存方法	: 室温
保存場所	: 御殿場研究所 第2研究棟4階被験物質調製室

6.2 投与液の調製及び保存方法

6.2.1 媒体（対照物質）の調製

CMC-Na を 0.5w/v%になるように注射用水に溶解後、調製量の 0.1v/v%に相当する Tween®80 を加え溶解し、0.1%Tween80-0.5 %CMC-Na 溶液とした。調製した媒体は、ガラス容器に入れ、冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：3~10°C）に保存し、

調製後 2 日以内に被験液の調製に使用した。また、被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に対照群投与液として、必要量の媒体を褐色ガラス瓶に分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

6.2.2 被験液の調製

ビーカーに少量の媒体を採取し、そこに濃度ごとに必要量の被験物質を正確に秤取した。スターラーで攪拌しながら媒体を少量ずつ添加し、被験物質を媒体に懸濁させた。懸濁液をメスシリンダーに移した後、更に媒体を加えて規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：2~6°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

6.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 5 及び 200 mg/mL 溶液（媒体：0.1 % Tween80 添加 0.5 % CMC-Na 溶液）は、褐色瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で 8 日間保存後、室温で 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（試験番号：A-2019、添付資料 3）。

6.2.4 被験液の濃度及び均一性確認

投与開始前と雄の投与 6 週の 2 回、各濃度の被験液について、株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で GC 法により濃度及び均一性確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は 99.0~108.7%、変動係数は 0.5~7.1% であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%、均一性：CV10.0%以下）であった（添付資料 4、5）。分析法の概略を以下に示す。

[測定対象標準物質]

製造者	:	Matrix Scientific
名称	:	ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン
ロット番号	:	S10J
保存方法	:	室温（実測値：17~23°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

[試薬]

アセトン

(試薬特級、和光純薬工業株式会社)

[使用機器]

GC システム (Agilent Technologies Inc.)

GC	HP6890N
インジェクタ	G2613A
オートサンプルトレイ	G2614A
データ処理ソフト	GC ChemStation G2070AJ

天秤

分析用上皿電子天秤 AE240 (Mettler-Toledo AG)

その他

スターラー TMS-6 (アズワン株式会社)

[標準原液及び標準溶液の調製]

ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンの 0.4999 g を秤量し、アセトンを加えて全量 50 mL として標準原液を用時調製した（調製濃度：10.0 mg/mL）。この 1 mL を正確に採取し、アセトンで希釈して全量 100 mL とした標準溶液を用時調製した（調製濃度：0.100 mg/mL）。

[測定実測試料の調製]

各測定試料をスターラーで攪拌しながら n=1 で採取した。採取した測定試料を以下の手順に従い、アセトンで希釈して測定実測試料を用時調製した。

測定試料 (mg/mL)	1 次希釀		2 次希釀		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
20	1	20	1	10	200
60	1	30	1	20	600
200	1	100	1	20	2000

[測定条件]

GC 条件

カラム	:	BPX5 (0.25 mm I.D. × 30 m、膜厚 0.25 μm、SGE)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフロー モード
He 流量	:	0.5 mL/min
注入モード	:	スプリット
スプリット比	:	10:1
注入口温度	:	280°C
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
 メークアップガス : N2
 メークアップモード : コンスタントマークアップ流量モード
 メークアップ流量 : 30 mL/min
 オーブン温度 : 40°C (10 分保持)
 注入量 : 1 μL
 注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液 (システム適合性用)
2	3	標準溶液 (定量用)
3	1	測定実測試料 (20 mg/mL-上層)
4	1	測定実測試料 (20 mg/mL-中層)
5	1	測定実測試料 (20 mg/mL-下層)
6	1	測定実測試料 (60 mg/mL-上層)
7	1	測定実測試料 (60 mg/mL-中層)
8	1	測定実測試料 (60 mg/mL-下層)
9	1	測定実測試料 (200 mg/mL-上層)
10	1	測定実測試料 (200 mg/mL-中層)
11	1	測定実測試料 (200 mg/mL-下層)

[システム適合性]

測定開始時に標準溶液を 3 回連続注入し、ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。評価基準は保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が 5% 以下とした。その結果、ピーク面積の相対標準偏差は 1.4% 以下、保持時間の相対標準偏差は 0.1% 以下であり、すべて判定基準を満たす結果であったことから、本測定の信頼性は保証された。

[測定試料中ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン濃度の算出]

標準溶液を GC へ 3 回注入してペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンのピーク面積の平均値 (Q_s) 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-1,2-ジメチルシクロヘキサンのピーク面積 (Q_t) を求め、以下の式により測定試料中のペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン濃度を求め、その平均値及び標準偏差を算出した。また、その平均値及び標準偏差を用いて表示値に対する割合 (%) 及び変動係数 (%) を算出した。

$$\text{測定試料中ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F$$

Q_t : 測定実測試料のペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンのピーク面積

Q_s : 標準溶液のペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンの平均ピーク面積

A : 標準溶液中のペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサン濃度 (mg/mL)

F : 希釈率

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、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 20 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1 回/日）、体重測定（馴化 1、3、8、15 及び 20 日の 5 回）、詳細な一般状態の観察（雄：馴化 7 日、雌：馴化 9 日、各 1 回）及び性周期観察（馴化 4 から 17 日の 14 日間）を実施し、それらの結果を基に、性周期異常の雌 2 例（耳標番号：546 及び 554）を除き、一般状態、詳細な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。なお、性周期については、腫瘍像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。投与開始時の体重範囲は雄で 364~442 g (平均体重: 397 g)、雌は 226~268 g (平均体重: 244 g) であった。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重~群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。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 匹と性周期異常の雌 2 匹は投与開始日に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。残りの雌 13 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つたため、交配終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

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 23±3°C (実測値: 21~28°C)、相対湿度 50±20% (実測値: 33~47%)、換気回数 1 時間当たり 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: 905 号室）でブラケット式金属製網ケージ (W254×D350×H170 mm: リードエンジニアリング株式会社) に個別に、交配中は雌雄各 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: 日本クリア株式会社) に 1 腹単位で収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号: 090714、091014、091112）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水: 自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料中の混入物質等に関しては、使用した全ロットについて、Eurofins

Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice 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（雄：426~487、雌：488~560）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。飼育ケージに投与量（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 41~45 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。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回（7 回/週）とした。

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投与液を 1 日 1 回、08:38~11:32 の間に強制経口投与した（ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了後の 13:37~14:39 に投与した）。対照群には媒体（0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na 溶液）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1 mL、小数点以下第二位を四捨五入）は最新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 100、300 及び 1000 mg/kg/day の 3 用量とし、媒体を投与する対照群を加え 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、最終投与終了日以後は回復群に移行した。群構成を Text table 1. に示した。

Text table 1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg/day)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	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	5	雄 雌	12 12	1001~1012 1101~1112	5 ^{注)} 5	1008~1012 1113~1117
低用量群	100	20	5	雄 雌	12 12	2001~2012 2101~2112	— —	— —
中用量群	300	60	5	雄 雌	12 12	3001~3012 3101~3112	— —	— —
高用量群	1000	200	5	雄 雌	12 12	4001~4012 4101~4112	5 ^{注)} 5	4008~4012 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-1,2-ジメチルシクロヘキサンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）」¹⁾の結果（添付資料 6）を参考に設定した。すなわち、1000 mg/kg 投与群においても、死亡動物はみられず、また、血液学検査において 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球血色素量の軽度な低値がみられたことを除き、いずれの群においても一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液化学検査及び剖検所見に被験物質投与の影響は認められなかった。したがって、本試験では毒性試験法ガイドラインにおける投与限度量である 1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 で除して 300 及び 100 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

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 1 日
投与 1 日から 7 日	: 投与 1 週
回復開始日（投与期間終了の翌日）	: 回復 1 日
回復 1 日から 7 日	: 回復 1 週
交尾成立日	: 妊娠 0 日
分娩終了日	: 授乳 0 日
出生日	: 生後 0 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、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、投与開始翌日以降の動物を手に持てての定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。

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全個体について行った。投与開始前（馴化期間中）に1回、また、主群の雄は投与期間中毎週1回、雌で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（交尾雌動物は妊娠1、7、14及び20日、分娩動物は授乳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、握力測定及び自発運動量の測定は、対照群及び高用量群の雄では群内番号8~12番の5匹、その他の主群及び回復群では動物番号が若い順（但し、主群雌は分娩順^{注1)}）の5匹について行った。投与期間中は、主群の雌で授乳4日（投与41~44日）に、その他は投与期間終了週（投与6週、投与37日）に、回復期間中は、対照群及び高用量群の雌雄で回復期間終了週（回復2週、雌雄ともに回復9日）に行った。

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の観察・検査結果について、実数データ以外はスコア化した評点法を用いて記録した。

注1：主群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	各群の分娩順の5例
対照群	1101、1102、1105、1107、1109
低用量群	2103、2104、2105、2110、2111
中用量群	3103、3104、3106、3108、3111
高用量群	4101、4102、4103、4105、4108

1) 詳細な一般状態の観察

- ケージ内観察
姿勢、痙攣、異常行動
- 手に持つての観察
ケージからの取り出し易さ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球突出、眼瞼閉鎖状態、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、異常呼吸）、ハンドリングに対する反応、ハンドリング時の発声
- オープンフィールド内観察
覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）

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-RX-5（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。測定時間は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

6.10.3 体重測定

主群の雄は投与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1、4、8、11、14日及び剖検日に、主群の雌は投与1、4、8、11、15日(未交尾動物は交配期間中の投与18日)、妊娠0、4、7、11、14、17及び20日、授乳0及び4日並びに剖検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(13:29~16:51)を除き、08:16~10:41の間に体重測定を行った。剖検日には相対器官重量算出に備えて、前日から約16時間絶食させた後の体重を07:40~08:49の間に測定した。

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1、4、8、11及び14日に、主群の雌は投与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、前日の給餌量との差から1匹当たりの1日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は08:17~11:30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、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、主群の同じ投与群の雌雄を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交尾成立とみなした。交配開始日を0日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長4日間とした。

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(授乳0日の測定及び観察)は、妊娠21及び22日の午前・午後、1日2回行い、妊娠期間を1日単位で算出した。分娩が17時までに終了していた場合、その日を授乳0日とした。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後、授乳4日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

2) 出生児の観察

出生日（生後 0 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、母動物に哺育させた。出生児の生死の観察を生後 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開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、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、胸腔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 39~40 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復 11~12 日）に雄の各群 5 例（対照群及び高用量群の群内番号 8~12 番の 5 四、その他の群は動物番号が若い順の 5 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。検査項目を Text table 2. に示した。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った。尿量は 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 1 日量を算出した。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。

Text table 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

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）
尿量（20 時間量）	メスシリンド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 オートアンドスタート OM-6030 (アークレイ株式会社)	

6.10.9 血液学検査

全例を最終投与翌日及び回復期間終了日の前日から一夜（16~20 時間）絶食させ、そのうち各群雌雄各 5 匹（動物番号が若い順、但し、主群雌は分娩順の 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）に血液約 1 mL を採取した。得られた血液について、次の Text table 3.-1) に記載した項目及び方法により検査した。また、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（0.9 mL）を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）し、得られた血漿について Text table 3.-2) に記載の項目及び方法により検査した。なお、採血した全例について、May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。

注 1：主群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	各群の分娩順の 5 例
対照群	1101、1102、1105、1107、1109
低用量群	2103、2104、2105、2110、2111
中用量群	3103、3104、3106、3108、3111
高用量群	4101、4102、4103、4105、4108

Text table 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
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 /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアシメン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 /μL
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 /μL
白血球百分率 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色による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)}	%
白血球各細胞の絶対数 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色による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 /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
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(Fibrinogen)	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 Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注) : 好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、単球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

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約 4 mL を凝固促進剤入り試験管（ベノジエクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採り、遠心分離（3,000 rpm、1,670×g、10 分間）し、得られた血清について Text table 4.-1) に記載の項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液約 2 mL を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）して得られた血漿について Text table 4.-2) に記載の項目及び方法により検査した。

Text table 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
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(T.cho)	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド(TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質(PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン(T.bilirubin)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース(Glucose)	グルコースデヒドログナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素(BUN)	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン(Creatinine)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム(Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム(K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素(Cl)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム(Ca)	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン(P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質(TP)	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン(Albumin)	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
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-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{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

最終投与翌日及び回復期間終了日にすべての生存動物、授乳 4 日に全哺育児が死亡した母体（動物番号：4111）について、血液学検査及び血液化学検査のために採血した動物（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、授乳 5 日の剖検時には雌動物（母動物）の黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体と、血液学検査及び血液化学検査の採血を行った各群雌雄各 5 匹について、以下に示す器官の重量を測定した。それら器官重量（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、精巣及び精巣上体と*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。ただし、授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については、器官重量測定は行わなかった。

脳、甲状腺*（上皮小体を含む）、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*

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% ホルマリン液に置換し保存した）。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）染色を行った。鏡検は、まず主群の対照群及び高用量群で血液学及び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行った。ただし、両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓及び大腿骨（骨髄を含む）は片側、精巣、卵巣、精巣上体及び精嚢は両側並びに子宮は両角部を鏡検した。その結果、雄の高用量群で被験物質投与による変化が疑われた肝臓に関し、中及び低用量群並びに回復群含め雄全例について鏡検した。なお、精巣については H・E 染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS・ヘマトキシリン染色標本の作製及び精子形成サイクル（ステージⅦ又はⅧ）の観察は行わなかつた。

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、頸下リンパ節、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、前立腺、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（耳標を装着した耳介）

