

最終報告書

試験名：ペルフルオロオクタ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-990

報告日：2010年2月19日

試験施設

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

試験委託者

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

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

1. 目次

1. 目次	2
4. 要約	11
5. 緒言	12
6. 試験材料及び方法	13
6.1 被験物質及び媒体	13
6.1.1 被験物質	13
6.1.2 媒体	14
6.2 被験液の調製	14
6.2.1 被験液の調製及び保存方法	14
6.2.2 被験液の安定性	14
6.2.3 被験液の濃度・均一性確認	15
6.3 試験動物	17
6.4 飼育条件	17
6.5 動物の識別	18
6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間と それらの選択理由	18
6.7 投与方法	18
6.8 投与量及び群構成	19
6.9 投与量の設定根拠	19

6.10	観察及び検査の方法.....	19
6.10.1	一般状態の観察.....	19
6.10.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定.....	20
6.10.3	体重測定.....	20
6.10.4	摂餌量測定.....	21
6.10.5	臍垢検査.....	21
6.10.6	交配方法.....	21
6.10.7	分娩及び授乳観察.....	21
6.10.8	尿検査（摂水量測定を含む）.....	22
6.10.9	血液学検査.....	23
6.10.10	血液化学検査.....	24
6.10.11	病理学検査.....	25
6.11	統計解析.....	26
7.	試験結果.....	28
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）.....	28
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 （Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258）.....	28
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）.....	28
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）.....	29
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 5-1~5-18）.....	29
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 6-1~6-8）.....	29
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 7-1~7-8）.....	29
7.8	器官重量（Table 8-1~8-8、Appendix 8-1~8-30）.....	29
7.9	剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 9-1~9-86、10-1~10-20）.....	30
7.10	病理組織学検査（Table 10-1~10-4、Appendix 9-1~9-86、10-1~10-20）...30	30
7.11	性周期（Table 11、Appendix 11-1~11-4）.....	31
7.12	交配成績（Table 12、Appendix 12-1~12-4）.....	31
7.13	分娩成績及び分娩・授乳状態（Table 13、Appendix 13-1~13-4）.....	32
7.14	出生児の観察（Table 14、Appendix 14-1~14-4）.....	32
7.15	出生児の生存率（Table 15、Appendix 15-1~15-4）.....	32
7.16	出生児の体重（Table 16、Appendix 16-1~16-4）.....	32
7.17	出生児の生後4日剖検所見（Table 17、Appendix 17-1~17-4）.....	32
8.	考察.....	33
9.	文献.....	34

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 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査
Table 11	性周期
Table 12	交配成績
Table 13	分娩成績
Table 14	出生児の観察
Table 15	出生児の生存率
Table 16	出生児の体重
Table 17	出生児の生後4日剖検所見

4. 要約

ペルフルオロオクタンの0（対照群：1 v/v% Tween80 添加 1 w/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 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（41~53 日間）投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 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。

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（摂水量含む）、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び病理学検査には被験物質投与による影響は認められなかった。

2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比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 日の体重及び生後 4 日剖検所見及び生存率に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、ペルフルオロオクタンの反復投与毒性及び生殖発生毒性に対する無影響量はいずれも 1000 mg/kg/day と判断した。

5. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室の委託により、ペルフルオロオクタ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。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボゾリサーチセンターで実施した。

6. 試験材料及び方法

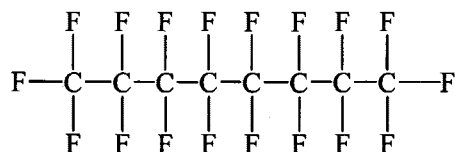
6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

ペルフルオロオクタンは

以下の情報とともに供給された（添付資料 1）。

名称	:	ペルフルオロオクタン Perfluorooctane
別名	:	オクタデカフルオロオクタン Octadecafluorooctane
CAS 番号	:	307-34-6
構造式又は示性式	:	C_8F_{18}



純度	:	99.3%
不純物	:	不明
入手量	:	1000 g
性状	:	無色液体
分子量	:	438.06
比重	:	1.766
安定性	:	関連試験終了後に東京化成工業株式会社にて、残余被験物質で純度を確認した結果、試験開始前とほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資料 2-1～2-6）。
入手量	:	1000 g
保存方法	:	室温（実測値：17～28℃）
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟 2 階被験物質調製室
残量の処置	:	被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所 被験物質保存室に保存した。また、被験物質の一部を安定性分析用に東京化成工業株式会社に送付した。なお、分析用に小分けした残量及び動物試験終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

- | | | |
|-------|---|---------------------------------|
| 1) 名称 | : | 注射用水 |
| ロット番号 | : | 8A77 |
| 規格 | : | 日本薬局方 |
| 製造者 | : | 株式会社大塚製薬工場 |
| 保存方法 | : | 室温 |
| 保存場所 | : | 御殿場研究所 第1研究棟2階被験物質調製室 |
| 2) 名称 | : | カルボキシメチルセルロースナトリウム (以下 CMC と略す) |
| ロット番号 | : | 7627 |
| 規格 | : | 日本薬局方 |
| 製造者 | : | 丸石製薬株式会社 |
| 保存方法 | : | 室温 |
| 保存場所 | : | 御殿場研究所 第1研究棟2階被験物質調製室 |
| 3) 名称 | : | Tween80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート) |
| ロット番号 | : | 7398H |
| 規格 | : | 試薬 |
| 製造者 | : | MP Biomedicals, Inc. |
| 保存方法 | : | 室温 |
| 保存場所 | : | 御殿場研究所 第1研究棟2階被験物質調製室 |

6.2 被験液の調製

6.2.1 被験液の調製及び保存方法

6.2.1.1 媒体の調製

必要量のCMCを秤取し、注射用水に溶解後、調製量の1 v/v%に相当するTween80を加え溶解させた。その後メスシリンダーに移し、更に注射用水を加えて1 v/v% Tween80 添加1 w/v% CMC 溶液を調製した。

6.2.1.2 被験液の調製

必要量の被験物質を秤取し、1 v/v% Tween80 添加1 w/v% CMC 溶液で懸濁後、メスシリンダーに移し、更に媒体を加えて所定の濃度液を調製した。調製は7日に1回以上の頻度で行い、使用時まで褐色ガラス瓶（遮光瓶）に入れて冷所（冷蔵庫内、実測値：3~8℃）で保存し、使用前に室温に戻した。投与後の残液は吸水性のよいもの（新聞紙、ペーパータオル等）に吸収させて焼却処分した。

6.2.2 被験液の安定性

本被験物質の1及び200 mg/mL 溶液（媒体：1 v/v% Tween80 添加1 w/v% CMC 溶

R-990

液) は、遮光容器で冷所 (冷蔵庫内) 3 日間保存後、室温 24 時間は安定であること、その後遮光容器で冷所 (冷蔵庫内) 11 日間保存後、室温 24 時間は安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている (添付資料 3-1 及び 3-2、試験番号: A-2094)。

6.2.3 被験液の濃度・均一性確認

雄の投与第 1 週と投与最終週の投与に用いる各濃度液について、株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で GC 法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する被験物質の割合は 100.0~110.0%、C.V. 値は 6.4% 以下であり、いずれも許容範囲内 (濃度: 表示値に対する割合; $100 \pm 10\%$ 、C.V.: 10% 以下) であった (添付資料 4、5)。

[測定対象標準物質]

製造者	:	Fluorochem LTD.
名称	:	ペルフルオロオクタン
ロット番号	:	PFO-001
保存方法	:	室温 (実測値: $18 \sim 23^{\circ}\text{C}$)
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
オートサンプラトレイ	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	MGM-66 (柴田科学株式会社)

[標準原液及び標準溶液の調製]

ペルフルオロオクタンの 0.5001 又は 0.5004 g を精密に秤量し、アセトンを加えて希釈して全量 100 mL とした標準原液を用時調製した (調製濃度: 5.00 mg/mL)。この 1 mL を正確に採取し、アセトンで希釈して全量 50 mL とした標準溶液を用時調製した (調製濃度: $100 \text{ } \mu\text{g/mL}$)。

[測定実測試料の調製]

測定試料をスターラーで攪拌しながら、十分懸濁させた後に $n=1$ 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調製した。

測定試料 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
20	1	200	—	—	200
60	0.5	30	1	10	600
200	1	200	1	10	2000

[測定条件]

GC 条件

カラム	:	DB-17MS (0.25 mm I.D.×30 m、膜厚 0.25 μm、J&W)
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
注入口	:	スプリット注入口
注入口温度	:	60℃
スプリット比	:	5:1
検出器	:	Flame ionization detector (FID)
検出器温度	:	280℃
H2 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
N2 流量	:	50 mL/min
オープン温度	:	30℃
試料注入量	:	1 μL

[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、ペルフルオロオクタ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 1.3%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オクタン濃度の算出]

標準溶液を GC へ 3 回注入してペルフルオロオクタンのピーク面積の平均 (Qs) を求めた。別に測定実測試料を GC へ 1 回注入してペルフルオロオクタンのピーク面積 (Qt) を求め、以下の式により測定試料中のペルフルオロオクタン濃度を求めた。

$$\text{測定試料中ペルフルオロオクタン濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

- Qt : 測定実測試料のペルフルオロオクタンのピーク面積
Qs : 標準溶液のペルフルオロオクタンの平均ピーク面積
A : 標準溶液中のペルフルオロオktan濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
F : 希釈率

6.3 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雄 62 匹及び雌 73 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、15 日間の検疫・馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察 (1 回/日、詳細な一般状態の観察は期間中 1 回)、体重測定 (週 1 又は 2 回) 及び性周期検査 (検疫期間終了後の 9 日間) を基に、雄は一般状態、雌は一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 58 匹をそれぞれ選択し、10 週齢で投与に使用した。投与開始時の体重範囲は雄で 348~405 g、雌は 204~257 g であった。

なお、群分けは群分け当日 (投与開始の前日) の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割り付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた) で行った。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹及び性周期異常の雌 3 匹はエーテル深麻酔下で安楽死させた。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置雌動物は死亡などにより交配すべき相手がいない動物が認められなかったため、交配期間終了後エーテル深麻酔下で安楽死させた。

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

6.4 飼育条件

動物は、温度 21~26°C、相対湿度 45~73%、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間 (07:00~19:00) の動物飼育室 (飼育室番号 : 302 号室) でブラケット式金属製網ケージ (W250×D350×H200 mm : 日本ケージ株式会社) で個別に、交配期間中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷 (ホワイトフレーク : 日本チャールス・リバー株式会社) を入れたプラスチック製エコンケージ (W340×D400×H185 mm : 日本クレア株式会社) に母体単位で収容した。飼料は NMF 固形 (滅菌 : オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号 : 080225、080521) をステンレス製給餌器を用いて自由に摂取させた。飲料水は水道水 (御殿場市営水道水 : 給水瓶使用) を自由に摂取させた。

飼料中の混入物質等については使用したロットについて、財団法人日本食品分析センター及び Eurofis Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofis 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をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に4桁の番号をつけた。なお、1000の位は群、100の位は性（0番を雄、1番を雌）、10と1の位は個体番号とした。飼育ケージに群ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（主群の雄及び回復群の雌雄）、交尾成立日（主群の雌雄）及び分娩日（主群の雌）を明記した。

6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、主群の雄及び回復群の雌雄で交配前14日間、交配期間14日間及び交配期間終了後14日間の42日間、主群の雌で交配前14日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日までの41~53日間とした。

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

6.7 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は5 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて1日1回強制経口投与した（08:30~12:11、ただし、投与時に分娩中であった動物は、分娩終了後の14:02~15:03に投与した）。対照群には媒体（1 v/v% Tween80 添加 1 w/v% CMC 溶液）を同様に投与した。投与液はスターラーで攪拌しながら投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、雌の妊娠期間中については、妊娠7日以降は妊娠7日の体重を基準に算出した。

6.8 投与量及び群構成

投与量は 100、300 及び 1000 mg/kg の 3 用量とし、対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は交配を行う主群の各群で雌雄各 12 匹、交配しない回復群として対照群及び高用量群で雌各 5 匹とした。なお、雄の対照群及び高用量群の群内番号 8 番以降の動物は、最終投与終了日以降は回復群に移行した。群構成表を表 1. に示した。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	性	主群		回復群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照 群	0	0	雄	12	1001~1012	5 ^{注)}	1008~1012
			雌	12	1101~1112	5	1113~1117
低用量群	100	20	雄	12	2001~2012	—	—
			雌	12	2101~2112	—	—
中用量群	300	60	雄	12	3001~3012	—	—
			雌	12	3101~3112	—	—
高用量群	1000	200	雄	12	4001~4012	5 ^{注)}	4008~4012
			雌	12	4101~4112	5	4113~4117

注) : 雄の回復群は主群より移行した。

6.9 投与量の設定根拠

先に実施した「ペルフルオロオクタンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）」¹⁾では、1000 mg/kg において、雌で尿素窒素の高値がみられたが、軽度な変化であり、明らかな毒性所見とは考え難かった。したがって、本試験では予備試験と同様に 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 の 3 用量を設定した。

6.10 観察及び検査の方法

試験日の起算は下記の通りとした。

投与開始日	: 投与第 1 日
交尾成立日	: 妊娠 0 日
交尾までに要した日数	: 交配開始日を 0 日として起算
分娩終了日	: 授乳 0 日
回復開始日（投与期間終了の翌日）	: 回復第 1 日

6.10.1 一般状態の観察

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

6.10.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、投与開始前に1回、全個体について行った。また、主群の雄は投与期間中毎週1回、雌では交配前投与期間中は毎週1回、交配期間中、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（交尾動物は妊娠1、7、14及び20日、未交尾動物は交配7及び14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、握力及び自発運動量の測定は、主群の雄（回復群のある群は回復群の全個体、その他の群は動物番号が若い5例）については投与終了週（投与6週、投与第38日）に、主群の雌は授乳4日（投与第42~44日）に、回復群では雌は投与終了週（投与6週、投与第37日）及び雌雄で回復終了週（回復2週、雄：回復第10日、雌：回復第9日）に1群当たり5匹について行った。

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

1) 詳細な一般状態の観察

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

2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

3) 握力測定

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

4) 自発運動量の測定

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

6.10.3 体重測定

主群の雄は投与第1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42日及び剖検日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第1、4、8、11、14日及び剖検日に、主群の雌は投与第1、4、8、11、15日（未交尾動物は投与第18、22及び25日

にも測定)、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 (13:53~16:56) を除き、08:05~11:15 の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を測定した。

6.10.4 摂餌量測定

全個体について、主群の雄は投与第 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第 1、4、8、11 及び 14 日に、主群の雌は投与第 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量から 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 08:30~11:53 の間に行った。

6.10.5 膣垢検査

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

6.10.6 交配方法

交配前投与期間終了後、主群の同一投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを妊娠 0 日とした。最長 14 日間の交配期間中に交尾が確認されなかった雌動物 (動物番号: 1110) は、交配期間終了日を妊娠 0 日として一般状態の観察、体重・摂餌量測定、投与及び次項の母動物の観察に準じる検査を行った。しかし、交配及び妊娠期間に相当する時期のデータは統計解析から除外した。

6.10.7 分娩及び授乳観察

1) 母動物の観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認は妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前中まで 1 日 2 回 (午前、午後) 行い、妊娠期間を 0.5 日単位で算出したが、帳票への記載は 1 日単位とした。分娩が午後 5 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。妊娠 25 日の午前 10 時までに分娩しなかった 100 mg/kg 投与群の 1 例 (動物番号: 2112) 及び 1000 mg/kg 投与群の 1 例 (動物番号: 4102) は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、剖検を行い、妊娠の有無を確認した。その結果、動物番号: 2112 は着床が認められなかったため、不妊と判断し、妊娠期間に相当する時期のデータを統計解析より除外した。動物番号: 4102 には着床痕が認められ、妊娠が確認された。

分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察し、分娩終了日を授乳 0

日とし、授乳 4 日まで出生児を授乳させ、児集め、営巣及び授乳を指標として授乳状態を観察した。

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

2) 出生児の観察

出生日に出生児数、死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定し、体重を測定した後、母動物に授乳させた。出生児の生死の観察は生後 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。外表異常児はリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液に固定し、保存した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で放血致死させ、剖検を行い、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、胸腹部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

6.10.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与終了週（投与 6 週、投与第 37~38 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復第 9~10 日）に雄の各群 5 例（回復群のある群は回復群の全個体、その他の群は動物番号が若い 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。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の 4 時間尿について pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行った。尿量は 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
たん白質	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ケトン体	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
グルコース	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
潜血	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法

検査項目	測定方法
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)	メスシリンダーを用いた容量測定 (単位: mL)
摂水量 (24 時間量)	重量測定

使用測定機器

a): AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)

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

6.10.9 血液学検査

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

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

フィブリノーゲン量 トロンボプラスチン法^{d)} mg/dL
使用測定機器

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

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

注 1)：主群の検査対象各群雌雄各 5 匹は以下の例とした。

雄	雌
1001~1005	1103、1104、1106、1117、1112
2001~2005	2104、2105、2106、2109、2111
3001~3005	3101、3102、3107、3108、3109
4001~4005	4103、4105、4106、4108、4112

注 2)：好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球及び大型非染色球

6.10.10 血液化学検査

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

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

検査項目	測定方法	単位
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

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

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

2) 病理組織学検査

全動物について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で固定、保存した (固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液を注入した。ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で保存した)。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし (下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした)、ヘマトキシリン・エオジン (H・E) 染色を行い、対照群及び高用量群の血液・血液化学検査に供した雌雄各 5 匹並びに全動物の肉眼的異常部位について、鏡検した (両側性の器官については両側を摘出し、片側を鏡検)。その結果、高用量群の精巣に被験物質投与の影響が認められなかったため、代表例の PAS・ヘマトキシリン染色は行わなかった。

大脳、小脳、下垂体、脊髄 (胸部)、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、肺 (気管支を含む)、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、精囊、胸骨 (骨髄を含む)、大腿骨 (骨髄を含む)、肉眼的異常部位、

個体識別部（耳介）

6.11 統計解析

- 1) 以下の式により各パラメータを算出した。

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

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

$$\text{授精率(\%)} = (\text{妊娠した雌の数} / \text{交尾した雄の数}) \times 100$$

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

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

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

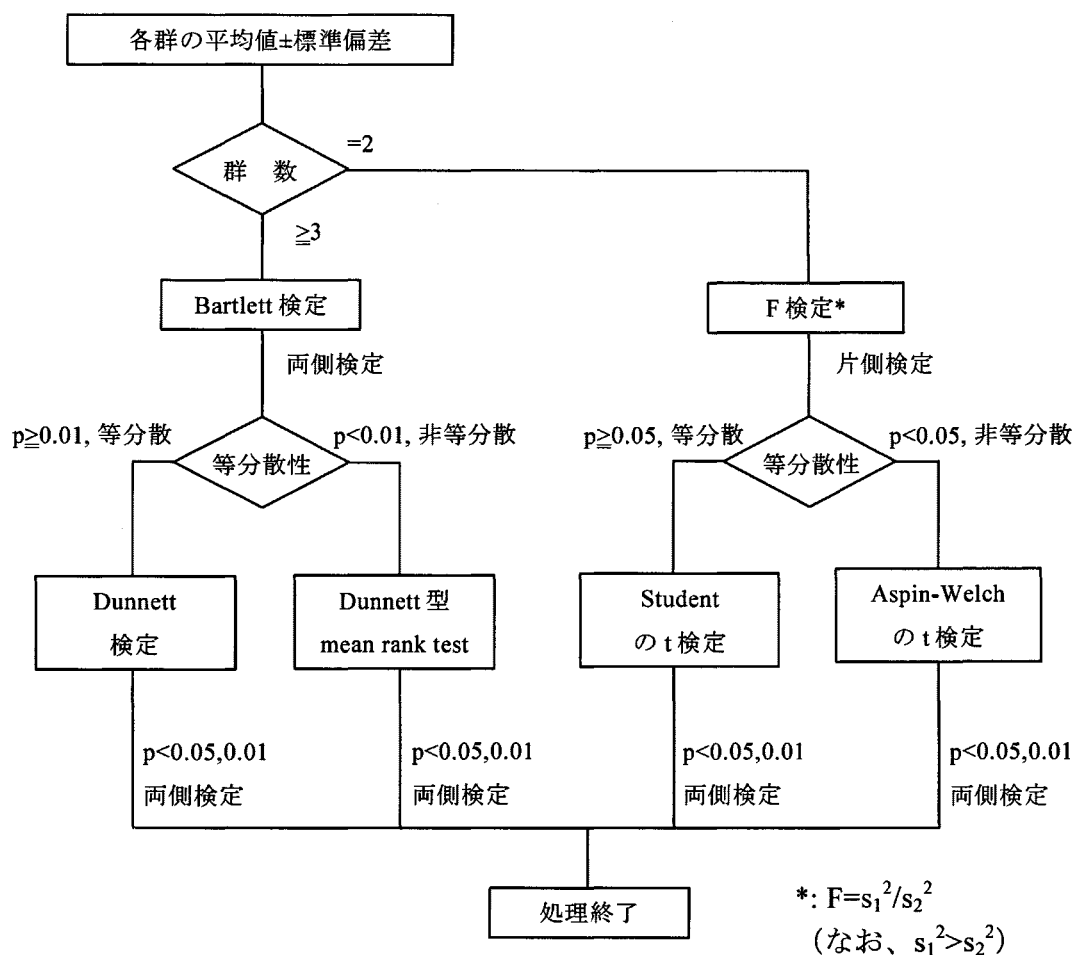
$$\text{死産児率(\%)} = (\text{死産児数} / \text{総出産児数}) \times 100$$

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

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

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

$$\text{出生児生存率(\%)} = (\text{生後4日生存児数} / \text{出生児数}) \times 100$$
- 2) 体重、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、出生児数、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量は次に示す模式図の方法に従って検定した。なお、出生児体重（雌雄別）については、母動物ごとの平均値を求めた後、検定を行った^{2), 3)}。
- 3) 着床率、死産児率、出生率、外表異常率、出生児生存率は母動物ごとに率を求めた後、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2), 3)}。



- 4) 交尾率、授精率、受胎率、出産率、出生児の性比は、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、雌生存児数の合計を求め、Yatesの連続修正による χ^2 検定を行った(有意水準0.05及び0.01、両側)。ただし、期待度数が5以下のセルがみられる場合にはFisherの直接確率計算法により検定を行った(有意水準0.05及び0.01、両側)。なお、聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射については、全例が正常な反応を示したため、統計解析は行わなかった。

7. 試験結果

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

主群及び回復群の動物とも異常はなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)

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

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はなかった。

2) 手に持った観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 2-73~2-144)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はなかった。

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

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はなかった。

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

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

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

300 mg/kg 投与群の雄で後肢握力の有意な高値が投与 6 週にみられたが、用量との関連がないことから、偶発的変化と判断した。他には主群及び回復群とも対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

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

主群及び回復群とも対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

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

主群及び回復群の雌雄ともに、体重及び体重増加量には被験物質投与による影響は認められなかった。なお、1000 mg/kg 投与群において、主群の雌で交配前投与期間中の体重増加量に有意な低値、回復群の雌で回復期間中の体重増加量に有意な高値が認められた。しかし、いずれも増加量のみの軽度な変化であり、主群の妊娠及び哺育期間中の体重及び体重増加量にも有意差がなく、回復群の 1000 mg/kg 投与群の雌の投与期間中の体重及び体重増加量に対照群と有意差がないことから、偶発的変化と判断した。

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

主群及び回復群の雌雄ともに摂餌量に被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、1000 mg/kg 投与群の雌で授乳 4 日に有意な高値がみられたが、一時的な変化で関連する体重推移への影響はみられないことから、偶発的变化と判断した。

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

定性項目については、主群及び回復群とも異常はなかった。

定量項目については、投与 6 週検査で 1000 mg/kg 投与群の雄で尿量の有意な低値が認められたが、摂水量及び尿浸透圧に変化がみられないことから、偶発的变化と判断した。他の検査項目には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.6 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

いずれの検査項目においても対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間の有意な延長が認められたが、他の血液凝固系パラメータに変化がなく、投与期間終了時検査には同変化がみられていないことから、偶発的变化と判断した。

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

雄では、いずれの検査項目においても対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

雌では、300 mg/kg 投与群で尿素窒素の有意な高値が認められたが、ごく軽微な変化であり、用量との関連がないことから偶発的变化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で総コレステロール及びリン脂質の有意な低値が認められたが、軽度な変化であり、投与期間終了時には同変化がみられていないことから、偶発的变化と判断した。

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

以下の器官に対照群との間に有意差が認められたが、いずれも軽度な変化で、その発現状況及び後述する病理組織学検査で被験物質に起因すると考えられる変化がみられないことから偶発的变化と判断した。

1) 投与期間終了時検査

肝臓 : 相対重量の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の雄に認め

心臓 : 絶対重量の有意な低値が 100 及び 300 mg/kg 投与群の雌に認められた。

2) 回復期間終了時検査

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

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

7.9 剖検所見 (Table 9-1、9-2、Appendix 9-1~9-86、10-1~10-20)

1) 投与期間終了時検査

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

精巣上体 : 白色巣が 300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

肺 (気管支を含む) : 暗赤色巣が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

精囊 : 小型化が 300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

脾臓 : 大型化が対照群の雄 1 例にみられた。

胃 : 腺胃の暗赤色巣が対照群の雌 1 例と 100、300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌 1、2 及び 3 例にみられた。

精巣 : 小型化が 100 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

胃 : 腺胃の暗赤色巣が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

精巣 : 小型化が対照群の 1 例にみられた。

7.10 病理組織学検査 (Table 10-1~10-4、Appendix 9-1~9-86、10-1~10-20)

1) 投与期間終了時検査

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

精巣上体 : 軽度な精子肉芽腫が 300 mg/kg 投与群の 1 例 (剖検時に白色巣がみられた個体) に、軽微な管腔内細胞残屑が対照群の 2 例と 1000 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

心臓 : 軽微な心筋炎が対照群の雄 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例にみられた。

腎臓 : 軽微な尿細管再生が対照群の雄 3 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例にみられた。

肝臓	:	軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 5 例と雌 2 例及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例に、軽度な組織球細胞浸潤が対照群の雄 1 例にみられた。
肺（気管支を含む）	:	軽微な泡沫細胞の集簇が対照群の雄 1 例に、軽微な肺炎巣が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（剖検時に暗赤色巣がみられた個体）にみられた。
下垂体	:	嚢胞が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
精囊	:	剖検時に小型化がみられた 300 mg/kg 投与群の 1 例に変化はみられなかった。
脾臓	:	軽度な壊死巣が対照群の雄 1 例（剖検時に大型化がみられた個体）に、軽微又は軽度な髄外造血が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 5 例に、軽度な組織球細胞浸潤が対照群の雄 1 例にみられた。
胃	:	軽微又は軽度な腺胃の糜爛が対照群の雌 1 例と 100、300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌 1、2 及び 3 例（剖検時に暗赤色巣がみられた個体）に、軽微な前胃の糜爛が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
精巣	:	高度な精細管の萎縮が 100 mg/kg 投与群の 1 例（剖検時に小型化がみられた個体）にみられた。更に、軽微な精細管の萎縮が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 例にみられた。
膀胱	:	軽微な粘膜下細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