6.11 統計解析

6.11.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、受胎率、授精率、出産率及び出生児の性比を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、出生率、外表異常率及び生後4日生存率を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率}(\%) = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率}(\%) = (\text{妊娠した雌の数}/\text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{授精率}(\%) = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{妊娠期間(日)} = \text{妊娠0日から分娩した日までの日数}$$

$$\text{出産率}(\%) = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率}(\%) = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率}(\%) = (\text{死産児数}/\text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{出生率}(\%) = (\text{出生児数}/\text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率}(\%) = (\text{外表異常児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

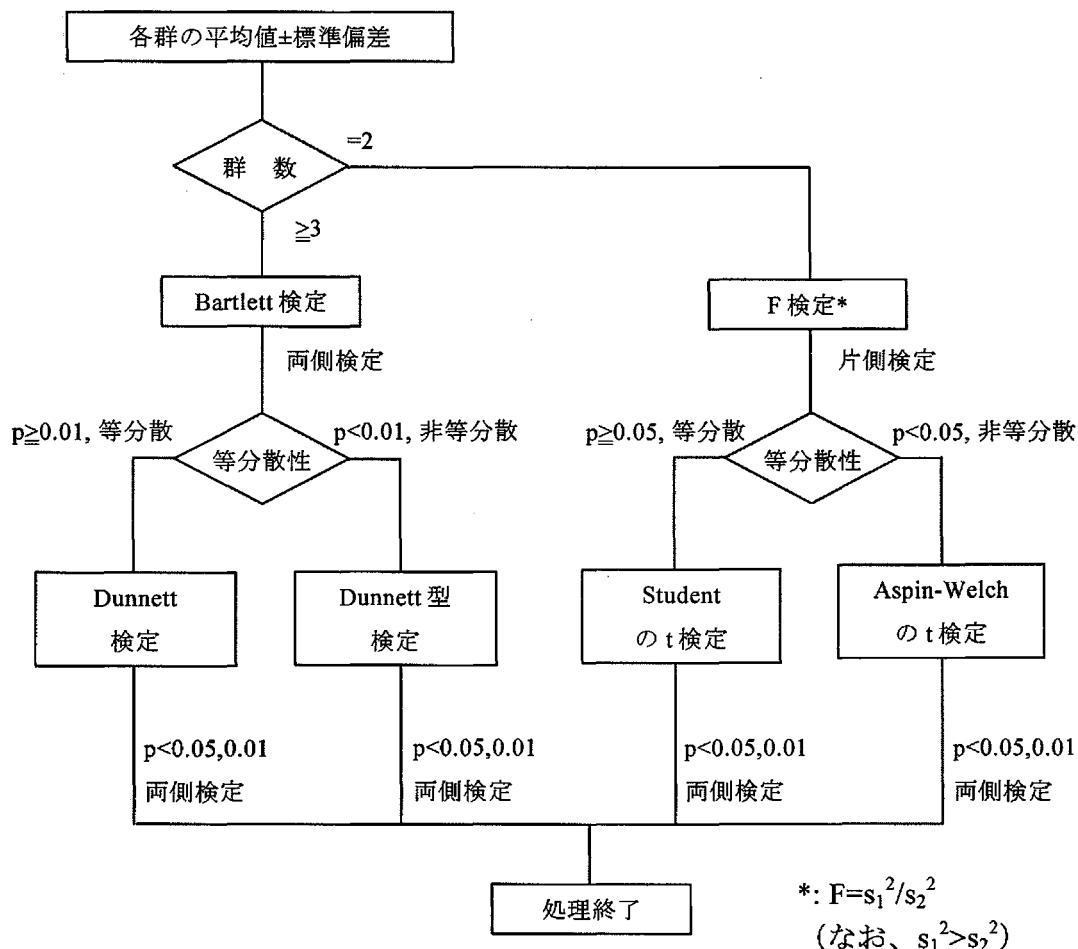
$$\text{性比} = \text{雄数}/(\text{雄数} + \text{雌数})$$

$$\text{生後4日生存率}(\%) = (\text{生後4日生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

6.11.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び回復群雌：投与1~42日及び回復1~14日、主群雌：投与1~15日、妊娠0~20日及び授乳0~4日、出生児：生後0~4日）、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、生存児数、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、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2)、3)、4)}。



着床率、死産児率、出生率、外表異常率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Dunnett 型検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った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、痛覚反応、瞳孔反射及び空中正向反射は、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、雌生存児数及び正常反射のみられた動物数より算出し、Yeates の連続修正による χ^2 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った。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（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

7. 試験結果

7.1 一般状態 (Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22)

主群及び回復群のいずれの動物にも投与期間及び回復期間を通じて異常はみられなかつた。なお、1000 mg/kg 投与群の1例（動物番号：4111）において、授乳2及び3日に哺育行動の低下がみられたが、給水瓶不良に起因した哺育児の事故死に伴う変化と考えられ、被験物質投与との関連性はないと判断した。

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 2-1~2-258)

1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-23、Appendix 2-1~2-72)

主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかつた。

2) 手に持つての観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 2-73~2-144)

主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中において、軽度にケージから取り出しにくい動物、ハンドリング時取り扱いにくい動物又は発声する動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかつた。

3) オープンフィールド内観察 (Table 2-47~2-69、Appendix 2-145~2-216)

雄の1000 mg/kg 投与群で、回復2週の立ち上がり回数に対照群と比べ有意な高値が認められたが、投与期間中には同様の変化はみられず、回復1週よりも低値であることから、偶発的変化と判断した。ほとんど動かず歩行の評価ができない、あるいは少量又は中程度の量を排尿した動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかつた。その他の検査項目では主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかつた。また、排糞の個数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

4) 機能検査 (Table 2-70~2-74、Appendix 2-217~2-230)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時並びに回復群の雌雄の回復期間終了時は、いずれの動物にも異常はみられなかつた。また、着地開脚幅にも対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、空中正向反射にも異常はみられなかつた。

5) 握力測定 (Table 2-75~2-79、Appendix 2-231~2-244)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時並びに回復群の雌雄の回復期間終了時には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-80~2-84、Appendix 2-245~2-258)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時並びに回復群の雌雄の回復期間終了時

には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.3 体重 (Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22)

1) 投与期間

主群の雌雄及び回復群の雌のいずれも、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 回復期間

回復群の雌雄とも、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.4 摂餌量 (Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22)

1) 投与期間

主群の雌雄及び回復群の雌のいずれも、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雄で回復 8 日の摂餌量に対照群と比べ有意な低値が認められたが一時的な変化であり、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。

1000 mg/kg 投与群の雌の各測定時点の摂餌量には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

7.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-8、Appendix 5-1~5-18)

1) 投与期間終了時検査

定性項目については、いずれの動物に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被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

定性項目については、いずれの動物に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被験物質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 6-1~6-8)

1) 投与期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄でヘモグロビン量及びヘマトクリット値に対照群と比べ有意な低値が認められた。

100 及び 300 mg/kg 投与群の雌雄並びに 1000 mg/kg 投与群の雌では、いずれの検査

項目においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で対照群と比べ赤血球数に有意な低値、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量に有意な高値並びにプロトロンビン時間に有意な延長、好酸球数に有意な低値が認められたが、いずれも投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、投与期間終了時検査の対照群と同程度の値であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

1000 mg/kg 投与群の雌の各項目には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

7.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-8, Appendix 7-1~7-8)

1) 投与期間終了時検査

主群の雌雄の各項目には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で ALT 及び TG に対照群と比べ有意な低値が認められたが、いずれも投与期間終了時検査にはみられない軽微な変化であり、投与期間終了時検査の対照群と同程度の値であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

1000 mg/kg 投与群の雌の各項目には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

7.8 器官重量 (Table 8-1~8-9, Appendix 8-1~8-30)

1) 投与期間終了時検査

300 mg/kg 投与群の雄で心臓の絶対重量に対照群と比べ有意な高値、100 mg/kg 投与群の雄で精巣の絶対重量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、いずれも用量に関連しない変化であった。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で腎臓、雌で胸腺の相対重量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽微な相対重量のみの変化であり、投与期間終了時検査に異常がみられないことから生理学的変動内の変化と判断した。

7.9 剖検所見 (Table 9-1, 9-2, Appendix 9-1~9-106)

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化は、いずれの被験物質投与群にもみられなかった。なお、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた脾臓の大型化は組織学検査により中等度の髓外造血によることが示され、これは分娩後の動物に時折みられる範囲に留まるものであり、対照群にも同様な組織学的变化が同程度にみられていることから、

被験物質投与の影響は否定した。

その他、回腸に憩室が対照群の雌の2/12例に、腎臓に囊胞が100及び300 mg/kg 投与群の雄の各1/12例に、腎盂拡張が対照群の雌の1/12例に、肝臓に横隔膜ヘルニア結節が対照群の雄の1/7例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が100 mg/kg 投与群の雄の1/12例、対照群、100、300及び1000 mg/kg 投与群の雌の各2/12、3/12、3/12及び2/12例にみられたが、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。

2) 回復期間終了時検査

回腸に憩室が1000 mg/kg 投与群の雄1/5例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が対照群の雌の1/5例にみられたが、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。

7.10 病理組織学検査 (Table 10-1~10-4, Appendix 9-1~9-106)

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が1000 mg/kg 群の雄の肝臓にみられた。

肝臓 : 軽微な小葉中心性肝細胞肥大が1000 mg/kg 投与群の雄にみられた。

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg/day:	Male				Female			
		Main				Main			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
Liver									
Number examined		7	12	12	7	5	0	0	5
Hypertrophy, hepatocytic, central ^{a)}		0	0	0	2	0	0	0	0
Minimal		0	0	0	2	0	0	0	0

a) : 主に小葉中心帯の肝細胞がやや好酸性を増し、増大。変化が小葉中心帯に限局し、実質全域ではなく、個々の細胞増大自体も僅かのため、単一グレードで軽微として評価した。

以上その他に、いくつかの器官・組織に種々の変化がみられたが、この系統の動物に背景的にみられる変化と質的及び頻度的な差はなく、その病理組織学的性状及び発現状況から、偶発的変化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

投与終了時にみられた肝臓の変化は、回復群では消失し、可逆性変化であった。

Table 及び Appendix に示すその他の所見は、出現状況及び病理組織学的性状から偶発的変化と考えられた。

7.11 性周期 (Table 11, Appendix 10-1~10-4)

性周期異常の動物はみられず、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.12 交配成績 (Table 12, Appendix 11-1~11-4)

交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群

との間に有意な差は認められなかった。

7.13 分娩成績 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21 又は 22 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、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被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群で黄体数に対照群と比べ有意な高値が認められたが、着床率に異常はみられないことから偶発的変化と判断した。

7.14 出生児の観察 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

性比及び出生時体重には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、外表異常を有する出生児もみられなかった。

7.15 出生児の生存率 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

1000 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号 4111）の出生児全 14 例が、給水瓶不良に伴う水漏れにより死亡したことを除けば、授乳期間中の死亡児は対照群で 2 例、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群で 2、3 及び 2 例であった。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。なお、前述の 1 例を除く 1000 mg/kg 投与群の生後 4 日生存率は 100 % であった。

7.16 出生児の体重 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意な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 16-1~16-4)

いずれの投与群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-1,2-ジメチルシクロヘキサンの 0 (対照群 : 0.1v/v% Tween80 添加 0.5w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg/day 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 (41~45 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 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。

8.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査、血液化学検査、器官重量及び剖検では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学検査では、投与期間終了検査時に 1000 mg/kg 投与群の雄でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値が認められたが、軽微な変化であり、赤血球数、平均赤血球容積、血色素量及び血色素濃度に対照群との差ではなく、肝臓及び脾臓組織に貧血を示唆する変化は認められないことから、被験物質投与の影響と考えられるものの毒性学的意義はないと判断した。

病理学検査では、組織学的に、軽微な小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄にみられた。本変化の発生機序は不明であるが、肥大した肝細胞の形態は、細胞サイズの僅かな増大を除けば、正常肝細胞と大差はなく、また他に肝細胞障害を示唆する形態的変化もないことから、同一週齢のラットにみられる生理的変動内の変化あるいは生体外異物の大量投与に関連した生理的反応である可能性が高いものと推察された。いずれにしても、肝重量にも影響を及ぼさない軽微な変化であり、血液化学検査に肝障害を示唆する異常がないことを考慮すると、その毒性学的意義は無いものと推察された。

血液学検査及び病理組織学検査でみられた変化は、いずれも 14 日間の休薬により回復したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

8.2 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、1000 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判断した。

出生児では、外表観察、出生時及び生後 4 日の体重並びに生後 4 日の生存率及び剖

検所見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、本試験条件下でペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンを反復経口投与することにより、1000 mg/kg 投与群の雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量は雄では 300 mg/kg/day、雌では 1000 mg/kg/day 以上、また無毒性量は雌雄共に 1000 mg/kg/day 以上、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/day 以上と判断した。

9. 文献

- 1) ペルフルオロ-1,2-ジメチルシクロヘキサンのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R074、2009年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 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.

R-967

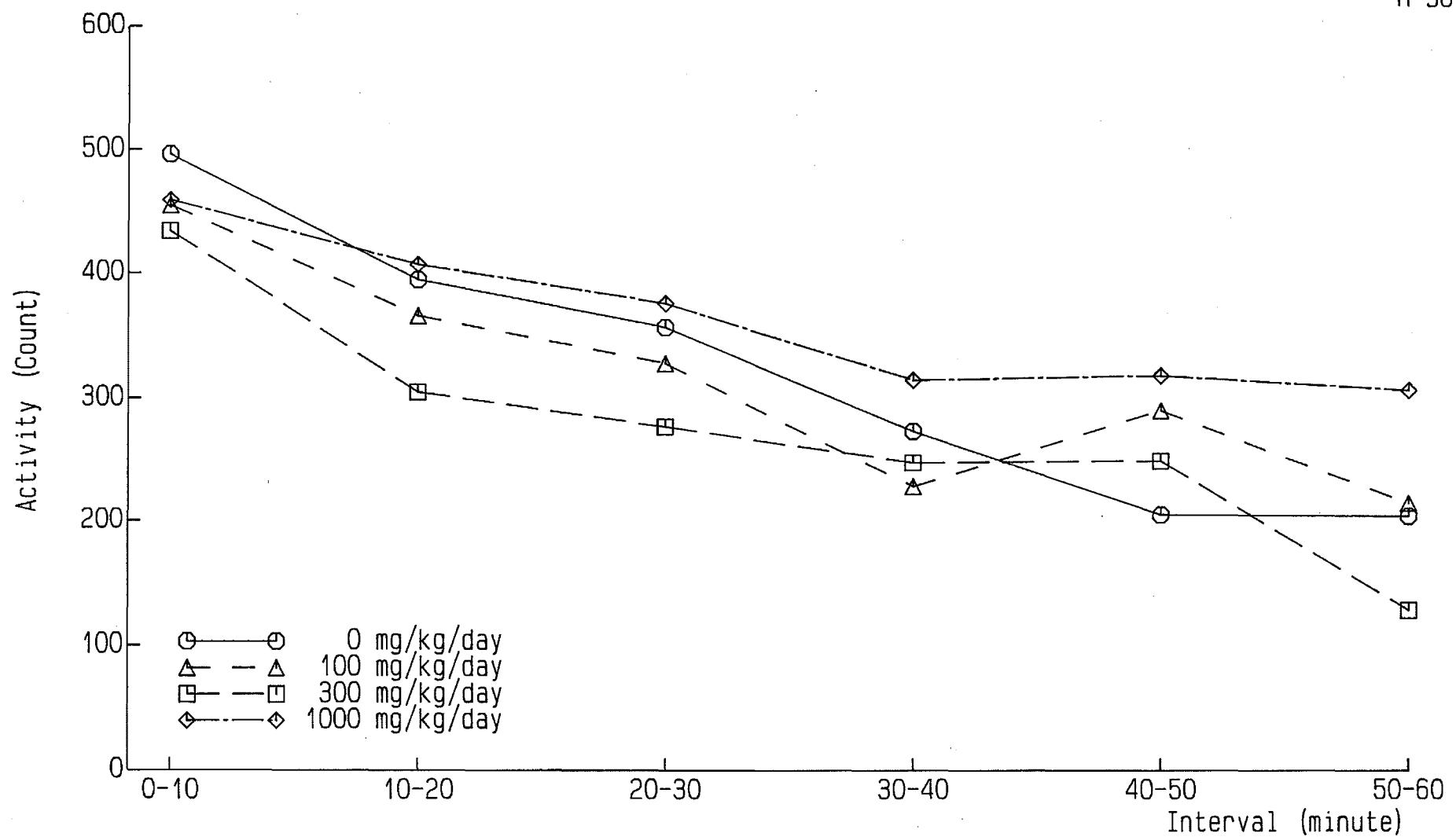


Fig. 1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

R-967

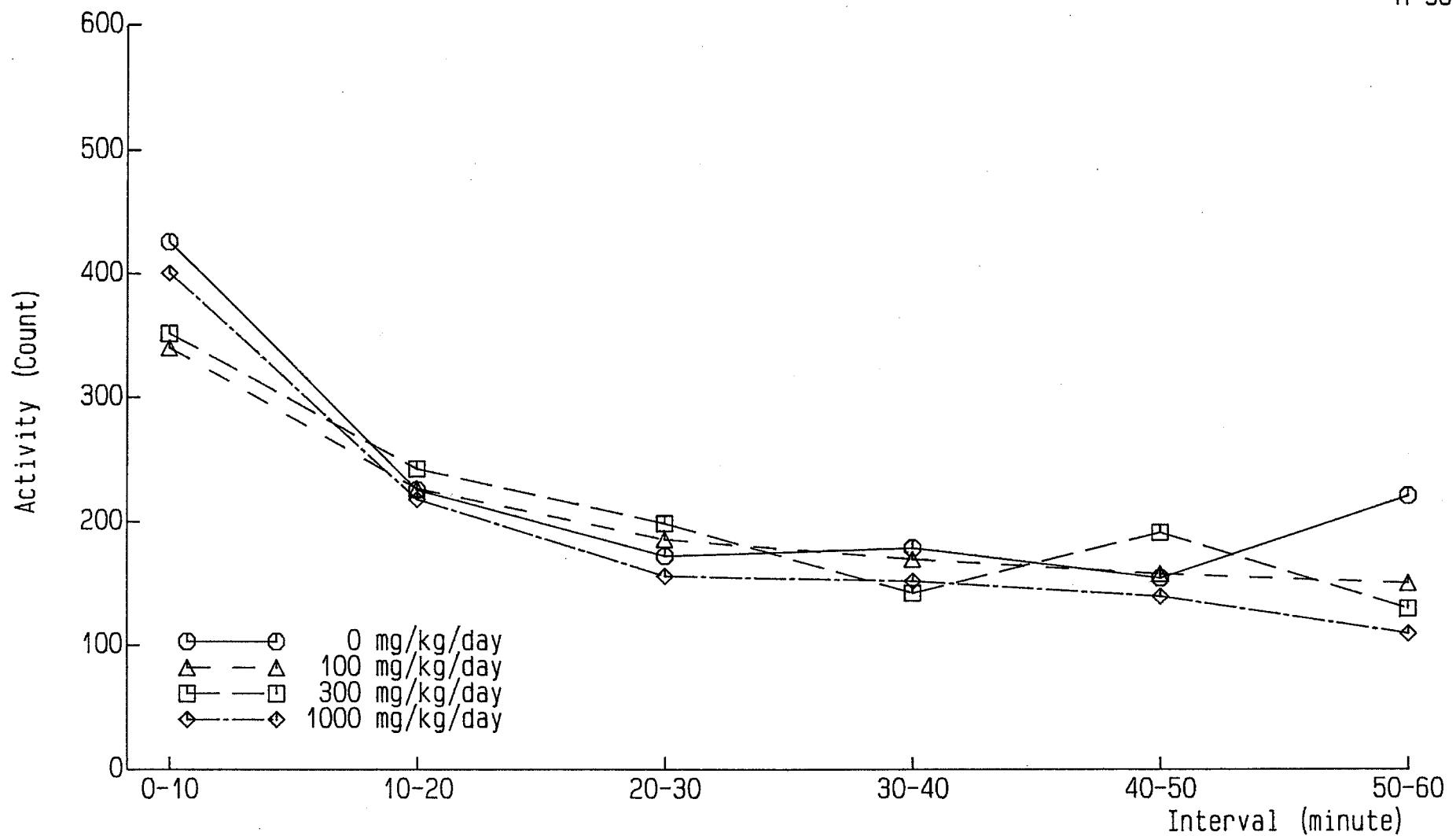


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

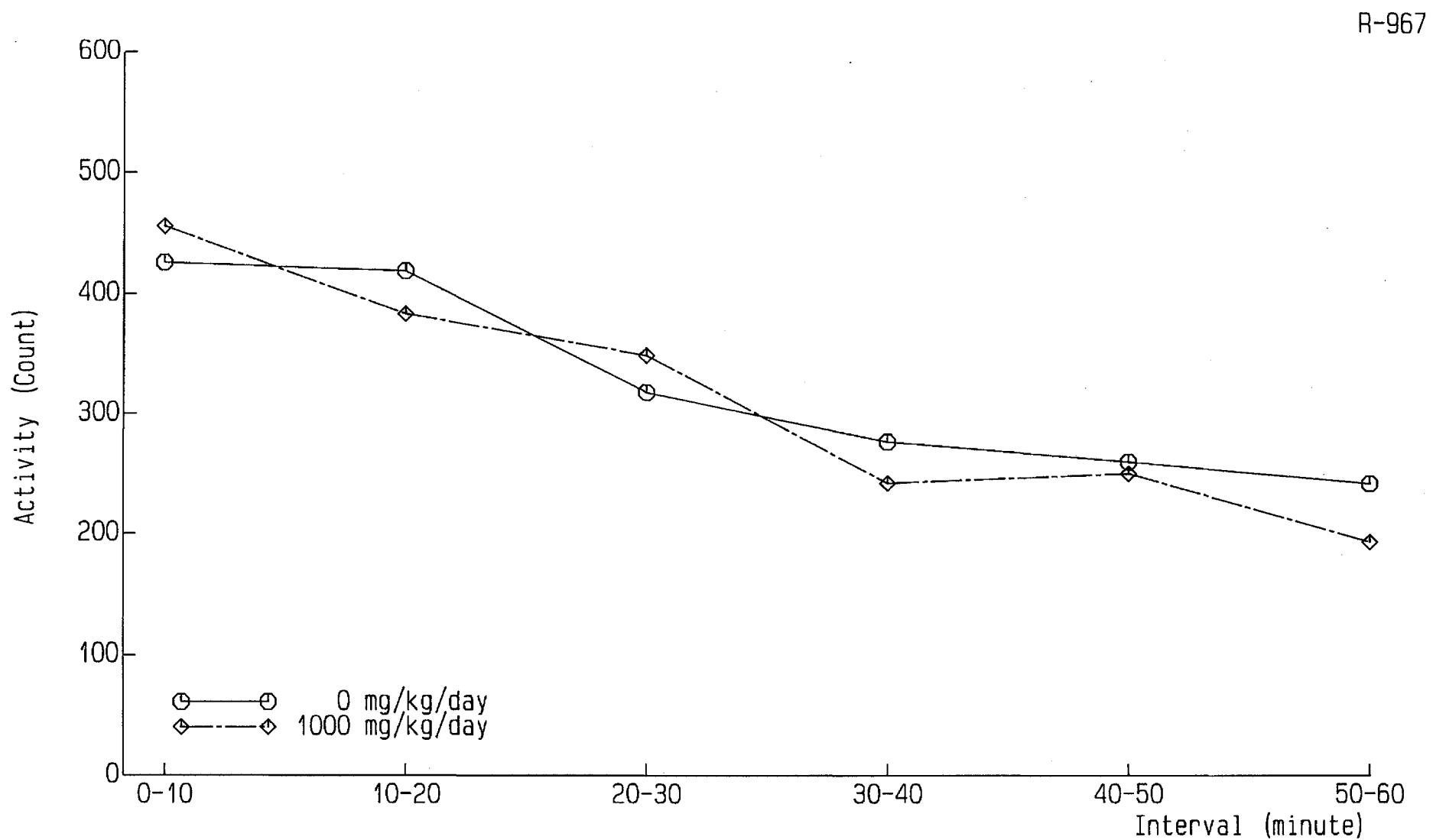


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

R-967

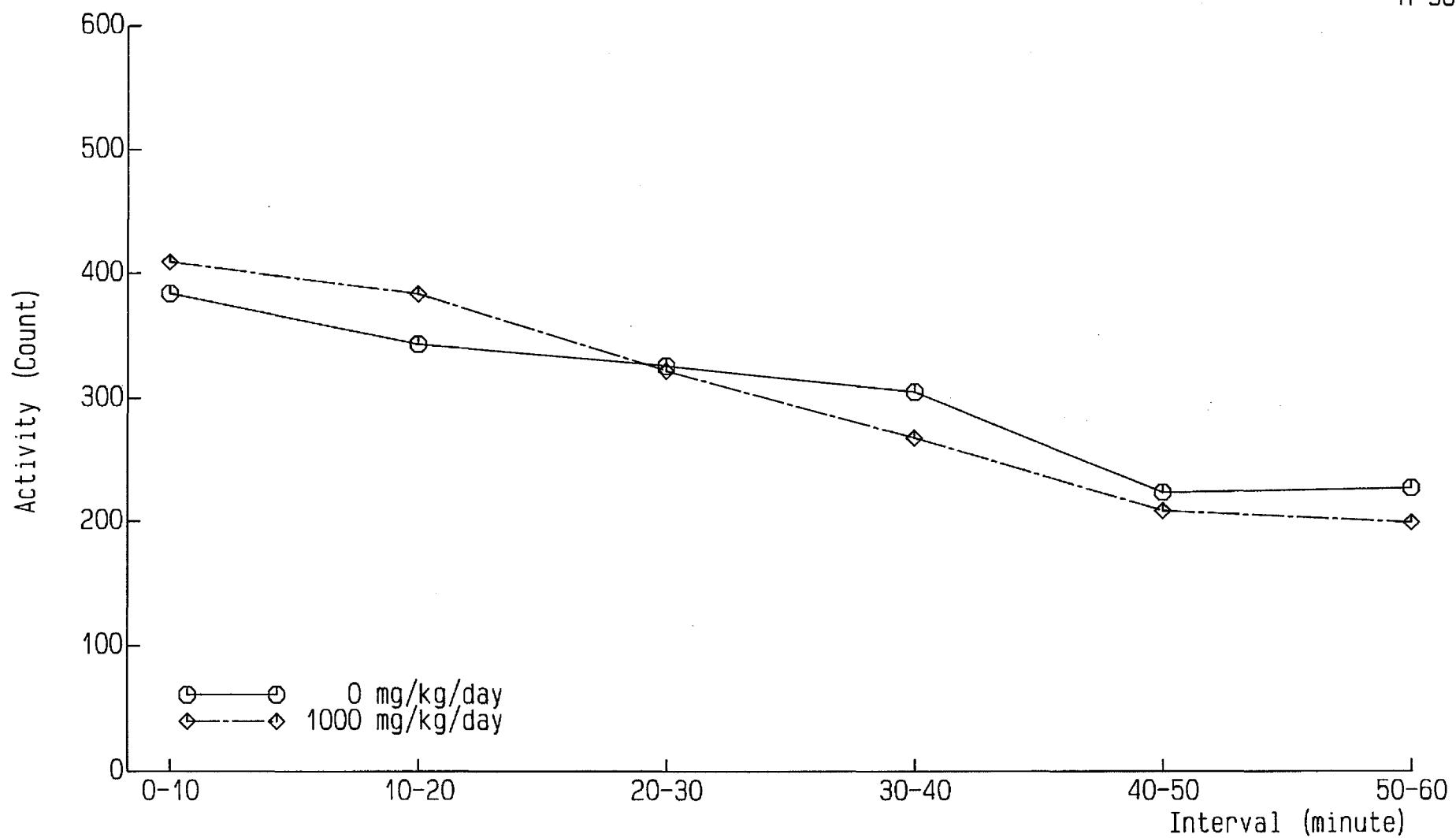


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