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

胃	:	軽微な腺胃の糜爛が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例（剖検時に暗赤色巣がみられた個体）にみられた。
精巣	:	軽度な精細管の萎縮が対照群の 1 例（剖検時に小型化がみられた個体）にみられた。

7.11 性周期（Table 11、Appendix 11-1~11-4）

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

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

対照群の 1 組が未交尾であった。他の組み合わせでは、ほとんどが交配開始後 5 日

までに交尾が認められた。交尾は認められたが雌が不妊であった組み合わせは、100 mg/kg 投与群の 1 組のみであった。したがって、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.13 分娩成績及び分娩・授乳状態 (Table 13、Appendix 13-1~13-4)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21~23 日にほぼ全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。なお、妊娠 25 日に至っても未分娩であった 1000 mg/kg 投与群の 1 例は剖検の結果、着床痕(2 個)がみられた。

授乳状態では、いずれの母動物にも営巣、哺育行動に異常はなかった。

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

性比及び出生時体重には対照群と各投与群との間に有意差はなく、外表異常は口唇裂が 300 mg/kg 投与群で 1 例みられたのみであった。

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

授乳期間中の死亡児は対照群で 3 例、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ 5、3 及び 2 例であった。したがって、生後 4 日生存率については対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

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

出生時及び生後 4 日の雌雄体重には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.17 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 17-1~17-4)

胸腺の頸部残留が対照群の雌雄各 1 例と 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられたが、用量との関連のないことから偶発的変化と判断した。その他の出生児にも異常はみられなかった。

8. 考察

ペルフルオロオクタンの0 (対照群: 1 v/v% Tween80 添加 1 w/v% CMC 溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (41~53 日間) 投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 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。

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 (摂水量含む)、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検所見には被験物質投与による影響は認められなかった。なお、病理組織学検査において、種々の変化が認められたが、出現頻度及び病理学的性状からいずれも自然発生によるものと判断した。

2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。なお、1000 mg/kg 投与群で妊娠 25 日に至っても分娩しない動物が 1 例発現した。この動物の剖検では、着床痕 (2 個) がみられた。本例のように着床が少なかった場合はしばしばみられる変化であることから、偶発的变化と判断した。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、出生率及び性比には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 日の体重及び生後 4 日剖検所見及び生存率には被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、ペルフルオロオクタンの反復投与毒性及び生殖発生毒性に対する無影響量はいずれも 1000 mg/kg/day と判断した。

9. 文献

- 1) ペルフルオロオクタンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R091、2008 年）
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp.221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 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.

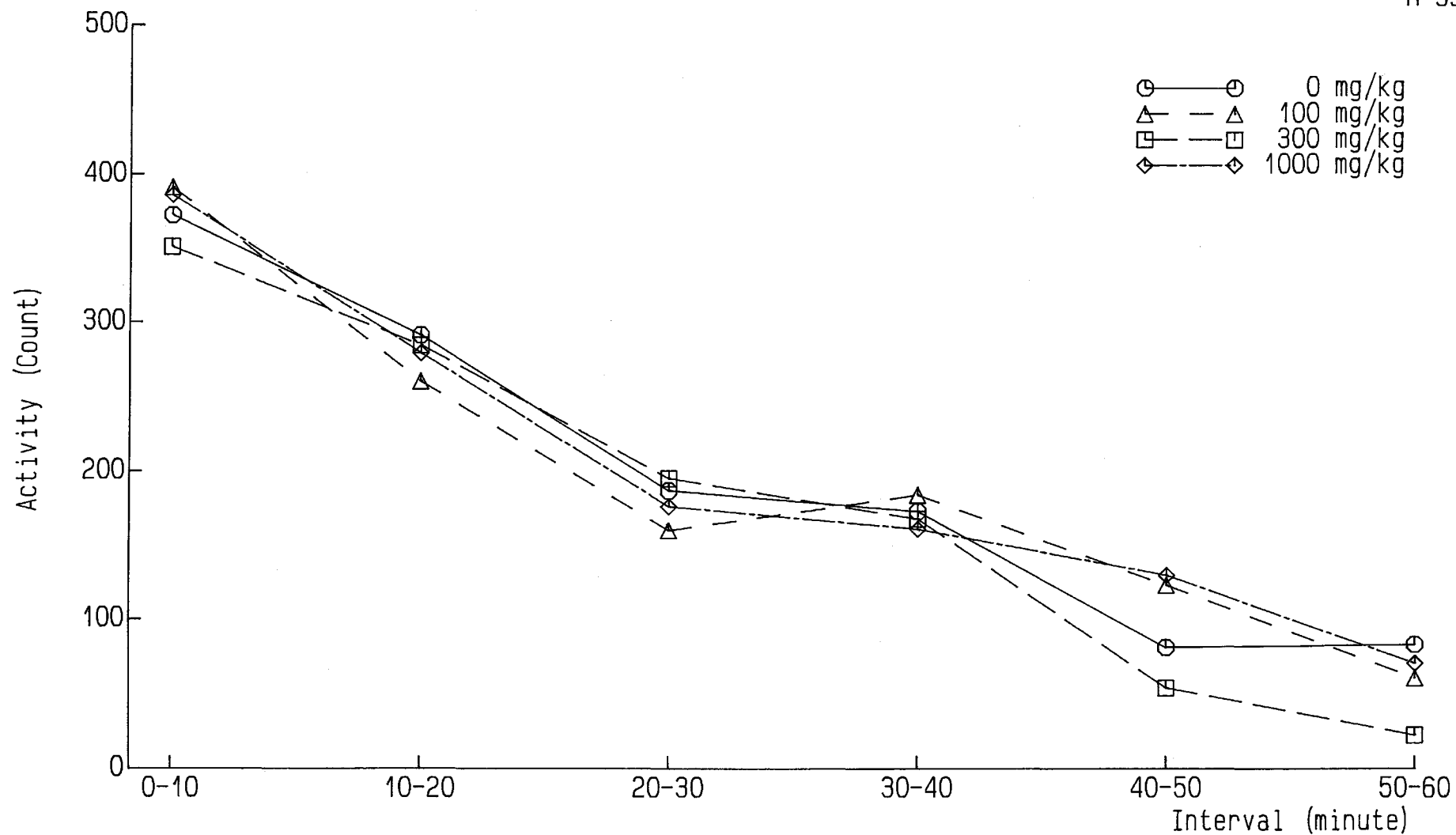


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

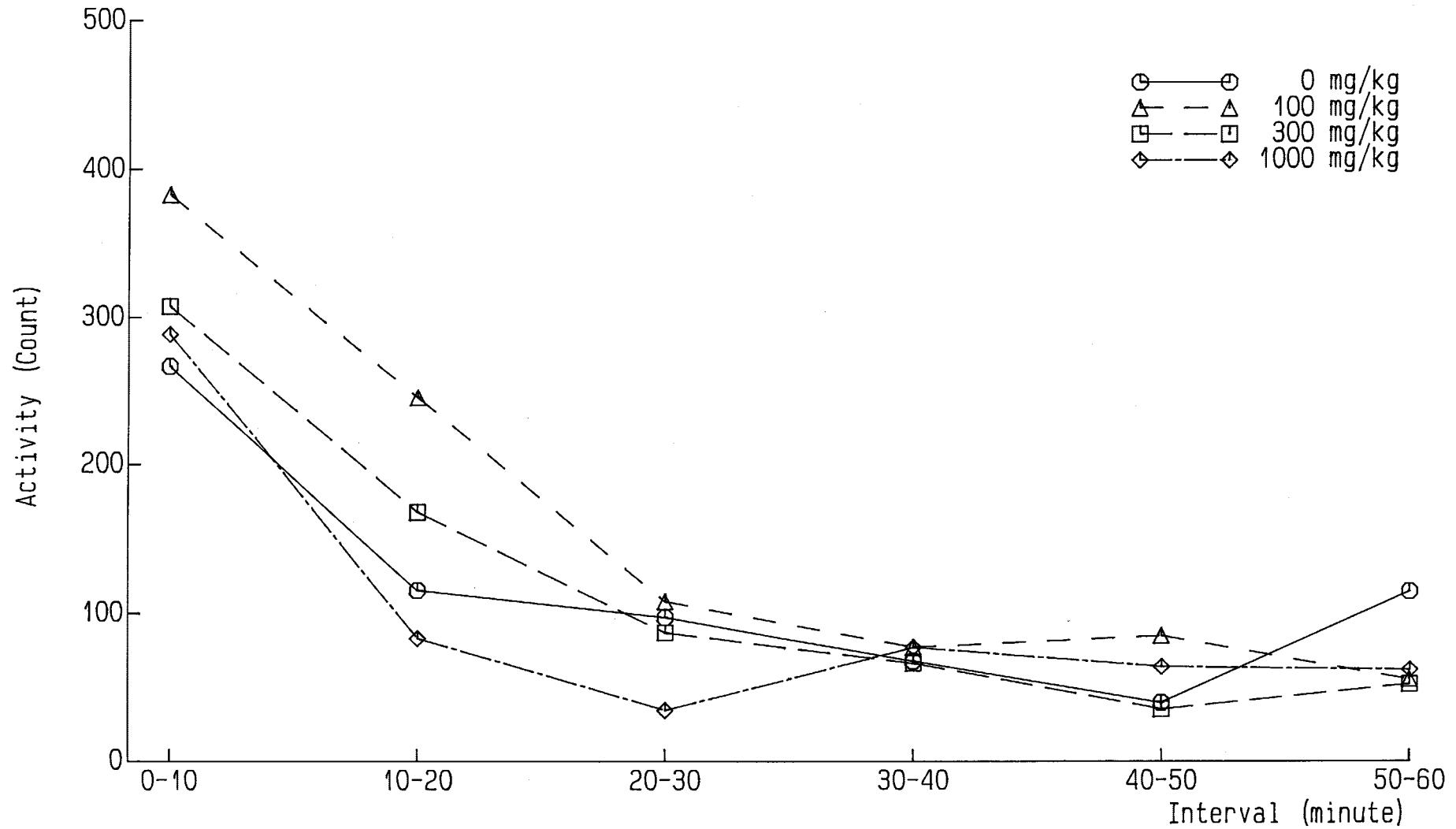


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane
Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

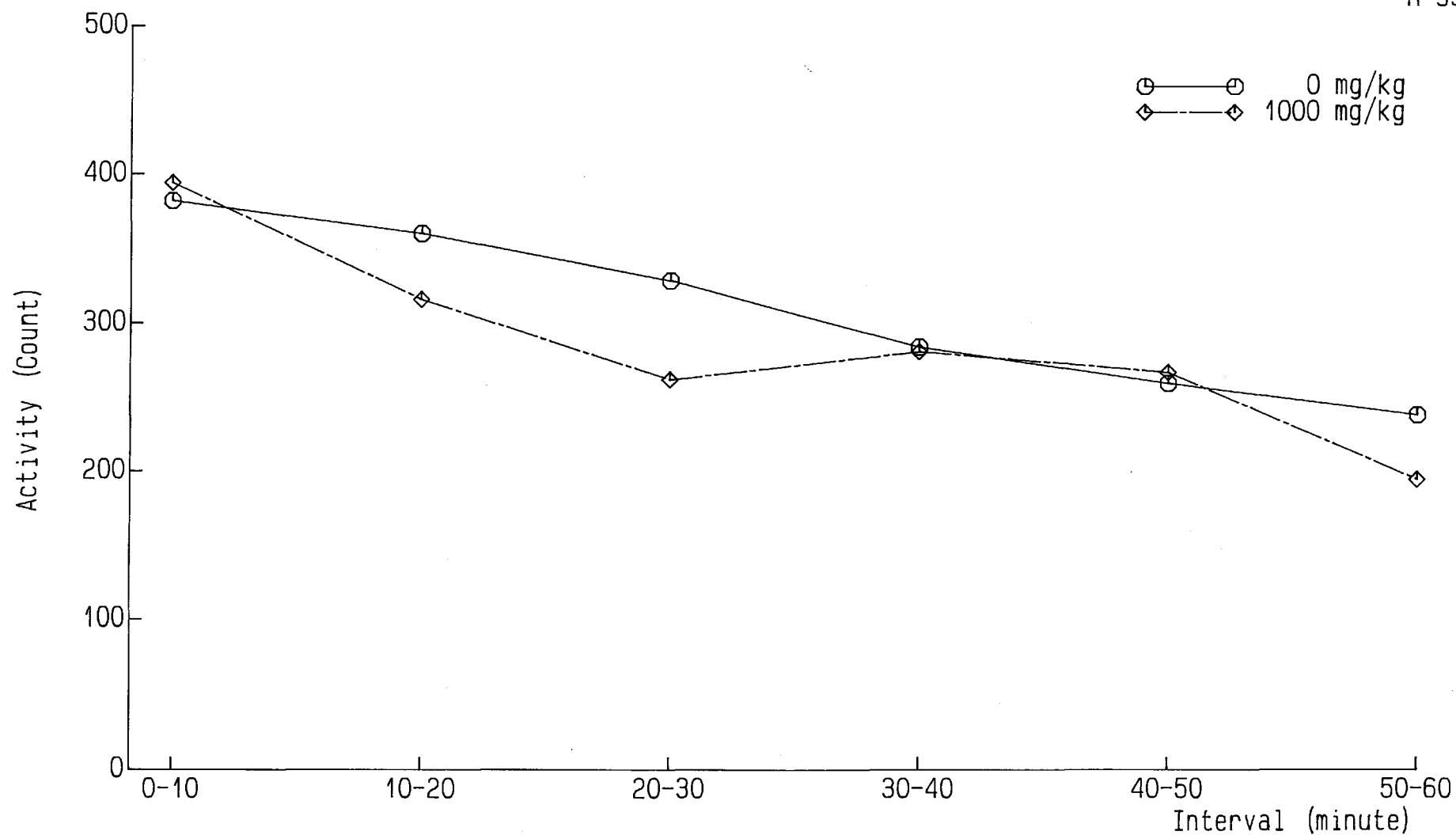


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

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

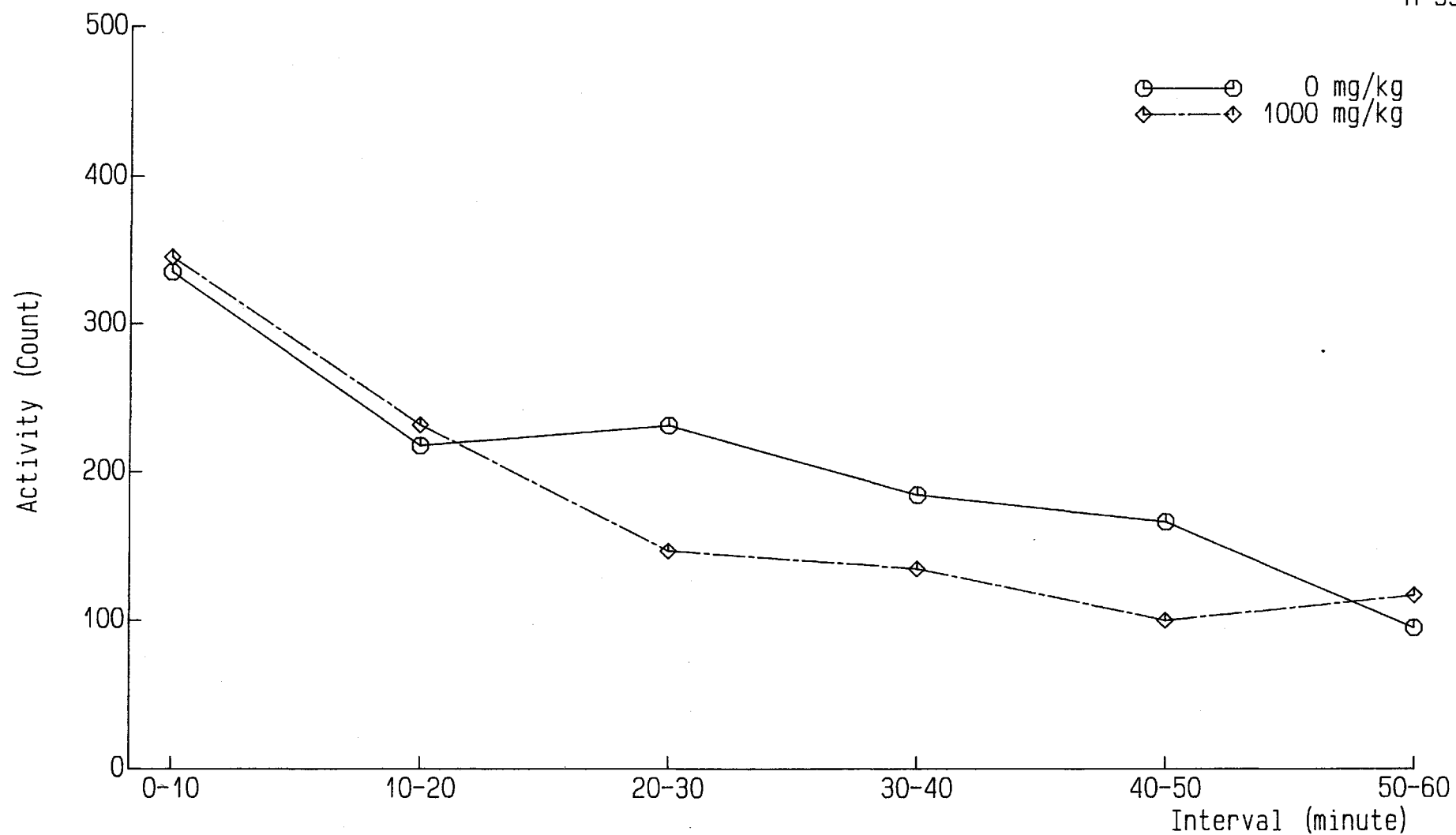


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

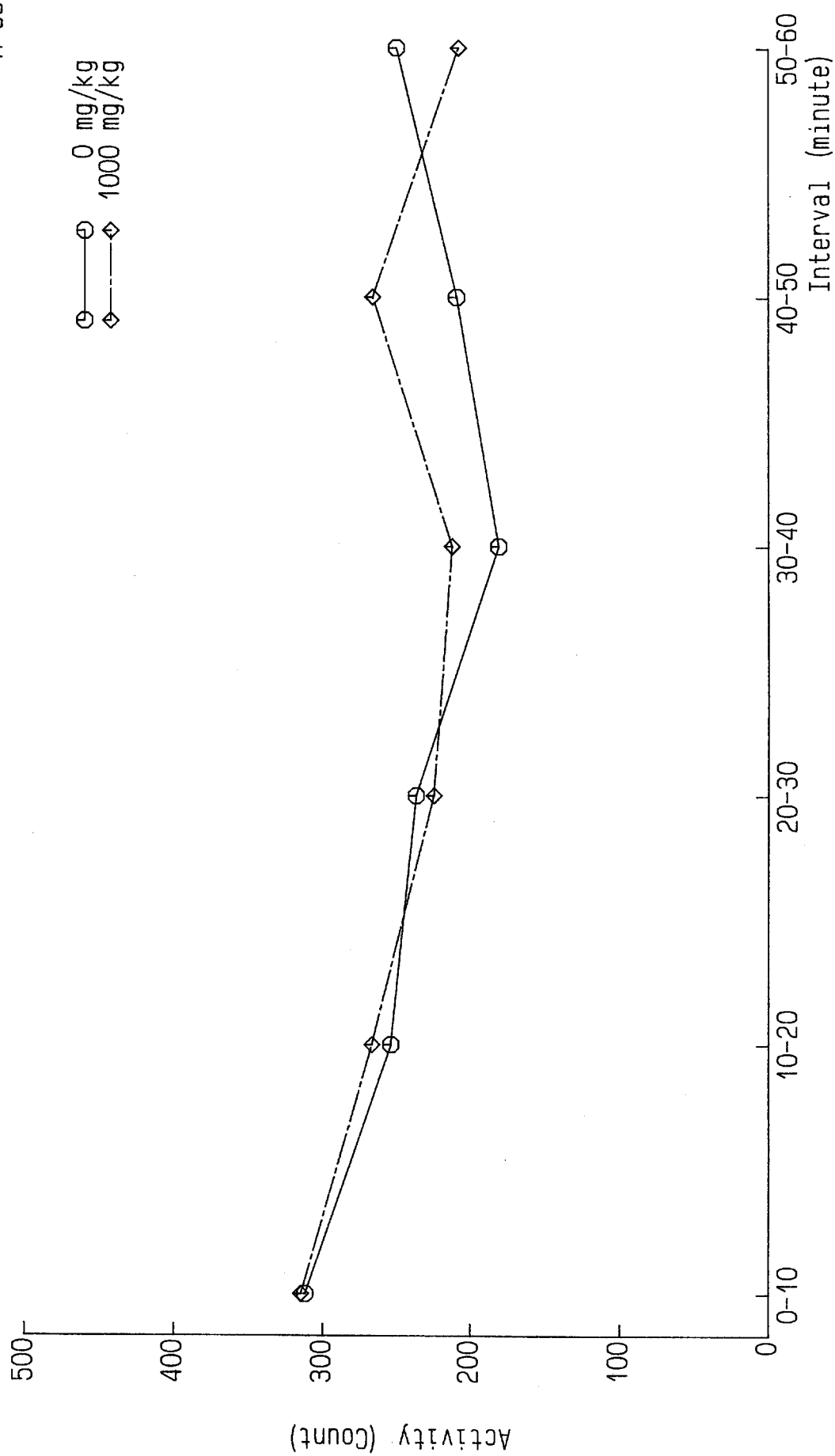


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

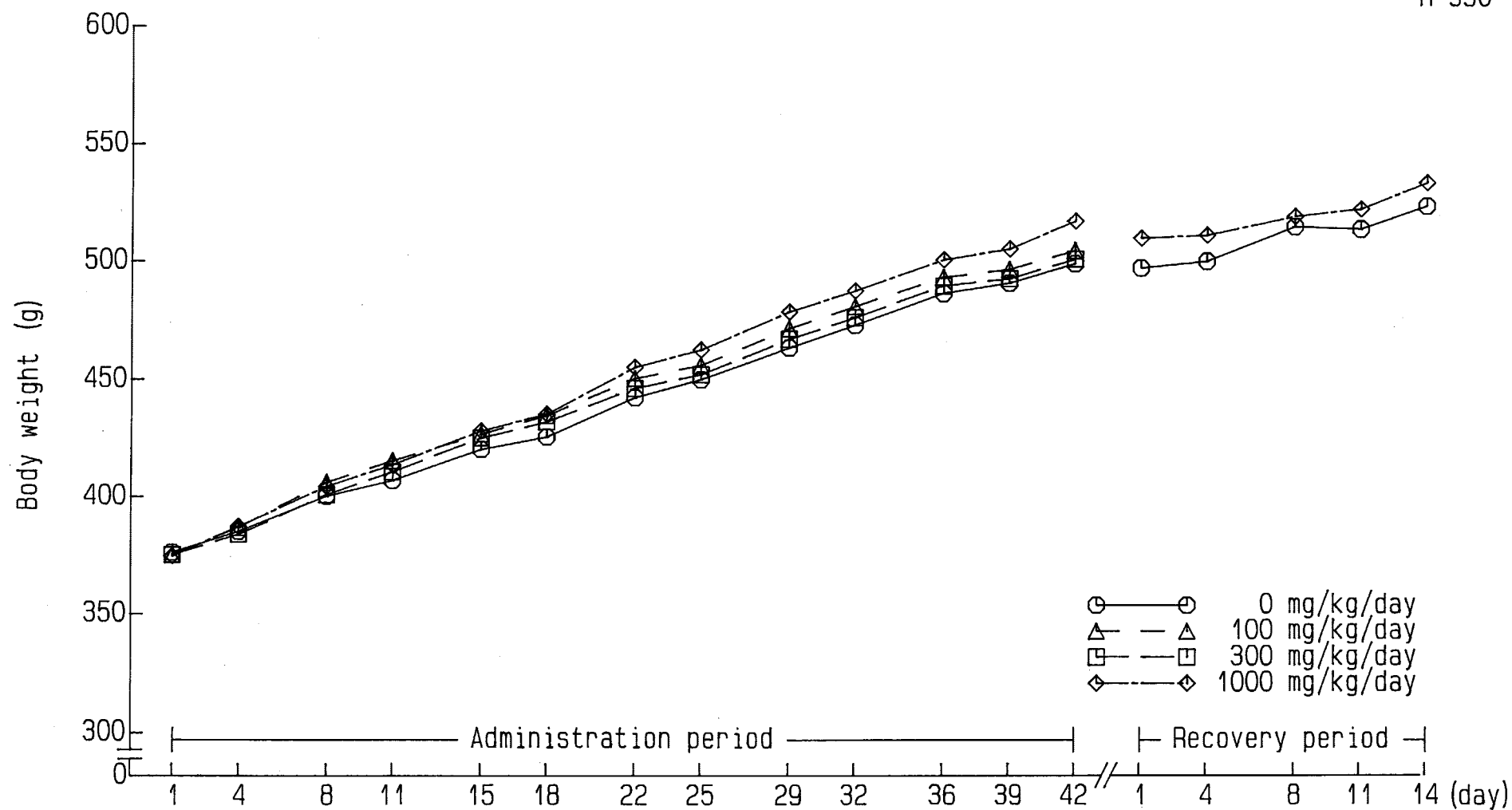


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

Body weight changes of male rats

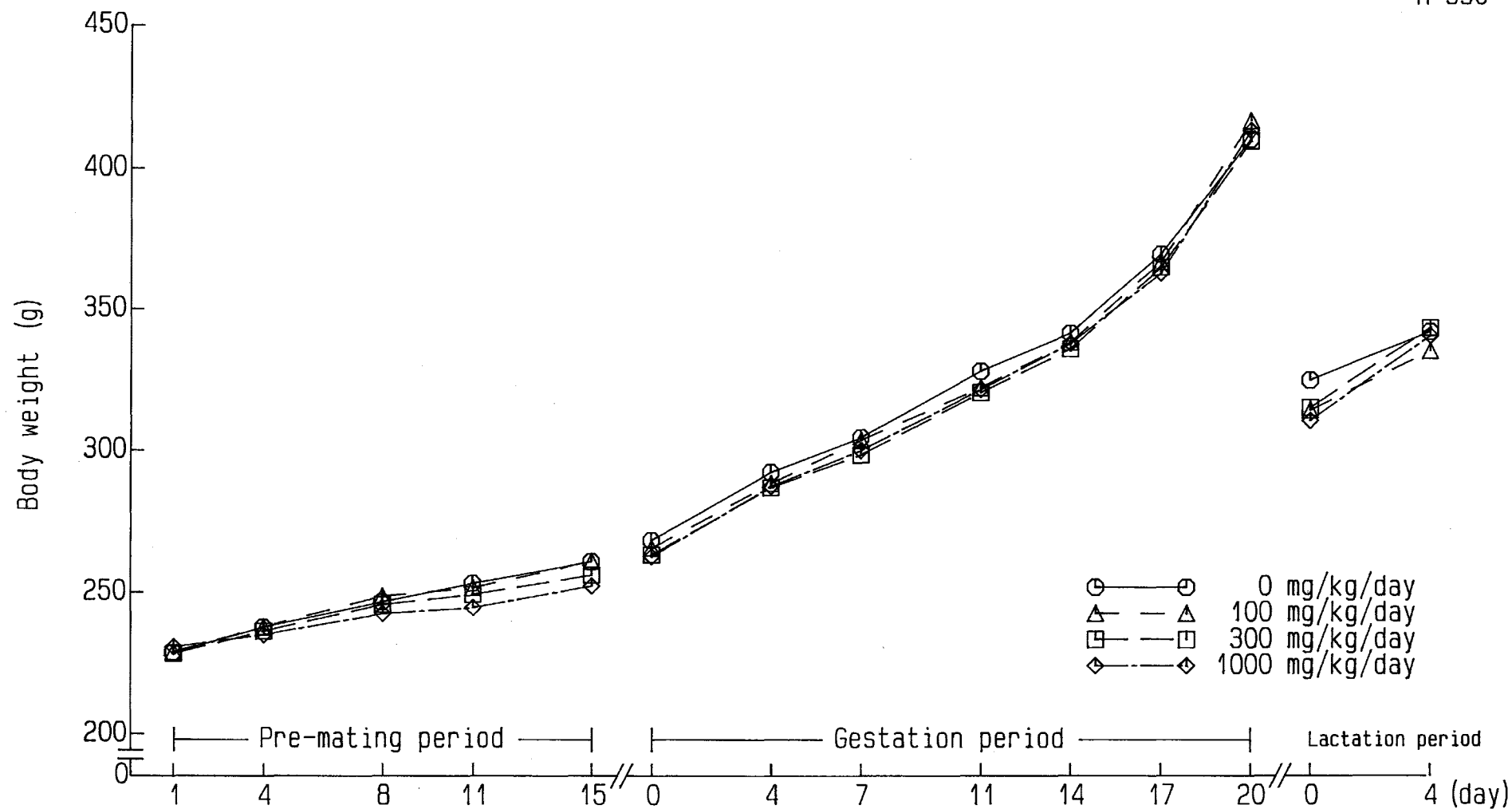


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

Body weight changes of female rats (Main group)