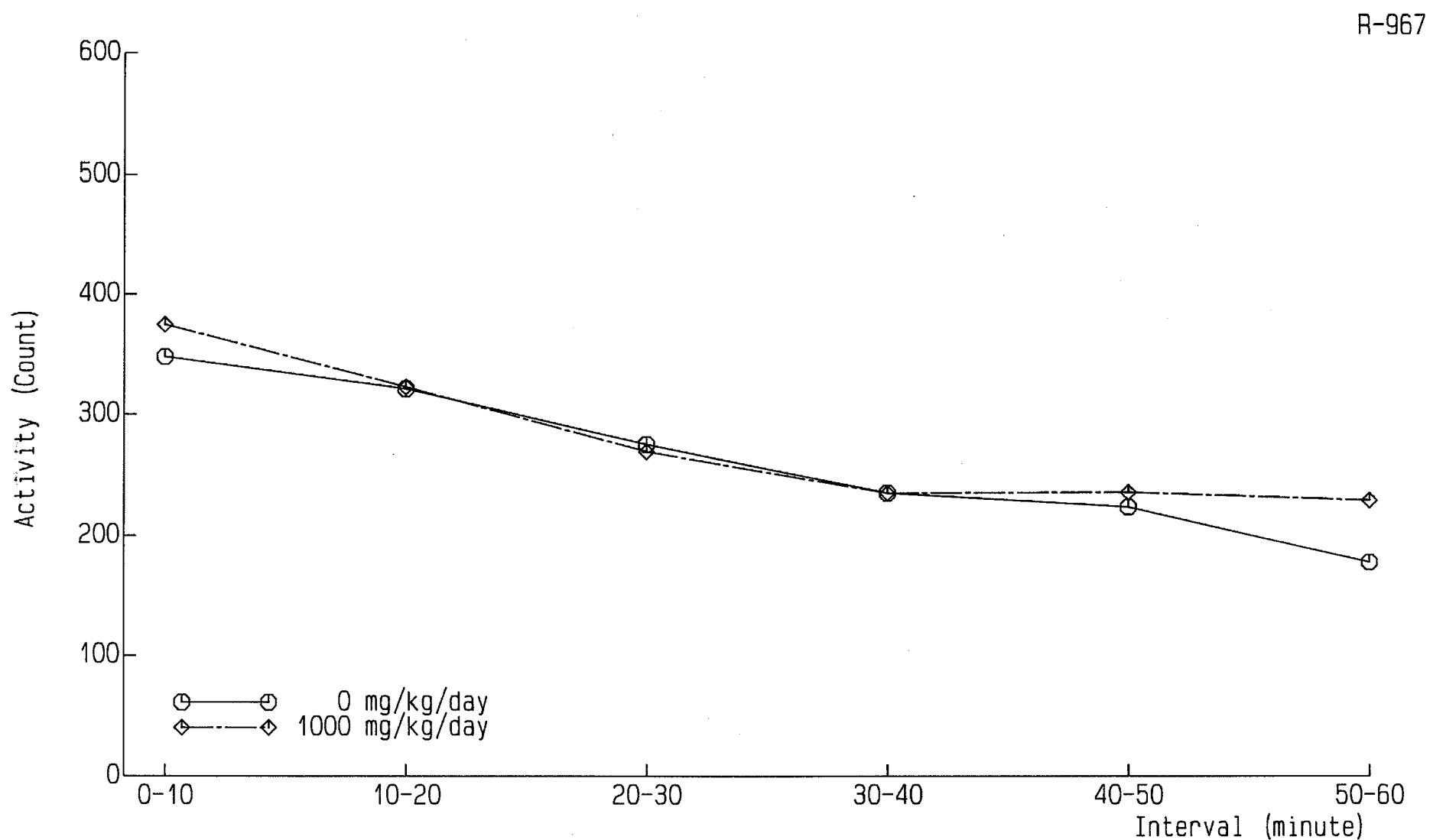


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

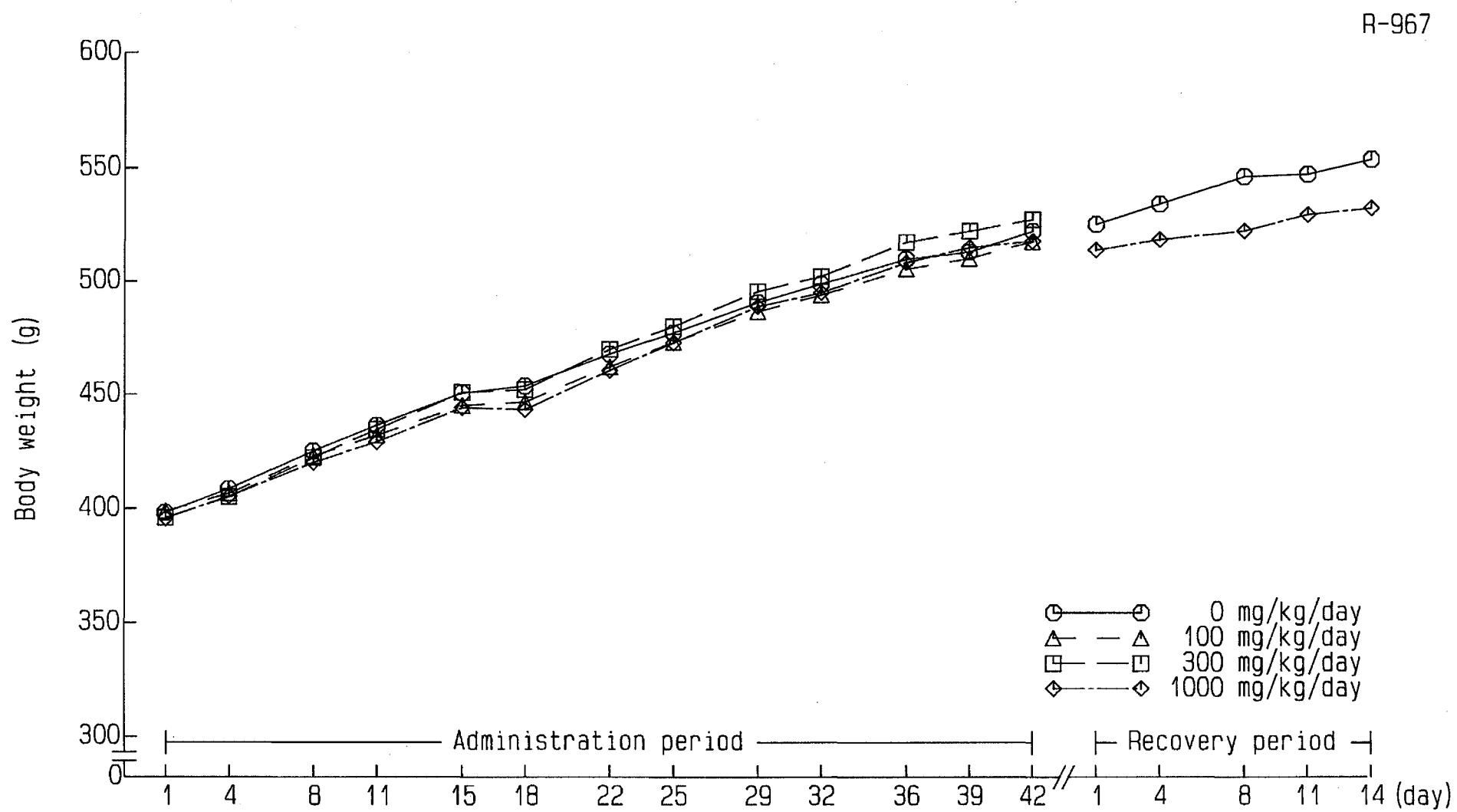


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Body weight changes of male rats

R-967

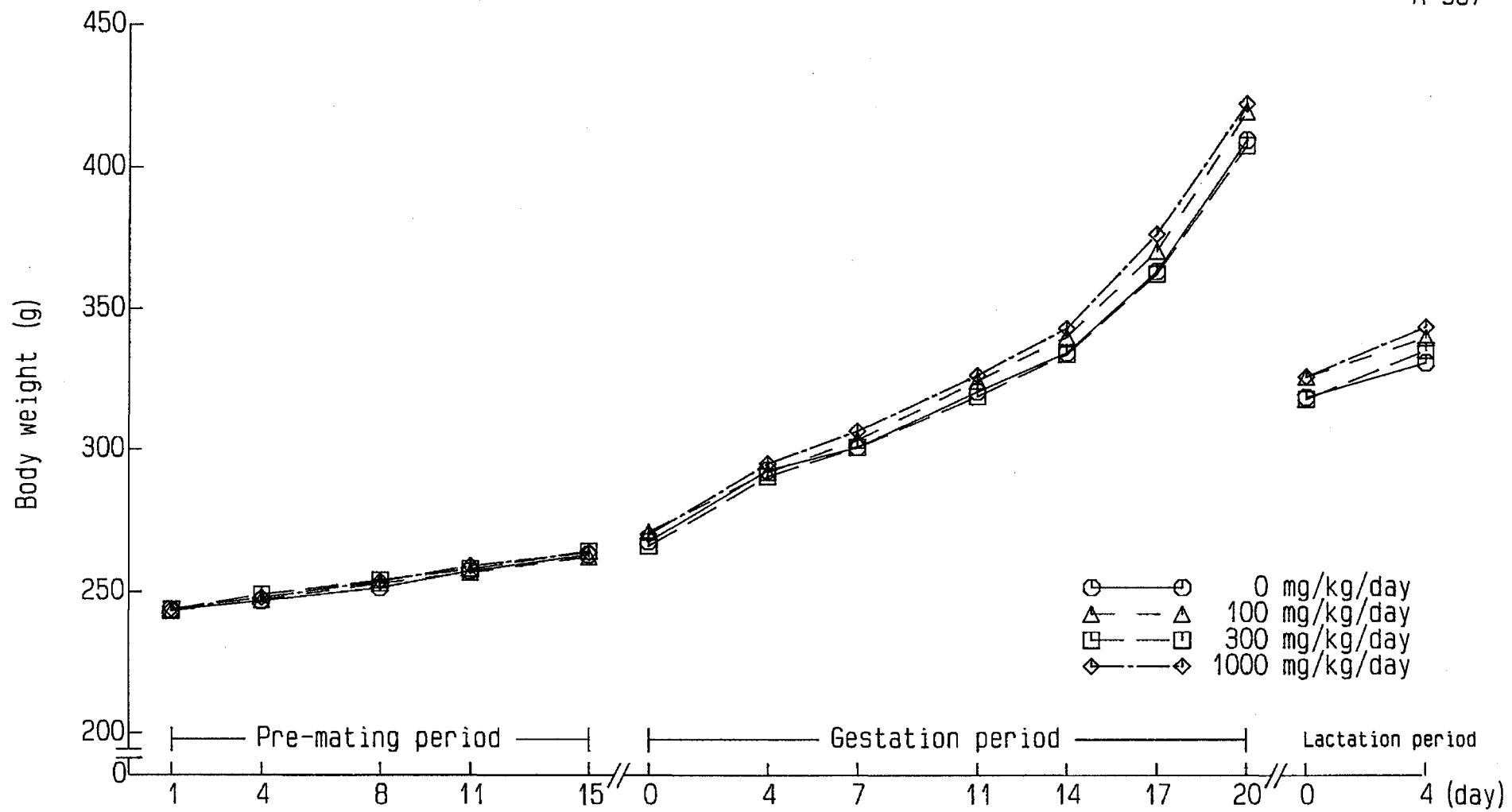


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Body weight changes of female rats (Main group)