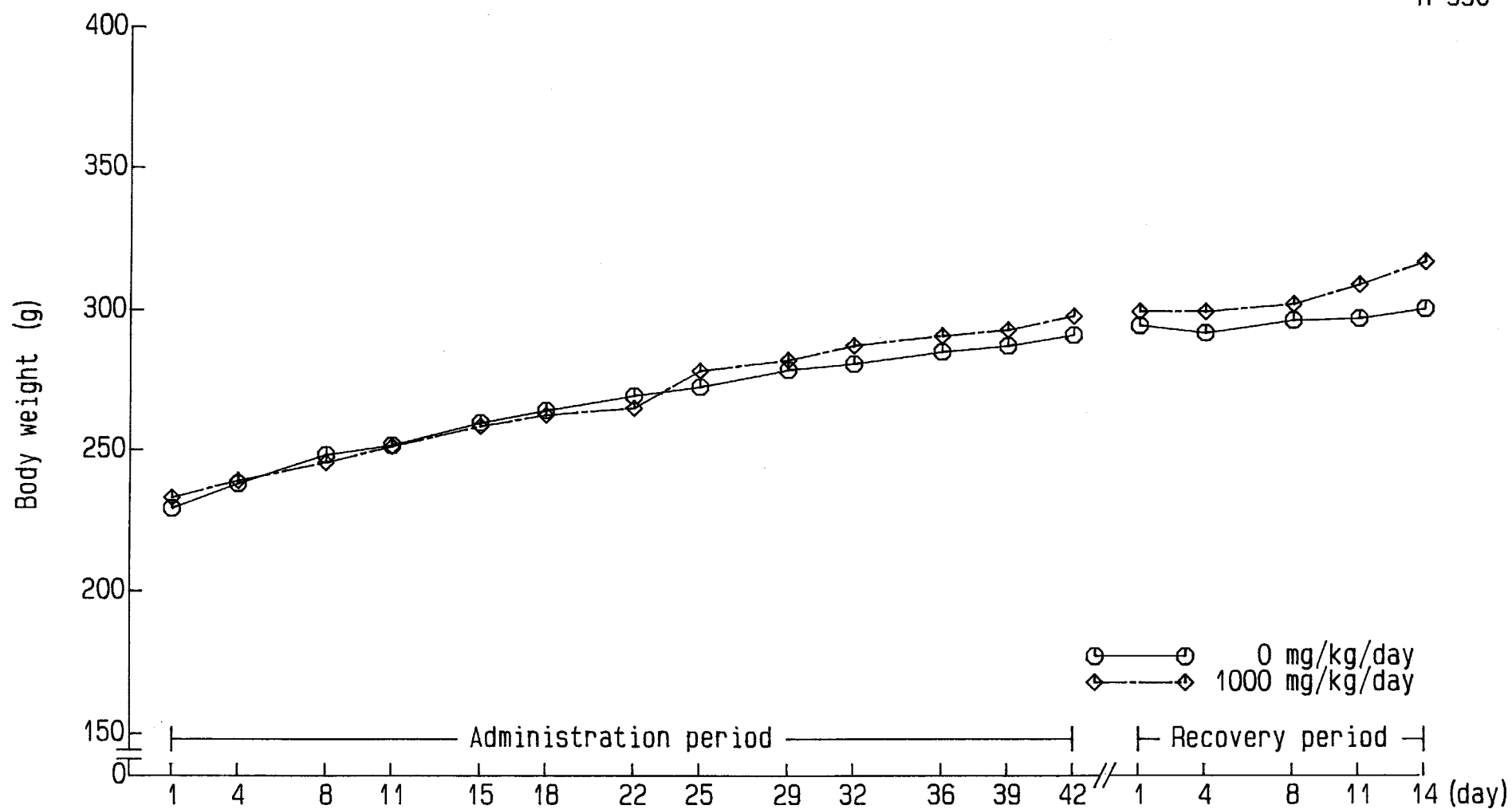


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

Body weight changes of female rats (Recovery group)

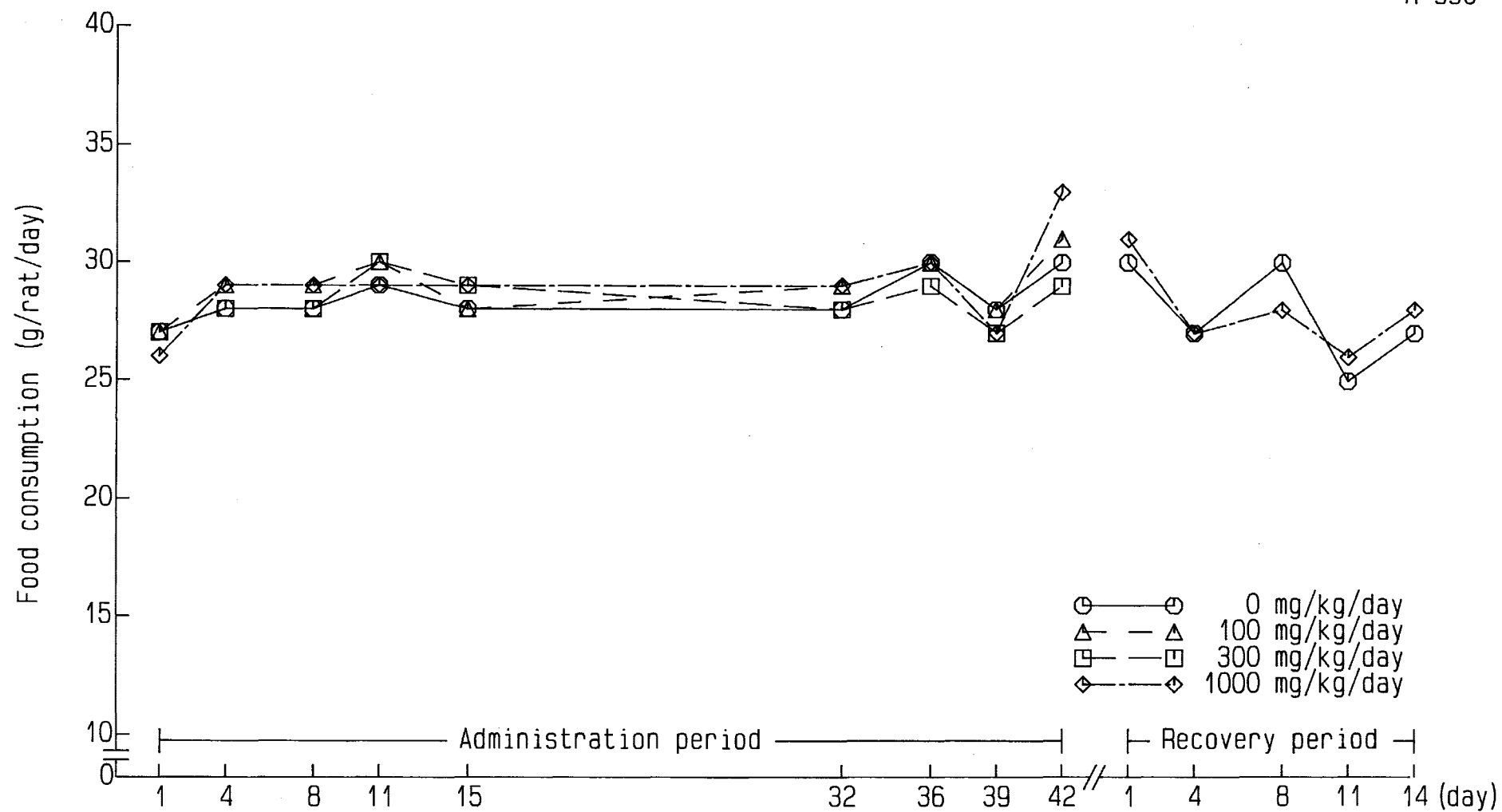


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

Food consumption of male rats

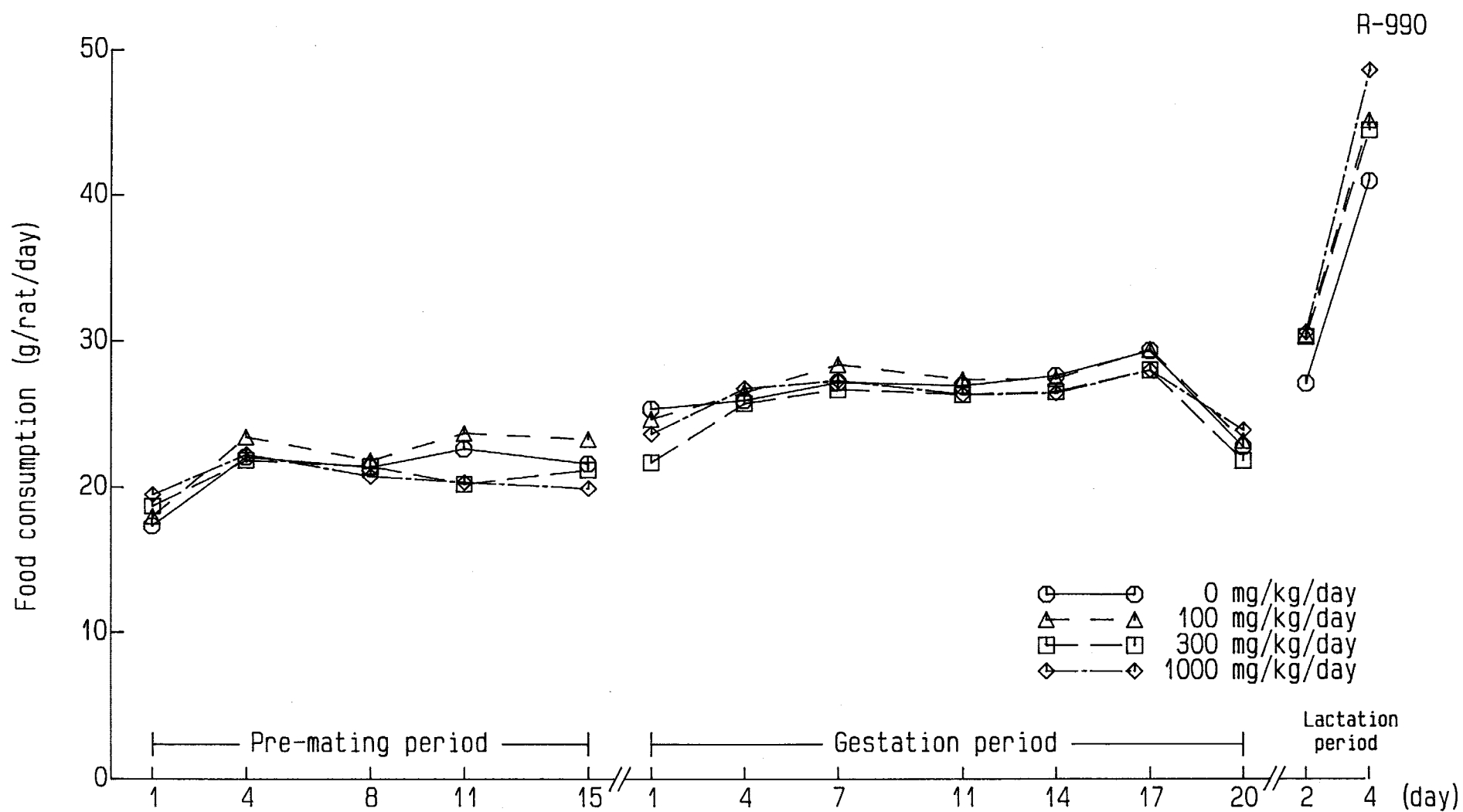


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

Food consumption of female rats (Main group)

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

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 Perfluorooctane

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

[illegible]

Table 1-3

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

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	22	23	24	25a)
0	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	1	0		
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
100	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	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	10	2	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	11	2	1	1	1 ^{b)}
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of gestation

b): Not delivered

Table 1-4

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

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	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	11	11	11	11	11
	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	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Day of lactation