R-967

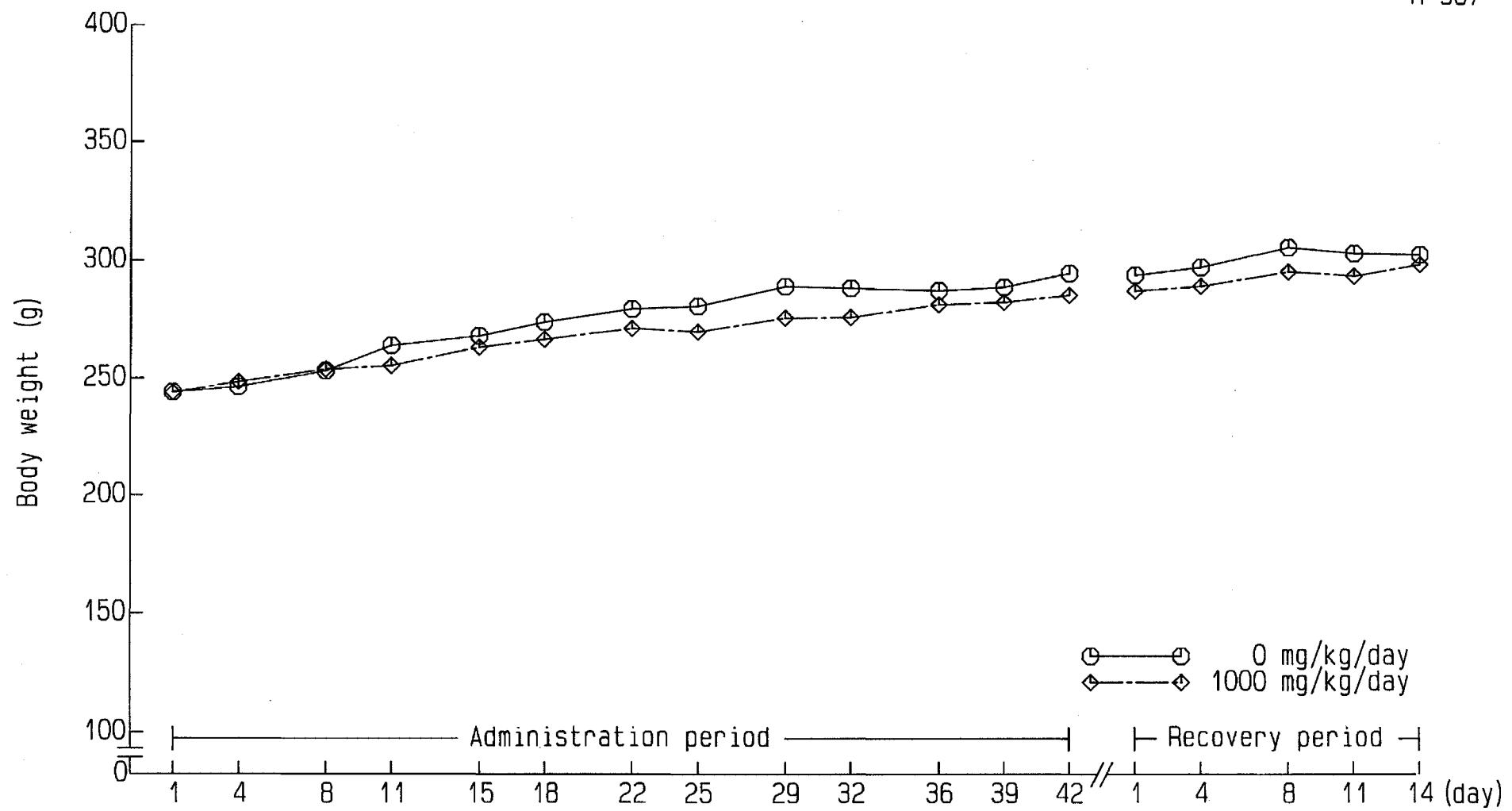


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Body weight changes of female rats (Recovery group)

R-967

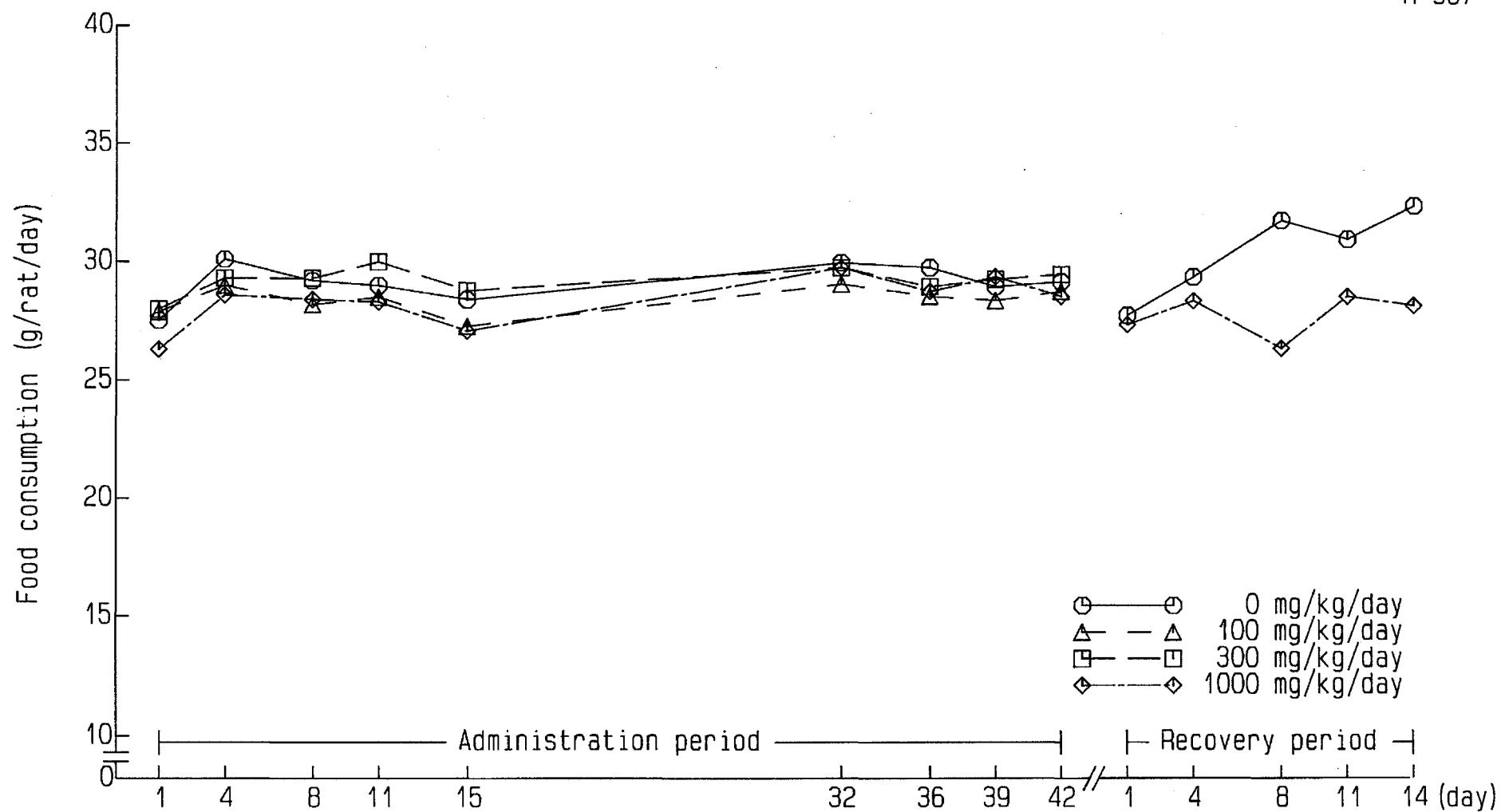


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Food consumption of male rats

R-967

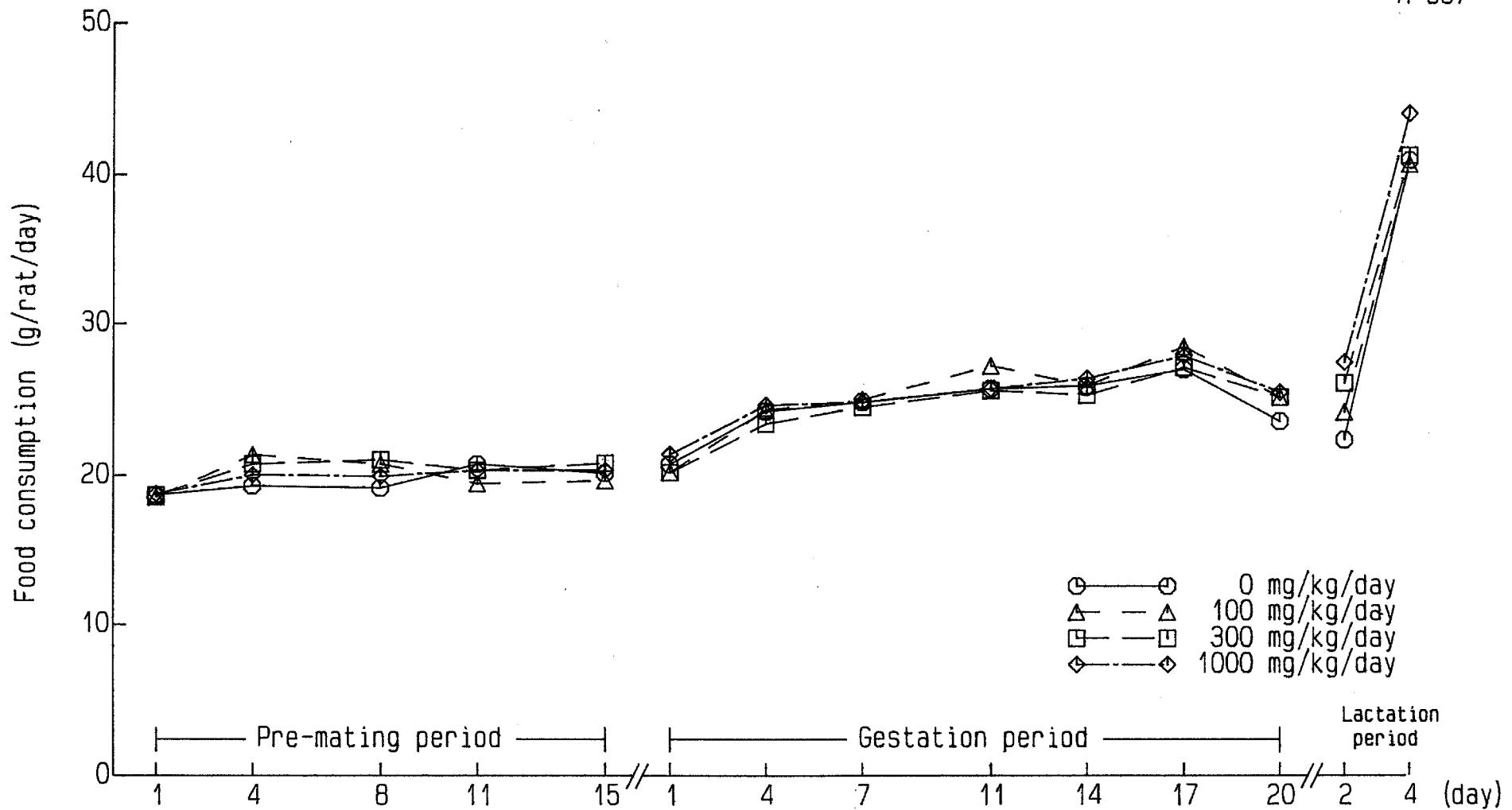


Fig. 10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Food consumption of female rats (Main group)

R-967

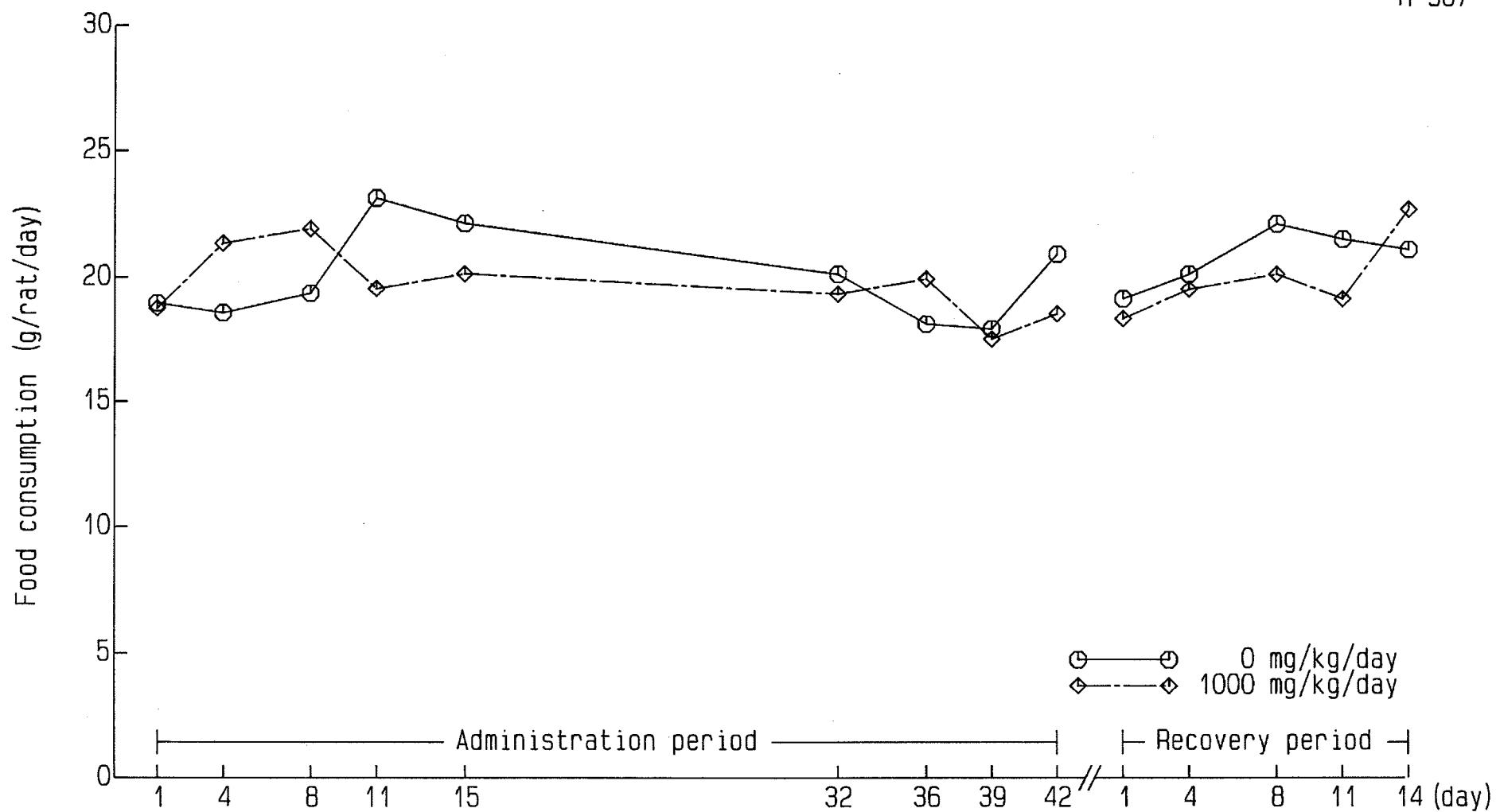


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane
Food consumption of female rats (Recovery group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	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
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Signs	Administration																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22a)
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	9	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
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	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
300	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	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
1000	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

a): Day of gestation

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	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
100	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12 ^{b)}
	No. of dams with abnormal findings	0	0	1	1	0
	Decrease in nursing behavior	0	0	1	1	0

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 4 of lactation because all pups died.