Table 1-5

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

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

Clinical signs in male rats (Recovery period)

[illegible]

Table 1-7

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

Clinical signs in female rats (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1

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

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

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

Table 2-2

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

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

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

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

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

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

Table 2-4

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

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

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

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

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

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

Table 2-6

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

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

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

Table 2-7

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

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

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

Table 2-8

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

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

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

Table 2-9

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

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

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

Table 2-10

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

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

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

Table 2-11

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

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

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

Table 2-12

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

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

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

Table 2-13

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

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

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

Table 2-14

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-15

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-16

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-17

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-18

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-19

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-22

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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	12	12	12
Soft		1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-25

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	11	10
Some resistance/avoidance		2	0	1	2
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		9	11	9	10
Soft		3	1	3	2
Reactivity to handling					
Easy		10	12	11	10
Slightly awkward		2	0	1	2

Table 2-26

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	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		9	12	11	11
Soft		3	0	1	1
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 Perfluorooctane

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

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

Table 2-28

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

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

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

Table 2-29

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	11	11
Some resistance/avoidance		2	0	1	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		9	12	8	11
Soft		3	0	4	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	11	11
Slightly awkward		0	0	1	1

Table 2-30

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	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	11	12
Soft		0	0	1	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	11	12
Slightly awkward		0	0	1	0

Table 2-31

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

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

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

Table 2-32

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	11	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	10	12	12
Difficult		0	1	0	0
Fur condition					
Normal		11	11	12	12
Skin					
Normal		11	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	12
Lacrimation					
Normal		11	11	12	12
Piloerection					
Absent		11	11	12	12
Pupil size					
Normal		11	11	12	12
Salivation					
None		11	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	12
Vocalization					
None		10	9	12	12
Soft		1	1	0	0
Moderate		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		11	10	12	12
Slightly awkward		0	1	0	0

Table 2-33

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

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

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

Table 2-34

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

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

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

Table 2-35

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	11	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	12
Fur condition					
Normal		11	11	12	12
Skin					
Normal		11	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	12
Lacrimation					
Normal		11	11	12	12
Piloerection					
Absent		11	11	12	12
Pupil size					
Normal		11	11	12	12
Salivation					
None		11	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	12
Vocalization					
None		8	11	12	12
Soft		3	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy		11	11	12	12

Table 2-36

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

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

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

Table 2-37

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

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		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-38

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-40

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

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

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

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-43

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		4	5
Some resistance/avoidance		1	0
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 2-45

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

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	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-46

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

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		4± 2	3± 2	4± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	1± 1
Urination					
None		10	8	12	9
Small amount		2	3	0	2
Moderate amount		0	1	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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		5± 3	3± 2	5± 2	4± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		8	7	12	11
Small amount		4	5	0	0
Moderate amount		0	0	0	1

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		3± 2	3± 2	3± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 1	0± 0
Urination					
None		10	9	11	10
Small amount		2	3	1	1
Moderate amount		0	0	0	1

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		4± 2	4± 2	4± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 1	0± 0
Urination					
None		10	9	11	10
Small amount		2	2	1	2
Moderate amount		0	1	0	0

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		4± 2	5± 1	5± 2	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	9	12	9
Small amount		0	3	0	3

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		5± 2	4± 1	4± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 1	0± 1
Urination					
None		11	7	11	8
Small amount		1	4	1	4
Moderate amount		0	1	0	0

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		9± 2	8± 3	8± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	12
Small amount		1	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	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.)		8± 3	7± 3	7± 2	6± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	11	11
Small amount		0	0	1	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 Perfluorooctane

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	11	11	12	12
Arousal					
Normal		11	11	12	12
Convulsion					
None		11	11	12	12
Abnormal behavior					
None		11	11	12	12
Stereotypy					
None		11	11	12	12
Gait					
Normal		11	11	12	12
Posture					
Normal		11	11	12	12
Grooming					
None		11	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 1	5± 2	7± 2	6± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11
Small amount		0	0	0	1

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	11	11	12	12
Arousal					
Normal		11	11	12	12
Convulsion					
None		11	11	12	12
Abnormal behavior					
None		11	11	12	12
Stereotypy					
None		11	11	12	12
Gait					
Normal		11	11	12	12
Posture					
Normal		11	11	12	12
Grooming					
None		11	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 2	6± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	11	11
Small amount		0	0	1	1

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Arousal					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11
Stereotypy					
None		11	11	12	11
Gait					
Normal		11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Grooming					
None		11	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	6± 3	8± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 3	6± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		5± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		7± 3	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	8± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 1	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		4	4
Small amount		1	1

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 Perfluorooctane

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

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

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 Perfluorooctane

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		2	3
Small amount		3	2

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

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

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

Dose (mg/kg/day)		0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 1	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

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

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	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.)		62±18	68±24	77±24	65±13

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 Perfluorooctane

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

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Parameter	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.)		55±24	55± 9	51±10	38± 5

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 Perfluorooctane

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±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		61±17	46±11

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 Perfluorooctane

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

	Dose (mg/kg/day)	0	1000
Parameter	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		62± 8	74±19

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 Perfluorooctane

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±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		52±20	44±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 Perfluorooctane

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1376	515
	S.D.	176	123
100	No.	5	5
	Mean	1237	528
	S.D.	130	70
300	No.	5	5
	Mean	1485	677*
	S.D.	66	62D
1000	No.	5	5
	Mean	1336	604
	S.D.	82	92

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

Table 2-76

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

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	1043	507
	S.D.	108	121
100	No.	5	5
	Mean	1151	402
	S.D.	219	96
300	No.	5	5
	Mean	1195	429
	S.D.	94	60
1000	No.	5	5
	Mean	1078	475
	S.D.	78	45

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 Perfluorooctane

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	1091	492
	S.D.	151	94
1000	No.	5	5
	Mean	979	466
	S.D.	86	70

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 Perfluorooctane

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1318	757
	S.D.	341	85
1000	No.	5	5
	Mean	1525	780
	S.D.	197	103

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 Perfluorooctane

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1172	508
	S.D.	133	47
1000	No.	5	5
	Mean	1194	474
	S.D.	177	118

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 Perfluorooctane

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.	5	5	5	5	5	5
	Mean	372	292	188	174	82	1191
	S.D.	71	70	154	100	104	469
100	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	391	261	161	185	124	1183
	S.D.	25	103	119	104	136	487
300	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	351	285	196	169	54	1076
	S.D.	69	104	73	70	43	227
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	386	280	177	162	131	1208
	S.D.	26	103	112	118	103	391

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 Perfluorooctane

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

Dose mg/kg/day		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	267	116	98	68	40	116	705
	S.D.	104	112	112	130	41	97	516
100	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	383	246	109	78	86	56	958
	S.D.	99	75	82	73	98	78	328
300	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	308	169	88	67	36	53	721
	S.D.	83	95	50	68	27	68	267
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	289	84	35	78	65	63	614
	S.D.	36	41	13	66	92	63	233

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 Perfluorooctane

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

Dose mg/kg/day		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	382	360	329	285	261	240	1857
	S.D.	73	31	28	62	59	89	154
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	394	316	263	282	268	196	1720
	S.D.	62	64	117	72	46	93	348

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 Perfluorooctane

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	335	218	232	186	168	96	1237
	S.D.	70	49	52	94	90	71	266
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	345	232	148	136	101	118	1079
	S.D.	45	77	111	114	65	119	431

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 Perfluorooctane

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	312	254	237	182	210	251	1446
	S.D.	141	125	86	82	97	94	559
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	315	267	225	213	267	209	1497
	S.D.	65	64	72	90	52	68	321

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 Perfluorooctane

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	12
	Mean	376.3	385.3	400.4	407.3	420.5	425.9	442.8	450.6	464.2	473.6	486.8	491.3	499.6	123.3
	S.D.	14.5	15.7	18.5	20.9	23.5	23.6	25.3	27.8	29.5	29.4	31.1	30.9	32.9	24.9
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	375.4	387.3	406.5	415.6	427.3	435.0	450.9	456.7	472.4	481.6	493.8	497.3	505.0	129.6
	S.D.	12.5	10.8	10.4	11.5	15.0	12.5	16.1	17.4	18.0	18.4	20.8	20.7	20.5	16.6
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	375.6	384.3	401.3	411.1	425.7	432.5	446.9	452.8	468.0	477.0	490.3	493.4	501.5	125.9
	S.D.	14.0	14.2	16.4	15.7	19.2	19.5	19.5	21.4	24.6	23.9	27.8	26.6	29.6	17.6
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	375.2	387.7	404.9	414.1	428.8	435.9	455.8	463.3	479.4	488.1	501.3	506.0	517.6	142.4
	S.D.	14.2	15.3	16.7	18.3	19.1	17.8	20.3	22.7	24.9	25.3	25.0	28.7	30.2	23.7

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 Perfluorooctane

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.	12	12	12	12	12	12
	Mean	228.6	237.6	246.6	253.3	260.8	32.3
	S.D.	14.8	13.0	15.0	18.2	19.2	11.1
100	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	229.0	237.8	248.8	251.8	261.1	32.1
	S.D.	12.6	10.6	13.2	14.5	14.8	7.8
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	228.4	236.3	245.8	249.3	256.3	27.9
	S.D.	13.6	14.4	14.2	15.7	18.1	9.0
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	230.7	235.0	242.6	244.6	252.3	21.7*
	S.D.	11.5	14.2	15.4	15.2	16.1	6.7D

Unit: g

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 3-3

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

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.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	268.5	292.7	305.0	328.3	341.6	369.9	410.5
	S.D.	15.8	15.8	17.2	19.6	20.6	25.3	31.8
100	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	265.8	288.9	304.1	322.5	338.5	367.2	416.9
	S.D.	11.0	13.2	14.7	16.1	16.8	17.6	21.7
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	263.5	287.3	299.0	320.8	336.2	365.1	409.8
	S.D.	21.3	20.2	24.1	21.8	25.0	27.5	28.0
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	262.8	287.8	300.4	321.8	338.1	363.0	413.5
	S.D.	18.1	17.2	17.3	20.7	23.2	28.6	39.2

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 Perfluorooctane

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

Dose mg/kg/day		Administration		Gain 0-4
		0	4a)	
0	No.	11	11	11
	Mean	325.5	342.5	17.0
	S.D.	26.6	19.8	10.2
100	No.	11	11	11
	Mean	315.0	335.7	20.7
	S.D.	13.7	14.5	15.6
300	No.	12	12	12
	Mean	315.8	343.8	28.0
	S.D.	18.6	25.8	18.7
1000	No.	11	11	11
	Mean	311.4	341.0	29.6
	S.D.	18.2	14.4	17.6

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of lactation

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 Perfluorooctane

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	42	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	229.2	238.0	248.2	251.8	259.8	264.4	269.6	272.8	279.0	281.2	285.4	287.6	291.4	62.2
	S.D.	19.0	17.8	20.5	21.7	24.3	23.7	23.5	26.4	25.0	26.5	25.8	28.0	25.0	9.4
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	233.2	239.2	245.6	251.2	258.6	262.6	265.2	278.6	282.4	287.6	291.0	293.2	298.0	64.8
	S.D.	13.9	14.1	16.7	11.2	12.1	14.1	18.5	15.1	17.7	21.1	21.1	16.9	19.6	7.6

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 Perfluorooctane

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	497.6	500.6	515.0	514.0	523.8
	S.D.	41.8	42.8	41.4	41.3	41.2
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	510.6	511.8	519.8	522.8	534.2
	S.D.	29.7	29.4	33.6	35.6	38.7

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 Perfluorooctane

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	294.8	292.4	296.8	297.4	300.8
	S.D.	27.9	27.9	28.5	31.4	30.3
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	299.8	299.8	302.4	309.2	317.0
	S.D.	17.1	18.6	20.2	21.1	20.7

Unit: g

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 4-1

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

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.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27.4	28.2	28.1	28.9	27.8	28.3	29.6	27.8	30.2
	S.D.	2.2	1.9	2.4	2.2	2.0	3.3	3.1	2.9	2.8
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27.0	28.5	29.3	29.8	28.2	28.8	29.7	27.7	31.0
	S.D.	1.9	2.5	1.5	2.6	2.5	2.7	2.4	2.1	2.7
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27.1	27.8	28.1	29.8	28.9	28.3	29.0	27.2	29.4
	S.D.	3.2	2.2	2.0	1.9	2.6	3.1	2.5	2.2	2.6
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26.1	29.0	28.8	28.6	29.1	28.5	30.0	27.3	32.8
	S.D.	2.4	2.3	2.1	2.1	2.1	3.7	2.1	5.1	3.4

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 Perfluorooctane

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.	12	12	12	12	12
	Mean	17.3	22.1	21.4	22.7	21.7
	S.D.	3.3	2.9	3.0	3.6	3.7
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	18.0	23.5	21.9	23.8	23.4
	S.D.	2.8	1.4	1.4	3.6	3.2
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	18.7	21.9	21.5	20.3	21.3
	S.D.	3.1	3.8	1.9	3.8	4.2
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19.5	22.3	20.8	20.4	20.0
	S.D.	2.0	3.0	2.5	2.8	2.8

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 Perfluorooctane

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

Dose mg/kg/day		Administration						
		1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	25.5	26.1	27.3	27.1	27.8	29.5	23.0
	S.D.	5.2	2.7	3.8	3.1	3.3	3.0	2.8
100	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	24.8	26.6	28.5	27.5	27.6	29.6	23.4
	S.D.	3.1	2.6	2.2	2.9	2.9	2.0	2.5
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	21.8	25.9	26.8	26.5	26.7	28.2	22.0
	S.D.	3.3	3.2	4.3	3.1	3.0	2.9	2.0
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	23.8	26.9	27.4	26.5	26.6	28.2	24.1
	S.D.	5.2	2.1	1.9	2.5	2.1	4.2	2.7

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 Perfluorooctane

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

Dose mg/kg/day		Administration	
		2	4a)
0	No.	11	11
	Mean	27.3	41.3
	S.D.	5.4	7.5
100	No.	11	11
	Mean	30.6	45.5
	S.D.	7.8	6.6
300	No.	12	12
	Mean	30.5	44.8
	S.D.	7.4	6.4
1000	No.	11	11
	Mean	30.8	49.0*
	S.D.	8.2	7.3D

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of lactation

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

D: Dunnett's test

Table 4-5

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

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	5
	Mean	18.6	22.6	21.8	22.8	23.0	21.4	20.2	20.0	21.8
	S.D.	5.1	2.9	3.1	3.7	5.1	3.8	3.8	4.0	2.8
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	21.0	25.2	22.4	22.6	22.0	22.8	21.2	20.2	20.8
	S.D.	0.7	1.9	3.0	2.4	3.2	4.0	3.1	2.7	3.0

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 Perfluorooctane

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	5
	Mean	30.4	27.0	29.6	25.4	27.0
	S.D.	3.4	3.3	3.4	4.2	6.3
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	31.2	27.2	27.6	25.6	28.0
	S.D.	3.3	2.2	2.1	1.3	2.8

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

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

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	5
	Mean	23.8	19.2	20.0	20.0	21.6
	S.D.	4.3	3.4	2.3	5.1	3.2
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	22.2	20.2	18.4	22.0	21.6
	S.D.	3.3	2.9	2.9	2.3	2.8

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1

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

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	0	2	1	2	0	0	2	3	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0													
100	5	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	1	3	1	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0													
300	5	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	3	2	0	0	0	3	0	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0													
1000	5	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	1	4	0	0	0	2	3	0	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					

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		0	5	0
100	5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0		5	0	0	0	0		0	5	0
300	5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0		5	0	0	0	0		0	5	0
1000	5	5	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

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

		URINE SEDIMENT																																	
Dose mg/kg/day	No.											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	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0
100	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0
300	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5	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	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5	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 5-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Perfluorooctane

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	48	19.6	1870
		S.D.	6	6.5	409
100	5	Mean	44	16.1	1948
		S.D.	5	1.8	284
300	5	Mean	42	14.2	1997
		S.D.	6	2.5	101
1000	5	Mean	43	12.0*	2270
		S.D.	7	2.3D	191

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

D : Dunnett's test

Table 5-5

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

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	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
1000	5	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	2	2	0	0	2	1	2	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	

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	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0

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

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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 Perfluorooctane

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	45	20.8	1823
		S.D.	11	8.4	449
1000	5	Mean	34	14.0	2168
		S.D.	3	1.8	248

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 Perfluorooctane

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	WBC $\times 10^2/\mu\text{L}$
0	5	Mean	877	15.5	43.0	48.9	17.6	36.0	1.5	122.2	14.1	19.3	374	93.6
		S.D.	37	0.7	2.2	1.1	0.5	0.4	0.2	7.8	1.2	2.4	143	15.5
100	5	Mean	896	16.2	45.2	50.5	18.1	35.8	1.5	113.4	15.2	21.1	334	98.8
		S.D.	39	0.5	1.8	1.3	0.4	0.7	0.2	14.7	0.8	1.9	38	21.5
300	5	Mean	891	15.9	44.7	50.2	17.9	35.6	1.4	106.9	14.6	21.7	284	77.2
		S.D.	32	0.2	1.0	1.9	0.7	0.3	0.2	16.1	1.4	3.3	17	11.2
1000	5	Mean	890	16.0	44.6	50.1	18.0	35.9	1.5	116.7	14.4	20.8	293	84.0
		S.D.	38	0.7	2.6	1.7	0.5	0.5	0.4	11.6	0.7	0.8	31	18.3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2

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

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	69.0	27.3	1.1	0.3	1.9	0.4	64.3	25.8	1.0	0.3	1.8	0.4
		S.D.	8.8	8.1	0.5	0.1	0.8	0.2	10.9	10.2	0.4	0.2	0.8	0.3
100	5	Mean	65.8	30.6	1.1	0.2	1.9	0.4	65.1	30.1	1.1	0.3	1.9	0.4
		S.D.	14.0	13.8	0.2	0.1	0.7	0.2	22.1	17.3	0.2	0.1	0.8	0.2
300	5	Mean	73.6	21.7	1.4	0.3	2.4	0.6	57.0	16.6	1.0	0.2	1.9	0.4
		S.D.	2.9	2.6	0.4	0.1	0.7	0.2	9.7	1.9	0.3	0.1	0.6	0.2
1000	5	Mean	75.7	20.8	1.1	0.3	1.9	0.3	63.7	17.4	0.9	0.2	1.6	0.3
		S.D.	4.9	5.1	0.4	0.1	0.5	0.1	16.3	4.9	0.2	0.1	0.3	0.1

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 Perfluorooctane

Hematology (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	No.		RBC X10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	WBC X10 ² /μL
0	5	Mean	692	13.2	37.6	54.4	19.0	35.0	6.3	163.8	12.2	16.1	314	104.4
		S.D.	59	1.0	2.9	1.5	0.5	0.4	1.3	18.4	0.4	1.0	79	6.6
100	5	Mean	686	13.3	37.8	55.1	19.4	35.3	6.3	157.1	11.8	14.8	310	97.0
		S.D.	36	0.5	1.8	2.1	0.5	0.9	2.6	28.0	1.0	1.6	82	25.0
300	5	Mean	732	13.8	39.0	53.4	18.8	35.3	5.3	141.0	12.0	16.8	314	109.8
		S.D.	31	0.5	1.3	1.7	0.5	0.3	1.1	18.8	1.3	2.9	51	23.7
1000	5	Mean	699	13.5	38.5	55.1	19.3	34.9	6.8	144.9	12.0	16.8	295	132.6
		S.D.	21	0.7	1.8	1.3	0.5	0.5	1.4	11.5	0.9	3.0	40	56.9

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 Perfluorooctane

Hematology (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	No.		Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	61.0	35.1	0.9	0.2	2.5	0.4	64.0	36.3	1.0	0.2	2.6	0.4
		S.D.	6.8	6.2	0.4	0.1	0.6	0.1	10.8	4.6	0.4	0.1	0.6	0.1
100	5	Mean	67.7	27.3	1.1	0.2	2.6	1.0	65.3	27.1	1.0	0.2	2.4	0.9
		S.D.	7.6	7.3	0.5	0.1	0.9	0.9	16.8	10.5	0.3	0.1	0.6	0.8
300	5	Mean	57.9	37.6	1.0	0.2	2.9	0.4	64.2	40.8	1.0	0.3	3.1	0.4
		S.D.	9.5	9.4	0.4	0.1	0.5	0.1	19.4	11.2	0.3	0.1	0.6	0.3
1000	5	Mean	59.1	37.3	0.7	0.2	2.1	0.5	80.2	47.9	0.9	0.4	2.5	0.8
		S.D.	9.0	8.9	0.2	0.1	0.8	0.2	41.1	19.0	0.3	0.3	1.0	0.6

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 Perfluorooctane

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	WBC $\times 10^2/\mu\text{L}$
0	5	Mean	892	15.9	44.0	49.3	17.8	36.1	1.4	111.6	13.7	19.8	269	116.7
		S.D.	41	0.5	2.0	1.6	0.7	0.7	0.3	19.4	1.5	2.5	18	22.4
1000	5	Mean	919	16.2	44.9	48.9	17.7	36.1	1.1	111.8	15.7*	22.3	274	102.4
		S.D.	31	0.5	1.3	0.6	0.1	0.2	0.4	12.0	0.9T	2.4	14	32.6

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

T : Student's t-test

Table 6-6

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

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		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	74.6	21.1	1.5	0.3	2.0	0.4	86.6	25.0	1.8	0.4	2.4	0.4
		S.D.	6.8	6.1	0.5	0.1	0.5	0.2	15.8	9.3	0.8	0.2	0.8	0.3
1000	5	Mean	76.1	19.6	1.1	0.3	2.4	0.6	77.4	20.5	1.2	0.3	2.4	0.6
		S.D.	5.4	4.7	0.3	0.1	0.9	0.5	23.4	9.6	0.5	0.2	1.1	0.5

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-7

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

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.		RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	WBC $\times 10^2/\mu\text{L}$
0	5	Mean	857	16.0	43.6	51.0	18.7	36.6	1.2	121.1	12.8	19.4	207	74.2
		S.D.	42	0.4	0.9	1.8	0.6	0.2	0.3	9.5	0.4	1.1	26	19.6
1000	5	Mean	832	16.0	42.8	51.6	19.3	37.4	1.2	124.7	12.9	19.4	203	78.6
		S.D.	34	0.4	0.8	1.8	0.6	0.6	0.4	11.5	0.5	1.0	6	20.5

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 Perfluorooctane

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.		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	76.4	19.1	1.8	0.2	2.1	0.4	57.0	14.0	1.2	0.2	1.5	0.3
		S.D.	6.3	6.1	0.7	0.1	0.3	0.1	16.9	5.7	0.1	0.1	0.4	0.1
1000	5	Mean	76.7	18.5	1.7	0.3	2.2	0.6	59.3	15.4	1.4	0.2	1.7	0.5
		S.D.	7.6	7.4	0.2	0.1	0.7	0.2	11.4	10.5	0.4	0.1	0.7	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 Perfluorooctane

Blood chemistry (Week 6 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	88	42	60	0	447	45	41	75	0.1	124
		S.D.	44	26	23	1	64	10	25	16	0.1	14
100	5	Mean	71	34	61	0	478	52	40	86	0.1	139
		S.D.	8	7	11	1	46	11	9	14	0.0	10
300	5	Mean	69	29	48	0	397	37	30	68	0.1	140
		S.D.	9	5	9	1	73	7	14	12	0.0	17
1000	5	Mean	70	33	54	0	379	38	35	69	0.1	143
		S.D.	8	6	12	0	79	10	10	11	0.0	7

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 Perfluorooctane

Blood chemistry (Week 6 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	0.28	145	4.7	108	9.3	6.4	6.2	2.6	0.75
		S.D.	2	0.02	1	0.2	2	0.3	0.5	0.2	0.3	0.12
100	5	Mean	14	0.25	146	4.7	109	9.6	6.8	6.3	2.8	0.81
		S.D.	2	0.02	1	0.0	2	0.4	0.1	0.3	0.1	0.06
300	5	Mean	17	0.28	146	4.6	108	9.5	6.7	6.0	2.7	0.82
		S.D.	2	0.04	1	0.4	1	0.2	0.5	0.3	0.1	0.02
1000	5	Mean	16	0.24	145	4.7	107	9.6	6.5	6.3	2.8	0.80
		S.D.	2	0.03	1	0.1	2	0.2	0.2	0.3	0.0	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 Perfluorooctane

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	78	50	51	1	236	59	53	113	0.1	130
		S.D.	18	12	13	0	121	13	17	19	0.0	19
100	5	Mean	102	63	61	1	189	54	42	104	0.1	124
		S.D.	24	27	13	1	40	6	14	7	0.0	9
300	5	Mean	77	50	43	1	256	59	52	113	0.1	125
		S.D.	4	10	4	1	109	21	24	28	0.0	14
1000	5	Mean	91	56	71	0	296	58	55	111	0.1	128
		S.D.	19	14	15	0	63	7	22	13	0.0	9

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 Perfluorooctane

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	0.30	142	4.6	109	9.9	6.6	6.3	2.9	0.87
		S.D.	2	0.01	1	0.2	3	0.1	0.5	0.1	0.1	0.04
100	5	Mean	16	0.32	142	4.4	108	10.0	7.5	6.1	2.8	0.87
		S.D.	0	0.02	2	0.4	3	0.2	0.5	0.1	0.1	0.04
300	5	Mean	20*	0.32	142	4.3	108	9.8	7.2	6.1	2.9	0.89
		S.D.	2D	0.02	2	0.3	2	0.3	0.2	0.3	0.1	0.10
1000	5	Mean	17	0.30	143	4.6	109	10.1	7.2	6.2	2.9	0.86
		S.D.	3	0.03	3	0.3	2	0.2	1.1	0.2	0.1	0.04

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

D : Dunnett's test

Table 7-5

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

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	70	32	59	0	350	53	40	88	0.1	144
		S.D.	9	5	11	1	75	4	13	5	0.0	13
1000	5	Mean	69	30	56	0	390	41*	41	76*	0.1	139
		S.D.	5	3	9	0	92	7T	17	11T	0.0	12

* : $p < 0.05$ (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 Perfluorooctane

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	4.7	107	9.3	6.3	6.1	2.7	0.82
		S.D.	3	0.05	2	0.3	1	0.1	0.5	0.2	0.1	0.04
1000	5	Mean	15	0.26	144	4.7	107	9.4	6.5	6.2	2.7	0.80
		S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.2	0.3	0.3	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 Perfluorooctane

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	65	27	38	1	164	52	16	101	0.1	132
		S.D.	11	8	9	0	42	10	4	15	0.0	10
1000	5	Mean	60	30	38	1	202	60	27	117	0.1	135
		S.D.	4	5	7	0	46	9	12	18	0.0	8

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 Perfluorooctane

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	20	0.36	141	4.7	108	9.8	5.3	6.8	3.1	0.86
		S.D.	4	0.03	1	0.4	1	0.4	0.7	0.4	0.2	0.06
1000	5	Mean	18	0.32	141	4.6	109	9.8	4.8	6.7	3.2	0.90
		S.D.	3	0.03	2	0.5	2	0.4	0.6	0.4	0.3	0.06

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 Perfluorooctane

Organ weight of male rats (Main group)