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	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
1000	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
		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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal	12	12	12	12	12
Convulsion					
None	12	12	12	12	12
Abnormal behavior					
None	12	12	12	12	12

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals	5	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	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		11	11	11	11
Soft		1	1	1	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	11	12	
Some resistance/avoidance	0	0	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	9	10	10	
Soft	1	3	2	2	
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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	11	8	10	12	
Soft	1	4	2	0	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	11	12	
Slightly awkward	0	0	1	0	

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	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	11	10	10
Soft		2	1	2	2
Reactivity to handling					
Easy		11	11	11	11
Slightly awkward		1	1	1	1

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	11	
Some resistance/avoidance	0	0	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	12	12	9	12	
Soft	0	0	3	0	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	11	12	
Slightly awkward	0	0	1	0	

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	12	11	12	
Some resistance/avoidance	1	0	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	12	11	10	11	
Soft	0	1	2	1	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	10	12	
Slightly awkward	0	0	2	0	

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	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	12
Soft		0	0	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	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	11	12	12
Soft		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	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		11	10	12	12
Soft		1	2	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	12	12	12	11
Soft	0	0	0	1	1
Reactivity to handling					
Easy	11	12	12	11	11
Slightly awkward	1	0	0	1	1

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	12	11	11	
Soft	0	0	1	1	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	12	12	11	11
Soft	0	0	0	1	1
Reactivity to handling					
Easy	12	12	11	12	12
Slightly awkward	0	0	1	0	0

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	11
Fur condition					
Normal		12	12	12	11
Skin					
Normal		12	12	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	11
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	11
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	11
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	11
Lacration					
Normal		12	12	12	11
Piloerection					
Absent		12	12	12	11
Pupil size					
Normal		12	12	12	11
Salivation					
None		12	12	12	11
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	11
Vocalization					
None		12	11	12	11
Soft		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	11

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)		
		0	1000
	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 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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		2	5
Soft		3	0
Reactivity to handling			
Easy		3	5
Slightly awkward		2	0

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		5 \pm 2	5 \pm 2	4 \pm 1	5 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	5 \pm 2	5 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 1	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	11	12	11	12	
Small amount	1	0	0	0	
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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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		1	0	0	0
Normal		11	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		4 \pm 3	4 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	12	12	12
Small amount		2	0	0	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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		1	0	0	0
Normal		11	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		6 \pm 3	5 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	12	8	11
Small amount		2	0	4	1

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 3	5± 2	5± 2	6± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	12	9	11
Small amount		2	0	3	1

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		4 \pm 2	6 \pm 2	4 \pm 2	5 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		7	11	9	11
Small amount		5	1	3	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		8 \pm 3	7 \pm 2	7 \pm 2	7 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	12

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		8 \pm 3	8 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		11	11	12	12
Small amount		1	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		7± 2	8± 2	8± 2	8± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	11	12
Small amount		0	0	1	0

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	6± 2	6± 1	6± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Arousal					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11
Stereotypy					
None		12	12	12	11
Gait					
Normal		12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Grooming					
None		12	12	12	11
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	8 \pm 3	8 \pm 3	7 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	10
Small amount		0	0	0	1

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	6 \pm 2	7 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)		8 \pm 3	10 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	9 \pm 3	13 \pm 3	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	10 \pm 5	13 \pm 3	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination			
None		3	5
Small amount		2	0

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	8 \pm 2	11 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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± 4	9± 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
No/minimal location		1	0
Normal		4	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean \pm S.D.)		3 \pm 2	7 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		5	3
Small amount		0	2

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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.)		4± 1	6± 2*T
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		3	2
Small amount		2	3

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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.)		10± 3	9± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		4	5
Small amount		1	0

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	10 \pm 3	10 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination			
None		4	5
Small amount		1	0

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	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 \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		83 \pm 13	88 \pm 30	92 \pm 25	65 \pm 21

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	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.)		67±20	49±18	57±17	45±13

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		65 \pm 18	53 \pm 19

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)	96 \pm 21	73 \pm 10	

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	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 \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		71 \pm 16	58 \pm 13

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1550	930
	S.D.	56	89
100	No.	5	5
	Mean	1509	1023
	S.D.	128	76
300	No.	5	5
	Mean	1374	988
	S.D.	218	187
1000	No.	5	5
	Mean	1540	1006
	S.D.	195	110

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1256	835
	S.D.	161	69
100	No.	5	5
	Mean	1150	841
	S.D.	123	102
300	No.	5	5
	Mean	1362	757
	S.D.	166	147
1000	No.	5	5
	Mean	1212	856
	S.D.	137	43

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1200	693
	S.D.	105	84
1000	No.	5	5
	Mean	1162	688
	S.D.	218	165

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1648	1033
	S.D.	303	96
1000	No.	5	5
	Mean	1713	983
	S.D.	308	136

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1075	799
	S.D.	232	113
1000	No.	5	5
	Mean	1032	751
	S.D.	230	155

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 497 21	5 396 29	5 358 36	5 275 77	5 207 128	5 206 170
100	No. Mean S.D.	5 456 35	5 367 70	5 329 88	5 230 108	5 292 155	5 217 125
300	No. Mean S.D.	5 435 56	5 306 82	5 278 122	5 249 151	5 251 110	5 129 136
1000	No. Mean S.D.	5 460 33	5 408 49	5 377 121	5 316 108	5 320 55	5 308 111
							1939 1892 1649 2188 304 477 422 399

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 427 41	5 227 71	5 173 143	5 180 126	5 156 129	5 223 141
100	No. Mean S.D.	5 340 116	5 228 91	5 187 98	5 171 130	5 159 108	5 152 112
300	No. Mean S.D.	5 352 47	5 244 50	5 200 78	5 143 149	5 193 169	5 131 116
1000	No. Mean S.D.	5 401 11	5 219 78	5 157 113	5 153 140	5 141 128	5 111 104
Total							
							1385 428
							1237 557
							1261 497
							1182 532

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 427 29	5 420 74	5 319 51	5 278 59	5 262 71	5 244 140
1000	No. Mean S.D.	5 457 51	5 384 67	5 350 33	5 244 71	5 252 73	5 195 144
							1951 1881 243

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 384 36	5 344 48	5 327 62	5 307 98	5 226 107	5 230 108
1000	No. Mean S.D.	5 410 69	5 384 79	5 323 99	5 270 147	5 211 148	5 202 210
							1817 393
							1800 653

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 348 60	5 322 47	5 277 98	5 237 102	5 226 96	5 180 77
1000	No. Mean S.D.	5 375 77	5 323 130	5 271 106	5 237 77	5 238 121	5 1677 560

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	Day of administration													Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	398.3	408.6	425.5	436.7	450.8	453.8	467.9	477.5	491.1	499.3	510.3	513.3	522.6
0	S.D.	22.0	22.4	25.7	24.5	27.5	25.9	31.2	30.2	32.4	34.8	35.0	32.3	32.9
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	Mean	399.0	407.0	423.3	432.2	445.4	446.9	462.4	473.3	487.0	494.4	506.0	510.6	518.0
100	S.D.	23.0	22.7	27.1	28.2	29.0	30.3	28.8	29.4	31.3	29.9	32.7	30.2	30.6
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300	Mean	396.2	405.3	422.5	434.9	451.0	452.3	470.0	480.3	496.0	502.6	517.7	522.6	527.8
300	S.D.	21.3	23.0	25.9	25.4	27.1	26.5	29.4	28.0	29.8	29.0	30.0	31.9	27.6
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	395.8	405.6	420.5	429.5	444.3	443.7	460.8	473.0	489.2	495.3	508.8	515.4	518.1
1000	S.D.	25.9	27.1	29.2	30.4	32.9	39.2	37.1	38.8	41.2	41.9	42.3	40.7	40.3

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of administration					Gain 1-15	
	1	4	8	11	15		
0	No. Mean S.D.	12 243.5 9.2	12 246.9 9.5	12 251.6 11.1	12 257.4 10.9	12 263.2 11.9	12 19.7 8.3
100	No. Mean S.D.	12 243.3 12.5	12 247.2 14.3	12 253.3 14.5	12 257.0 10.0	12 262.5 10.3	12 19.3 5.8
300	No. Mean S.D.	12 243.8 11.5	12 249.1 12.3	12 254.2 13.6	12 258.3 15.2	12 264.6 16.4	12 20.8 10.4
1000	No. Mean S.D.	12 244.1 9.6	12 248.0 11.9	12 253.8 14.7	12 259.5 13.6	12 264.2 14.1	12 20.1 8.1

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Administration							Gain 0-20	
	0	4	7	11	14	17	20a)		
0	No. Mean S.D.	12 267.9 8.0	12 293.1 9.7	12 301.3 11.2	12 321.0 13.9	12 334.7 13.5	12 363.6 15.8	12 409.8 21.4	12 141.9 20.0
100	No. Mean S.D.	12 271.3 18.0	12 292.6 17.1	12 303.9 17.6	12 324.8 17.8	12 340.3 19.9	12 370.9 20.1	12 419.7 24.1	12 148.3 13.7
300	No. Mean S.D.	12 266.5 15.6	12 291.1 17.2	12 301.2 17.5	12 319.2 19.4	12 334.2 20.5	12 362.9 21.9	12 407.9 23.4	12 141.4 13.9
1000	No. Mean S.D.	12 270.5 14.3	12 295.6 14.1	12 307.1 16.3	12 326.8 16.5	12 343.3 17.1	12 376.9 20.5	12 422.4 22.4	12 151.9 15.0

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Administration			Gain 0-4
	0	4a)		
0	No.	12	12	12
	Mean	319.3	331.5	12.3
	S.D.	28.0	18.9	17.9
100	No.	12	12	12
	Mean	326.5	340.1	13.6
	S.D.	21.4	19.8	19.5
300	No.	12	12	12
	Mean	318.6	335.6	17.0
	S.D.	32.3	20.4	22.2
1000	No.	12	11 ^{b)}	11
	Mean	326.6	344.1	15.1
	S.D.	18.6	17.5	11.0

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 4 of lactation because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	244.2	246.4	253.4	264.0	268.2	274.2	279.8	281.0	289.6	288.8	287.8	289.2
0	S.D.	12.3	11.6	10.5	6.9	9.4	10.3	12.5	15.6	19.0	19.4	14.3	7.3
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	Mean	244.2	248.6	254.0	255.6	263.6	266.8	271.6	270.2	276.2	276.4	281.8	282.8
1000	S.D.	14.3	13.6	15.4	16.5	15.4	17.6	16.9	17.5	16.8	19.1	17.6	19.6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg/day	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	525.6	534.6	546.6	547.6	554.0
	S.D.	38.8	41.7	45.7	41.5	46.4
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	514.4	519.0	522.8	530.0	532.8
	S.D.	41.2	41.5	46.1	47.5	48.7

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	294.4	297.8	306.2	303.6	303.2
	S.D.	8.4	5.2	8.4	13.9	13.1
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	287.6	289.8	296.0	294.0	299.0
	S.D.	19.6	18.7	20.1	21.5	20.7

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	Day of administration									
	1	4	8	11	15	32	36	39	42	
0	No. Mean S.D.	12 27.5 2.8	12 30.1 2.3	12 29.2 3.3	12 29.0 2.4	12 28.4 2.7	12 30.0 3.0	12 29.8 3.3	12 29.0 2.1	12 29.2 1.5
100	No. Mean S.D.	12 27.9 2.5	12 29.0 2.4	12 28.2 2.6	12 28.5 2.5	12 27.3 2.3	12 29.1 2.3	12 28.6 2.6	12 28.4 3.2	12 28.8 2.1
300	No. Mean S.D.	12 28.0 2.8	12 29.3 3.4	12 29.3 3.5	12 30.0 2.6	12 28.8 2.6	12 29.8 2.6	12 29.0 3.1	12 29.3 3.5	12 29.5 2.4
1000	No. Mean S.D.	12 26.3 2.3	12 28.6 2.2	12 28.4 2.8	12 28.3 2.6	12 27.1 2.5	12 29.8 3.1	12 28.8 3.5	12 29.4 2.2	12 28.6 2.6

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of administration					
	1	4	8	11	15	
0	No. Mean S.D.	12 18.7 2.7	12 19.3 3.4	12 19.2 3.6	12 20.8 3.0	12 20.2 2.6
100	No. Mean S.D.	12 18.6 3.3	12 21.4 3.5	12 20.8 2.8	12 19.5 1.6	12 19.7 1.7
300	No. Mean S.D.	12 18.7 3.4	12 20.8 2.6	12 21.1 3.8	12 20.4 3.0	12 20.9 2.8
1000	No. Mean S.D.	12 18.8 2.2	12 20.1 3.3	12 20.0 3.5	12 20.4 3.8	12 20.4 3.4