			Body weight	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	5	5	5	5	5
		Mean	471	2.07	22.6	337	1.30	12.90
		S.D.	29	0.06	3.2	49	0.07	1.01
	100	No.	12	5	5	5	5	5
		Mean	473	2.10	27.1	306	1.42	12.12
		S.D.	19	0.03	7.3	82	0.12	0.99
	300	No.	12	5	5	5	5	5
		Mean	469	2.05	20.0	274	1.37	11.51
		S.D.	27	0.04	5.0	52	0.04	0.99
	1000	No.	7	5	5	5	5	5
		Mean	486	2.00	21.3	286	1.35	13.66
		S.D.	26	0.05	3.7	88	0.17	0.99
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.44	4.8	72	0.28	2.76
		S.D.		0.03	0.5	12	0.03	0.19
	100	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.45	5.8	65	0.30	2.59
		S.D.		0.01	1.6	18	0.02	0.20
	300	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.45	4.3	60	0.30	2.49*
		S.D.		0.03	1.1	12	0.02	0.07D
	1000	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	4.4	59	0.28	2.82
		S.D.		0.03	0.9	15	0.03	0.08

*: 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 Perfluorooctane

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)	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	7	7	7
		Mean	0.99	3.29	62	471	3.10	1211
		S.D.	0.36	0.23	13	29	0.24	78
	100	No.	5	5	5	12	12	12
		Mean	0.81	3.33	70	473	3.04	1233
		S.D.	0.17	0.33	11	19	0.52	183
	300	No.	5	5	5	12	12	12
		Mean	0.72	3.05	67	469	3.03	1198
		S.D.	0.08	0.24	3	27	0.41	151
	1000	No.	5	5	5	7	7	7
		Mean	0.74	3.51	64	486	3.11	1240
		S.D.	0.06	0.10	7	26	0.19	91
Relative	0	No.	5	5	5		7	7
		Mean	0.21	0.71	13		0.66	258
		S.D.	0.09	0.07	2		0.05	29
	100	No.	5	5	5		12	12
		Mean	0.17	0.71	15		0.65	262
		S.D.	0.04	0.05	3		0.12	42
	300	No.	5	5	5		12	12
		Mean	0.16	0.66	14		0.64	255
		S.D.	0.02	0.05	1		0.07	26
	1000	No.	5	5	5		7	7
		Mean	0.15	0.73	13		0.64	256
		S.D.	0.02	0.07	1		0.07	31

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 Perfluorooctane

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)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	308	1.95	18.7	250	0.98	10.57
		S.D.	8	0.12	3.6	84	0.03	0.16
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	299	1.94	18.5	195	0.92*	10.13
		S.D.	15	0.06	1.0	75	0.05D	0.96
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	294	1.91	14.5	202	0.91*	9.57
		S.D.	11	0.11	6.2	39	0.03D	0.37
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	303	1.92	18.2	190	0.92	10.34
		S.D.	14	0.04	2.5	31	0.05	0.70
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.63	6.1	81	0.32	3.43
		S.D.		0.05	1.0	25	0.01	0.13
	100	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.65	6.2	65	0.30	3.39
		S.D.		0.04	0.6	22	0.01	0.25
	300	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.65	4.9	69	0.31	3.26
		S.D.		0.04	1.9	11	0.02	0.13
	1000	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.63	6.1	63	0.31	3.42
		S.D.		0.03	1.0	9	0.03	0.11

*: 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 Perfluorooctane

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	5
		Mean	0.76	2.08	88
		S.D.	0.15	0.08	9
	100	No.	5	5	5
		Mean	0.63	2.14	87
		S.D.	0.03	0.22	11
	300	No.	5	5	5
		Mean	0.61	1.96	77
		S.D.	0.07	0.15	14
	1000	No.	5	5	5
		Mean	0.70	2.04	79
		S.D.	0.07	0.10	9
Relative	0	No.	5	5	5
		Mean	0.24	0.67	28
		S.D.	0.05	0.03	3
	100	No.	5	5	5
		Mean	0.21	0.72	29
		S.D.	0.01	0.06	3
	300	No.	5	5	5
		Mean	0.21	0.67	26
		S.D.	0.03	0.03	4
	1000	No.	5	5	5
		Mean	0.23	0.68	26
		S.D.	0.03	0.03	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

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

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	491	2.10	23.8	283	1.33	12.75
			S.D.	36	0.03	4.7	89	0.14	0.95
	1000	5	Mean	499	2.09	17.5*	258	1.36	12.19
			S.D.	34	0.06	2.5T	88	0.10	1.40
Relative	0	5	Mean		0.43	4.8	57	0.27	2.60
			S.D.		0.04	0.8	15	0.02	0.09
	1000	5	Mean		0.42	3.5*	51	0.27	2.44
			S.D.		0.02	0.5T	16	0.00	0.13

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

T: Student's t-test

Table 8-6

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

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	No. of animals		Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Testis (R+L)	Epididymis (R+L)
				g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.79	3.23	66	3.08	1234
			S.D.	0.17	0.32	11	0.50	243
	1000	5	Mean	0.68	3.28	55	3.34	1284
			S.D.	0.09	0.31	8	0.19	26
Relative	0	5	Mean	0.16	0.66	13	0.63	253
			S.D.	0.03	0.08	2	0.11	53
	1000	5	Mean	0.13	0.66	11	0.67	258
			S.D.	0.01	0.06	2	0.07	19

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 Perfluorooctane

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	279	1.92	16.9	258	0.84	6.92
			S.D.	27	0.03	1.9	53	0.08	1.05
	1000	5	Mean	293	1.90	16.0	290	0.89	7.09
			S.D.	19	0.09	1.7	99	0.05	0.43
Relative	0	5	Mean		0.69	6.1	94	0.30	2.48
			S.D.		0.07	0.9	24	0.02	0.16
	1000	5	Mean		0.65	5.5	98	0.31	2.43
			S.D.		0.04	0.6	27	0.01	0.13

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-8

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

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	No. of animals		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.54	1.74	76
			S.D.	0.07	0.21	9
	1000	5	Mean	0.52	1.93	69
			S.D.	0.07	0.15	7
Relative	0	5	Mean	0.19	0.62	27
			S.D.	0.01	0.06	2
	1000	5	Mean	0.18	0.66	24*
			S.D.	0.02	0.01	3T

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

T: Student's t-test

Table 9-1

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

Gross pathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day): Number:	0 7	100 12	300 12	1000 7	0 12	100 12	300 12	1000 12
Epididymis									
Focus,white		0	0	1	0	-	-	-	-
Lung(bronchus)									
Focus,dark red		0	0	0	1	0	0	0	0
Seminal vesicle									
Small		0	0	1	0	-	-	-	-
Spleen									
Large		1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach									
Focus,dark red,glandular stomach		0	0	0	0	1	1	2	3
Testis									
Small		0	1	0	0	-	-	-	-

- : Not applicable

Table 9-2

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

Gross pathological findings (Recovery period)

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

- : Not applicable

Table 10-1

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

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg/day):	Number:	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Findings		7	12	12	7	12	12	12	12
Adrenal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow,femoral									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow,sternal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebellum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebrum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Epididymis									
Number examined		5	0	1	5	-	-	-	-
Not remarkable		3	0	0	4	-	-	-	-
Granuloma,spermatic		0	0	1	0	-	-	-	-
mild		0	0	1	0	-	-	-	-
Cell debris,lumen		2	0	0	1	-	-	-	-
minimal		2	0	0	1	-	-	-	-
Heart									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	3	5	0	0	5
Cardiomyopathy		1	0	0	2	0	0	0	0
minimal		1	0	0	2	0	0	0	0
Kidney									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		2	0	0	3	5	0	0	4
Regeneration,tubular		3	0	0	2	0	0	0	1
minimal		3	0	0	2	0	0	0	1
Liver									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		0	0	0	2	3	0	0	2
Microgranuloma		5	0	0	3	2	0	0	3
minimal		5	0	0	3	2	0	0	3
Cell infiltration,histiocytic		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		5	0	0	6	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	5	5	0	0	5
Accumulation,foamy cell		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia,focal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	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

- : Not applicable

Table 10-2

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

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg/day):	Number:	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Findings		7	12	12	7	12	12	12	12
Intestine, duodenum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, jejunum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, ileum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, cecum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, colon									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, rectum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
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	4	5	0	0	5
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
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	1	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	1	5	-	-	-	-
Spinal cord, thoracic									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Spleen									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Necrosis, focal		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		5	0	0	5	5	0	0	5
minimal		4	0	0	5	4	0	0	2
mild		1	0	0	0	1	0	0	3
Cell infiltration, histiocytic		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach									
Number examined		5	0	0	5	5	1	2	7
Not remarkable		5	0	0	5	4	0	0	4
Erosion, glandular stomach		0	0	0	0	1	1	2	3
minimal		0	0	0	0	1	0	1	2
mild		0	0	0	0	0	1	1	1

- : Not applicable

Table 10-3

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

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg/day):		0	100	300	1000	0	100	300	1000
Findings	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
Stomach (continued)									
Erosion, forestomach		0	0	0	0	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	0
Testis									
Number examined		5	1	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	4	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		1	1	0	1	-	-	-	-
minimal		1	0	0	1	-	-	-	-
severe		0	1	0	0	-	-	-	-
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	5	0	0	5
Urinary bladder									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	4	5	0	0	5
Cell infiltration, submucosal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	5	0	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	5

- : Not applicable

Table 10-4

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

Histopathological findings (Recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day): Number:	0 5	1000 5	0 5	1000 5
Stomach					
Number examined		0	0	0	1
Erosion,glandular stomach		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Testis					
Number examined		1	0	-	-
Atrophy,seminiferous tubular		1	0	-	-
mild		1	0	-	-

- : Not applicable

Table 11

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

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	8	4	3.3±0.5
300	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5
1000	12	0	0	0	3	9	3.8±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 Perfluorooctane

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg/daymales	No. of males	Male			No. of females	Female		
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	3.4±1.6	11/12(91.7)	11/11(100.0)	12	3.4±1.6	11/12(91.7)	11/11(100.0)
100	12	3.0±1.3	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	3.0±1.3	12/12(100.0)	11/12(91.7)
300	12	3.1±1.4	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.1±1.4	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	3.2±1.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.2±1.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)

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

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

c): (No. of pregnant animals / 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 Perfluorooctane

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	11	11	100.0		165	152		0	138	
	Mean				22.0	15.0	13.8	89.7	(0.0)	12.5	100.0
	S.D.				0.4	2.9	4.2	16.9	(0.0)	3.9	0.0
100	Total	11	11	100.0		180	169		0	164	
	Mean				22.0	16.4	15.4	94.2	(0.0)	14.9	100.0
	S.D.				0.0	1.4	1.4	7.9	(0.0)	1.4	0.0
300	Total	12	12	100.0		185	175		1	163	
	Mean				22.0	15.4	14.6	94.8	(0.6)	13.6	99.4
	S.D.				0.6	2.2	1.8	5.3	(2.2)	2.1	2.2
1000	Total	12e)	11	91.7		173	167		2	159	
	Mean				22.0	15.7	15.2	96.5	(1.1)	14.5	98.9
	S.D.				0.4	1.3	1.4	4.3	(2.6)	1.3	2.6

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

e): One dam was not delivered.

No significant difference in any treated groups from control group.

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

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg/daydams	No. of daydams		No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g)		External b) abnor- malities(%)c)
						Male	Female	
0	11	Total	71	67	0.51			0
		Mean	6.5	6.1		6.9	6.5	(0.0)
		S.D.	2.5	2.8		0.5	0.5	(0.0)
100	11	Total	88	76	0.54			0
		Mean	8.0	6.9		6.7	6.2	(0.0)
		S.D.	2.4	2.6		0.4	0.5	(0.0)
300	12	Total	83	80	0.51			1d)
		Mean	6.9	6.7		6.7	6.4	(0.6)
		S.D.	2.3	2.4		0.6	0.5	(2.0)
1000	11	Total	88	71	0.55			0
		Mean	8.0	6.5		6.5	6.2	(0.0)
		S.D.	2.3	2.3		0.5	0.5	(0.0)

a): No. of males / No. of liveborn pups

b): No. of liveborn pups with external abnormalities

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

d): Cleft lip

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 Perfluorooctane

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	11	138	135	
	Mean		12.5	12.3	97.7
	S.D.		3.9	3.9	4.0
100	Total	11	164	159	
	Mean		14.9	14.5	97.0
	S.D.		1.4	1.4	4.7
300	Total	12	162 ^{b)}	159	
	Mean		13.5	13.3	98.0
	S.D.		2.1	2.3	4.8
1000	Total	11	159	157	
	Mean		14.5	14.3	98.8
	S.D.		1.3	1.2	2.6

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) × 100

b): One pup with external malformation was excluded.

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 Perfluorooctane

Body weight of pups

Dose mg/kg/day		Male		Female	
		0	4	0	4a)
0	No.	11	11	11	11
	Mean	6.9	10.7	6.5	10.3
	S.D.	0.5	1.3	0.5	1.4
100	No.	11	11	11	11
	Mean	6.7	9.8	6.2	9.3
	S.D.	0.4	1.1	0.5	1.1
300	No.	12	12	12	12
	Mean	6.7	10.4	6.4	10.0
	S.D.	0.6	1.1	0.5	1.0
1000	No.	11	11	11	11
	Mean	6.5	10.1	6.2	9.8
	S.D.	0.5	1.0	0.5	1.0

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

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 Perfluorooctane

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg/day)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		69	85	83	87
No. of pups with abnormal findings		1	0	1	0
Thymic remnant in neck		1	0	1	0
Female					
No. of pups examined		66	74	76	70
No. of pups with abnormal findings		1	0	0	0
Thymic remnant in neck		1	0	0	0