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12
0	Mean	20.8	24.3	24.9	25.8	26.0	27.1
0	S.D.	2.1	2.9	3.2	3.1	2.4	4.7
100	No.	12	12	12	12	12	12
100	Mean	20.3	24.4	25.1	27.3	26.0	28.6
100	S.D.	2.7	3.3	2.5	2.1	2.3	2.8
300	No.	12	12	12	12	12	12
300	Mean	20.3	23.5	24.6	25.7	25.4	27.2
300	S.D.	3.4	4.5	4.2	3.8	3.4	3.8
1000	No.	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	21.5	24.7	24.9	25.8	26.5	28.0
1000	S.D.	1.9	1.9	2.8	2.1	2.4	2.6

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Administration		
		2	4a)
0	No.	12	12
0	Mean	22.5	41.1
0	S.D.	5.6	3.9
100	No.	12	12
100	Mean	24.3	40.8
100	S.D.	5.9	6.1
300	No.	12	12
300	Mean	26.2	41.4
300	S.D.	5.9	4.7
1000	No.	12	11 ^{b)}
1000	Mean	27.6	44.2
1000	S.D.	8.2	5.2

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 4 of lactation because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	19.0	18.6	19.4	23.2	22.2	20.2	18.2	18.0
0	S.D.	2.6	3.6	2.1	1.1	3.1	2.8	2.5	2.1
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	Mean	18.8	21.4	22.0	19.6	20.2	19.4	20.0	17.6
1000	S.D.	2.7	3.3	3.3	3.4	3.8	3.7	2.7	2.9
									1.9

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg/day	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
0	Mean	27.8	29.4	31.8	31.0
0	S.D.	1.3	2.3	3.9	1.6
1000	No.	5	5	5	5
1000	Mean	27.4	28.4	26.4*	28.6
1000	S.D.	3.0	2.1	2.3T	2.2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
0	Mean	19.2	20.2	22.2	21.6
0	S.D.	5.0	2.8	3.3	4.0
1000	No.	5	5	5	5
1000	Mean	18.4	19.6	20.2	19.2
1000	S.D.	2.7	1.1	2.5	4.6

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	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	0	1	1	1	1	1	1	1	3	0	0	0	2	2	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
100	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
300	5	0	0	0	0	0	1	0	3	1	0	3	2	0	0	0	2	2	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
1000	5	0	0	0	0	1	0	0	3	1	0	1	4	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 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0
100	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0
300	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	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 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION												
		RBC				WBC				SEC				SREC			Cast			PS			CO			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	4	0	0
100	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	1	2	2	0	0
300	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	4	0	0

SEC	Squamous Epithelial Cell	-	Negative
SREC	Small Round Epithelial Cell	--	Slight
PS	Phosphate Salts	+	Mild
CO	Calcium Oxalate	++	Moderate
		+++	Severe

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	43	16.5	2011
		S.D.	6	5.5	300
100	5	Mean	34	11.8	2344
		S.D.	5	1.7	157
300	5	Mean	41	17.1	1839
		S.D.	5	4.0	237
1000	5	Mean	39	15.1	2019
		S.D.	9	5.6	629

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	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	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	2	3	0	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color				
		-	+-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

URINE SEDIMENT																														
Dose mg/kg/day	No.	RBC				WBC				SEC				SREC				Cast			CRYSTALLIZATION									
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0

SEC	Squamous Epithelial Cell	-	Negative
SREC	Small Round Epithelial Cell	+-	Slight
PS	Phosphate Salts	+	Mild
CO	Calcium Oxalate	++	Moderate
		+++	Severe

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	50	17.2	1764
		S.D.	7	4.6	299
1000	5	Mean	43	15.4	2120
		S.D.	3	4.0	361

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	915	16.1	48.2	52.7	17.6	33.5	2.2	120.5	13.3	18.9	283
		S.D.	36	0.2	1.5	2.8	0.8	0.9	0.3	5.9	0.8	2.7	11
100	5	Mean	941	16.1	48.5	51.6	17.2	33.2	1.6	117.8	14.0	19.2	292
		S.D.	39	0.2	0.9	1.4	0.7	0.4	0.3	15.6	1.3	2.5	29
300	5	Mean	939	16.1	48.6	51.9	17.2	33.2	1.8	117.7	13.4	20.4	272
		S.D.	50	0.3	0.9	2.3	0.7	0.3	0.6	9.5	0.8	1.6	33
1000	5	Mean	888	15.4**	46.0*	51.9	17.3	33.4	1.9	119.4	13.2	19.7	273
		S.D.	39	0.4D	1.4D	1.2	0.5	0.3	0.5	9.4	1.5	4.1	36

* : 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	96.0	79.5	17.0	1.0	0.4	1.6	0.4	76.3	16.4	0.9	0.4	1.5	0.4
		S.D.	23.8	5.0	4.6	0.5	0.1	0.3	0.1	19.2	6.5	0.3	0.2	0.5	0.2
100	5	Mean	85.7	76.9	18.6	1.6	0.3	2.3	0.3	65.9	15.9	1.3	0.3	2.0	0.3
		S.D.	5.5	4.9	4.9	0.7	0.1	0.4	0.1	6.3	4.4	0.5	0.0	0.4	0.1
300	5	Mean	90.4	81.5	14.3	1.4	0.4	1.7	0.6	73.7	13.0	1.2	0.3	1.5	0.6
		S.D.	13.8	3.0	2.0	0.3	0.1	0.6	0.4	11.9	2.7	0.2	0.1	0.6	0.4
1000	5	Mean	108.0	74.0	22.0	1.3	0.4	1.8	0.5	80.4	23.2	1.3	0.4	2.0	0.6
		S.D.	24.9	6.9	6.0	0.7	0.1	0.7	0.2	21.9	6.6	0.7	0.1	1.0	0.3

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	753	13.7	42.4	56.2	18.2	32.4	7.1	158.7	12.8	20.6	277
		S.D.	40	0.8	2.6	1.1	0.2	0.3	1.5	12.6	0.6	2.9	64
100	5	Mean	747	13.8	42.7	57.2	18.5	32.4	6.7	157.3	12.3	16.9	306
		S.D.	26	0.4	0.9	1.9	0.6	0.2	1.4	13.2	1.1	5.3	63
300	5	Mean	783	14.2	43.2	55.3	18.1	32.9	5.3	143.9	12.5	18.5	240
		S.D.	55	0.6	2.1	2.1	0.7	0.3	1.0	16.1	1.2	4.7	22
1000	5	Mean	749	13.6	41.7	55.7	18.1	32.5	6.4	151.5	12.4	17.2	335
		S.D.	28	0.5	1.5	0.9	0.3	0.3	1.1	8.9	0.9	1.4	93

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	106.7	67.1	29.0	0.7	0.3	2.3	0.6	70.9	31.6	0.8	0.3	2.5	0.6
		S.D.	20.1	7.1	6.8	0.2	0.0	0.6	0.4	11.6	11.3	0.2	0.1	0.9	0.4
100	5	Mean	108.1	68.6	27.4	0.6	0.3	2.5	0.6	73.8	30.0	0.7	0.3	2.7	0.6
		S.D.	13.1	7.6	8.4	0.3	0.1	0.7	0.3	9.5	10.9	0.3	0.1	0.9	0.2
300	5	Mean	109.2	68.7	27.2	0.8	0.4	2.2	0.7	75.9	28.6	0.9	0.4	2.5	0.9
		S.D.	31.6	5.1	5.4	0.3	0.2	0.6	0.4	25.9	4.9	0.5	0.3	1.2	0.6
1000	5	Mean	102.7	61.6	34.8	0.9	0.2	1.9	0.7	62.7	36.2	1.0	0.2	1.9	0.7
		S.D.	8.9	9.7	9.2	0.5	0.1	0.4	0.3	7.0	12.0	0.5	0.0	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.	RBC X10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 975	16.4	48.1	49.3	16.9	34.1	1.7	118.9	12.6	19.1	263
		S.D. 34	0.3	1.3	1.4	0.6	0.5	0.1	11.2	0.7	2.5	30
1000	5	Mean 926*	16.4	47.4	51.2*	17.6*	34.5	1.4	115.6	14.3**	22.2	267
		S.D. 33T	0.3	1.2	1.0T	0.4T	0.5	0.3	12.3	0.9T	2.3	23

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	101.9	79.9	15.6	1.5	0.4	2.2	0.4	81.7	15.7	1.4	0.4	2.2	0.4
		S.D.	24.8	4.5	4.4	0.4	0.1	0.7	0.2	20.7	5.9	0.2	0.2	0.9	0.2
1000	5	Mean	101.2	77.9	17.7	1.1	0.4	2.3	0.6	79.5	17.3	1.0*	0.4	2.4	0.5
		S.D.	20.9	4.8	4.0	0.6	0.1	0.8	0.3	20.7	2.3	0.3T	0.1	0.9	0.2

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 (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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
0	5	Mean S.D.	844 34	15.4 0.8	44.2 2.1	52.4 2.0	18.3 0.9	34.8 0.4	1.5 0.1	116.9 16.0	11.2 0.8	17.8 2.5	191 27
1000	5	Mean S.D.	863 30	15.8 0.3	44.8 1.1	51.9 0.8	18.3 0.5	35.3 0.4	1.5 0.2	117.0 12.8	11.9 0.5	19.1 2.0	185 22

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	73.9	80.1	15.9	1.3	0.3	2.0	0.4	59.7	11.2	0.9	0.2	1.5	0.3
		S.D.	18.4	4.2	4.0	0.5	0.1	0.8	0.1	17.3	1.4	0.3	0.1	1.0	0.2
1000	5	Mean	63.5	77.6	18.3	1.5	0.2	1.9	0.4	49.2	11.8	0.9	0.2	1.2	0.2
		S.D.	10.0	7.2	6.4	0.4	0.1	0.6	0.1	8.1	4.7	0.3	0.1	0.4	0.1

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	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	27	53	1	335	47	29	77	0.1	138
		S.D.	5	3	12	0	38	4	9	7	0.0	15
100	5	Mean	63	29	46	1	355	48	30	78	0.1	143
		S.D.	4	2	11	1	121	10	10	10	0.0	10
300	5	Mean	67	30	59	1	375	49	35	80	0.1	133
		S.D.	19	9	27	0	54	12	14	14	0.0	7
1000	5	Mean	65	30	53	1	324	48	33	78	0.1	144
		S.D.	15	10	13	0	69	11	18	15	0.0	24

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	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	16	0.27	144	4.6	107	9.4	6.5	6.1	3.1	1.01
		S.D.	2	0.06	2	0.1	3	0.3	0.5	0.2	0.0	0.06
100	5	Mean	15	0.27	145	4.6	107	9.4	6.4	6.2	3.1	0.97
		S.D.	1	0.03	1	0.4	2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.08
300	5	Mean	15	0.25	146	4.7	108	9.5	6.2	6.3	3.1	0.98
		S.D.	1	0.04	1	0.3	2	0.2	0.6	0.2	0.1	0.07
1000	5	Mean	16	0.27	144	4.5	107	9.4	6.6	6.0	3.0	0.99
		S.D.	2	0.03	1	0.2	2	0.4	0.7	0.1	0.1	0.07

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	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	72	42	41	1	206	51	70	109	0.1	129
		S.D.	7	10	5	1	61	8	28	22	0.0	15
100	5	Mean	78	43	54	1	209	50	52	102	0.1	132
		S.D.	19	10	18	0	79	12	34	18	0.0	15
300	5	Mean	69	37	46	1	170	46	41	93	0.1	127
		S.D.	9	12	8	0	21	6	22	12	0.0	13
1000	5	Mean	82	45	49	1	172	49	45	102	0.1	118
		S.D.	11	9	11	0	27	14	18	22	0.0	7

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	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	16	0.31	142	4.6	108	9.8	6.9	6.3	3.2	1.07
		S.D.	1	0.02	1	0.4	2	0.3	0.6	0.3	0.2	0.01
100	5	Mean	15	0.32	142	4.7	107	9.7	7.3	6.2	3.1	1.02
		S.D.	2	0.03	2	0.4	2	0.2	0.6	0.2	0.1	0.05
300	5	Mean	16	0.30	142	4.8	109	9.7	7.0	6.2	3.2	1.05
		S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.2	1.1	0.3	0.2	0.04
1000	5	Mean	15	0.30	143	4.6	110	9.9	7.0	6.4	3.3	1.03
		S.D.	2	0.02	1	0.5	1	0.3	0.9	0.3	0.1	0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	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	34	43	1	334	48	44	82	0.1	149
		S.D.	5	3	5	0	83	12	15	12	0.0	35
1000	5	Mean	64	29*	39	1	311	45	26*	73	0.1	148
		S.D.	6	3T	6	0	26	6	6T	6	0.0	34

* : p<0.05 (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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	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	16	0.28	143	4.6	106	9.3	5.8	6.3	3.0	0.93
		S.D.	2	0.03	2	0.1	2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.06
1000	5	Mean	15	0.26	144	4.7	106	9.2	6.0	6.2	3.0	0.93
		S.D.	2	0.04	1	0.2	1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.05

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	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	96	45	58	1	163	71	20	135	0.1	122
		S.D.	58	30	42	0	31	20	4	31	0.0	13
1000	5	Mean	67	34	45	1	149	57	17	112	0.1	127
		S.D.	18	12	9	0	16	10	3	18	0.0	11

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	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 1	0.32 0.02	142 1	4.2 0.3	109 2	9.6 0.2	5.6 0.4	7.0 0.4	3.8 0.2	1.18 0.07
1000	5	Mean 1	0.30 0.03	141 1	4.5 0.4	108 1	9.5 0.3	5.8 0.6	6.7 0.2	3.6 0.2	1.12 0.07

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of male rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	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	482	2.16	22.3	349	1.41	12.36
		S.D.	36	0.10	3.6	126	0.07	1.00
Absolute	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	484	2.05	25.1	243	1.45	12.07
		S.D.	35	0.04	5.5	29	0.06	1.61
Absolute	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	505	2.07	23.7	318	1.60*	12.93
		S.D.	24	0.05	3.4	91	0.08D	1.68
Absolute	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	500	2.10	25.1	292	1.50	13.22
		S.D.	47	0.09	4.3	46	0.18	1.72
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.45	4.6	72	0.29	2.56	0.15
		S.D.	0.02	0.4	25	0.01		
Relative	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.42	5.2	50	0.30	2.49	0.22
		S.D.	0.03	1.1	4	0.02		
Relative	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.41	4.7	63	0.32	2.56	0.28
		S.D.	0.03	0.8	17	0.02		
Relative	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.42	5.0	59	0.30	2.64	0.10
		S.D.	0.03	0.7	8	0.02		

*: p<0.05 (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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of male rats (Main group)

	Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	5 0.90 0.10	5 3.10 0.25
Absolute	100	No. Mean S.D.	5 0.79 0.08	5 68 6
	300	No. Mean S.D.	5 0.82 0.11	5 73 16
	1000	No. Mean S.D.	5 0.88 0.12	5 63 6
	0	No. Mean S.D.	5 0.19 0.02	5 13 2
Relative	100	No. Mean S.D.	5 0.16 0.01	5 14 1
	300	No. Mean S.D.	5 0.16 0.02	5 15 3
	1000	No. Mean S.D.	5 0.18 0.02	5 13 1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of male rats (Main group)

	Dose mg/kg/day	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	7 488 31	7 3.51 0.31
Absolute	100	No. Mean S.D.	12 489 30	12 3.20* 0.21D
	300	No. Mean S.D.	12 497 28	12 3.42 0.24
	1000	No. Mean S.D.	7 492 41	7 3.21 0.23
	0	No. Mean S.D.	7 0.72 0.06	7 273 15
Relative	100	No. Mean S.D.	12 0.65 0.04	12 257 21
	300	No. Mean S.D.	12 0.69 0.07	12 255 23
	1000	No. Mean S.D.	7 0.65 0.06	7 262 18

*: p<0.05 (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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of female rats (Main group)

	Dose mg/kg/day	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)
	0	No. Mean S.D.	5 298 14	5 1.95 0.03	5 16.3 3.2	5 233 75	5 0.93 0.02
Absolute	100	No. Mean S.D.	5 293 11	5 1.90 0.04	5 17.5 3.9	5 205 37	5 9.77 0.49
	300	No. Mean S.D.	5 305 17	5 1.93 0.09	5 16.5 1.7	5 225 37	5 9.32 0.97
	1000	No. Mean S.D.	5 302 8	5 1.91 0.12	5 16.5 1.8	5 178 35	5 9.24 0.68
	0	No. Mean S.D.	5 0.66 0.04	5 5.5 0.9	5 77 22	5 0.31 0.02	5 3.27 0.15
Relative	100	No. Mean S.D.	5 0.65 0.03	5 6.0 1.3	5 70 14	5 0.32 0.01	5 3.17 0.23
	300	No. Mean S.D.	5 0.64 0.04	5 5.5 0.8	5 74 12	5 0.34 0.03	5 3.03 0.16
	1000	No. Mean S.D.	5 0.63 0.04	5 5.5 0.7	5 59 12	5 0.34 0.02	5 3.22 0.22

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of female rats (Main group)

	Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5
		Mean	0.65	1.93
		S.D.	0.10	0.11
	100	No.	5	5
		Mean	0.71	1.87
		S.D.	0.13	0.18
	300	No.	5	5
		Mean	0.68	1.97
		S.D.	0.04	0.06
	1000	No.	5	5
		Mean	0.66	2.01
		S.D.	0.05	0.13
Relative	0	No.	5	5
		Mean	0.22	0.65
		S.D.	0.04	0.06
	100	No.	5	5
		Mean	0.24	0.64
		S.D.	0.04	0.04
	300	No.	5	5
		Mean	0.22	0.65
		S.D.	0.01	0.03
	1000	No.	5	5
		Mean	0.22	0.67
		S.D.	0.01	0.03

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	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
		Mean	521	2.10	20.0	280	13.10
		S.D.	39	0.07	4.0	41	1.42
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	500	2.21	20.7	238	12.51
		S.D.	44	0.15	3.0	59	1.83
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.41	3.9	54	0.28	2.51
		S.D.	0.04	0.6	8	0.03	0.10
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.45	4.2	48	0.28	2.50
		S.D.	0.05	0.8	13	0.01	0.18

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	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	No.	5	5	5	5
		Mean	0.75	3.09	64	1262
		S.D.	0.13	0.14	11	33
	1000	No.	5	5	5	5
		Mean	0.76	3.37	64	1197
		S.D.	0.06	0.30	5	204
Relative	0	No.	5	5	5	5
		Mean	0.14	0.59	12	243
		S.D.	0.02	0.03	2	15
	1000	No.	5	5	5	5
		Mean	0.15	0.67**	13	242
		S.D.	0.01	0.04T	2	52

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 8-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	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
		Mean	288	1.96	16.8	0.93	7.56
		S.D.	11	0.06	2.2	0.07	0.74
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	277	1.96	16.7	0.91	6.85
		S.D.	16	0.05	1.1	0.08	0.38
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.68	5.8	81	0.32	2.63
		S.D.	0.02	0.7	5	0.02	0.20
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.71	6.1	100*	0.33	2.48
		S.D.	0.04	0.7	15AT	0.01	0.10

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

AT: Aspin-Welch t-test

Table 8-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Organ weight of female rats (Recovery group)

		Dose mg/kg/day	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	0.53	1.96	81
		S.D.	0.05	0.10	17
	1000	No.	5	5	5
		Mean	0.50	1.80	68
		S.D.	0.07	0.12	7
Relative	0	No.	5	5	5
		Mean	0.19	0.68	28
		S.D.	0.02	0.03	5
	1000	No.	5	5	5
		Mean	0.18	0.65	24
		S.D.	0.02	0.03	3

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Gross pathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex: Number:	M		M		M		M		F		F		F		F	
		0 7	100 12	300 12	1000 7	0 12	100 12	300 12	1000 7	0 12	100 12	300 12	1000 12	0 12	100 12	300 12	1000 12
Intestine, ileum																	
Diverticulum		0	0	0	0		2		0		0		0		0		0
Kidney																	
Cyst		0	1	1	0		0		0		0		0		0		0
Dilatation, pelvic		0	0	0	0		1		0		0		0		0		0
Liver																	
Hepatodiaphragmatic nodule		1	0	0	0		0		0		0		0		0		0
Spleen																	
Large		0	0	0	0		0		0		0		0		1		
Stomach																	
Focus,dark red,glandular stomach		0	1	0	0		2		3		3		2				

M : Male, F : Female

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg/day): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Intestine, ileum Diverticulum		0	1	0	0
Stomach Focus, dark red, glandular stomach		0	0	1	0

M : Male, F : Female

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex: Number: Dose(mg/kg/day):	M			M			F		
		0 7	100 12	300 12	1000 7	0 12	100 12	300 12	1000 12	
Adrenal										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	2	0	0	0	1
Cell infiltration, interstitial		0	0	0	0	3	0	0	0	4
minimal		0	0	0	0	0	0	0	0	4
Bone+Bone marrow,femoral										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Bone+Bone marrow,sternal										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Cerebellum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Cerebrum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Epididymis										
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	5	-	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial		1	0	0	0	-	-	-	-	-
minimal		1	0	0	0	-	-	-	-	-
Heart										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	4	4	0	0	0	0
Cell infiltration,focal		1	0	0	1	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	-	-	-	-	-
Intestine,duodenum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Intestine,jejunum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Intestine,ileum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	6	0	0	0	5
Diverticulum,Meckel's										
mild		0	0	0	0	4	0	0	0	0
Number examined		0	0	0	0	2	0	0	0	0
Not remarkable		0	0	0	0	2	0	0	0	0
Intestine,cecum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Intestine,colon										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Intestine,rectum										
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	0	5
Kidney										
Number examined		5	1	1	5	6	0	0	0	5
Not remarkable		2	0	0	3	6	0	0	0	5

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg/day): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 12
Kidney (continued)									
Cyst		0	1	1	0	0	0	0	0
mild		0	1	1	0	0	0	0	0
Dilatation,pelvic		0	0	0	0	1	0	0	0
mild		0	0	0	0	1	0	0	0
Regeneration,tubular		3	0	0	2	0	0	0	2
minimal		3	0	0	2	0	0	0	2
Liver									
Number examined		7	12	12	7	5	0	0	5
Not remarkable		2	2	3	1	3	0	0	1
Hepatodiaphragmatic nodule		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Vacuolation,hepatocyte,periportal		1	1	2	1	0	0	0	0
minimal		1	1	2	1	0	0	0	0
Microgranuloma		5	10	9	4	2	0	0	4
minimal		5	10	9	4	2	0	0	4
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	0	0	2	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	3	4	0	0	4
Cell infiltration,perivascular		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Appearance,alveolar macrophage		0	0	0	2	1	0	0	0
minimal		0	0	0	2	1	0	0	0
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
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	5	0	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	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
Prostate									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Cell infiltration,inflammatory		1	0	0	2	-	-	-	-
minimal		4	0	0	3	-	-	-	-
mild		2	0	0	3	-	-	-	-
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	-	-	-	-

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day):	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
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	6
Not remarkable		2	0	0	2	0	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		3	0	0	3	5	0	0	6
minimal		3	0	0	3	0	0	0	0
mild		0	0	0	0	4	0	0	5
moderate		0	0	0	0	1	0	0	1
Stomach									
Number examined		5	1	0	5	7	3	3	6
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	4
Erosion, glandular stomach		0	1	0	0	2	3	3	2
minimal		0	1	0	0	2	3	3	2
Testis									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Thyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	4	0	0	4
Remnant, ultimobranchial body		0	0	0	0	1	0	0	1
minimal		0	0	0	0	1	0	0	1
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	0	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	5

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day):	0	1000	0	1000
	Number:	5	5	5	5
Intestine, ileum					
Number examined		0	1	0	0
Diverticulum, Meckel's		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Liver					
Number examined		5	5	0	0
Not remarkable		1	1	0	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Microgranuloma		4	4	0	0
minimal		4	4	0	0
Stomach					
Number examined		0	0	1	0
Erosion, glandular stomach		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0

M : Male, F : Female

Table 11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

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

Dose mg/kg/day	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5
100	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5
300	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5
1000	12	0	0	0	6	6	3.5±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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg/day	No. of males	Male			Female			Fertility index (%) c)
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	
0	12	2.1±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.1±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
100	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
300	12	2.1±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.1±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males) × 100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) × 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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Delivery data on dams

Dose mg/kg/day		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborn pups (%c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	21.8 0.5	183	177	96.6	4 (2.4)	160	97.6
	Mean					15.3	14.8	3.6	(4.6)	13.3	4.6
	S.D.					1.8	2.0			2.2	
100	Total	12	12	100.0	21.7 0.5	194	182	93.8	0 (0.0)	176	100.0
	Mean					16.2	15.2	3.5	(0.0)	14.7	0.0
	S.D.					1.6	1.6			1.7	
300	Total	12	12	100.0	21.8 0.5	186	180	96.9	2 (1.2)	161	98.8
	Mean					15.5	15.0	4.0	(2.8)	13.4	2.8
	S.D.					1.6	1.5			2.2	
1000	Total	12	12	100.0	21.8 0.4	206	196	95.5	0 (0.0)	179	100.0
	Mean					17.2*	16.3	5.7	(0.0)	14.9	0.0
	S.D.					2.2D	1.8			1.5	

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

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg/day	No. of dams	No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g)		External b) abnor- malities(%c)
					Male	Female	
0	12	Total	78	82	0.49		0
		Mean	6.5	6.8		6.6	(0.0)
		S.D.	1.4	2.6		0.8	(0.0)
100	12	Total	94	82	0.53		0
		Mean	7.8	6.8		6.4	(0.0)
		S.D.	2.0	1.9		0.5	(0.0)
300	12	Total	86	75	0.53		0
		Mean	7.2	6.3		6.6	(0.0)
		S.D.	2.6	2.7		0.5	(0.0)
1000	12	Total	85	94	0.47		0
		Mean	7.1	7.8		6.6	(0.0)
		S.D.	1.7	1.9		0.4	(0.0)

a): No. of males / (No. of males + No. of females)

b): No. of liveborn pups with external abnormalities

c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Viability index of pups

Dose mg/kg/day	No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	160	158
	Mean		13.3	13.2
	S.D.		2.2	2.1
100	Total	12	176	174
	Mean		14.7	14.5
	S.D.		1.7	1.4
300	Total	12	161	158
	Mean		13.4	13.2
	S.D.		2.2	2.1
1000	Total	12	179	163
	Mean		14.9	13.6
	S.D.		1.5	4.5

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 Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Body weight of pups

Dose mg/kg/day	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No. Mean S.D.	12 6.6 0.8	12 10.2 1.8	12 3.6 1.1	12 6.3 0.7	12 9.7 1.8
100	No. Mean S.D.	12 6.4 0.5	12 9.5 1.0	12 3.0 0.6	12 6.1 0.5	12 9.1 1.1
300	No. Mean S.D.	12 6.6 0.5	12 10.0 1.3	12 3.4 0.9	12 6.2 0.6	12 9.6 1.1
1000	No. Mean S.D.	12 6.6 0.4	11 ^{b)} 9.6 0.9	11 ^{b)} 2.9 0.6	12 6.2 0.5	11 ^{b)} 9.0 0.7

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

b): All pups in one dam died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Perfluoro-1,2-dimethylcyclohexane

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		77	93	85	77
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		81	81	73	86
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0