

最終報告書

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの  
ラットを用いる経口投与簡易生殖試験

2007年2月21日

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  
東京都千代田区霞が関1丁目2番2号（〒100-8916）

試験施設： 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ  
熊本県宇土市栗崎町1285番地（〒869-0425）

この写は原本と相違ありません

2007年2月28日

試験責任者：

## 信頼性保証書(1/2)

試験番号 : P041488

試験表題 : 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンのラットを用いる経口投与簡易生殖試験

上記の試験の各段階を信頼性保証担当者が調査した。調査の段階、調査実施日、並びに運営管理者及び試験責任者への調査結果の報告日は下記のとおりである。

調査の段階	調査実施日	調査結果の報告日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書(案)	2005年10月17日	2005年10月17日	2005年10月17日
試験計画書	2005年10月21日	2005年10月21日	2005年10月21日
試験計画書(承認)	2005年11月1日	2005年11月1日	2005年11月1日
試験計画書の変更書			
PA-P041488-01	2005年11月8日	2005年11月8日	2005年11月8日
PA-P041488-02	2005年11月14日	2005年11月14日	2005年11月14日
PA-P041488-03	2005年11月25日	2005年11月25日	2005年11月25日
PA-P041488-04	2006年4月17日	2006年4月17日	2006年4月17日
PA-P041488-05	2006年6月27日	2006年6月27日	2006年6月27日
動物の検収及び体重測定	2005年10月25日	2005年10月25日	2005年10月25日
性周期検査(スメア採取)	2005年10月31日	2005年10月31日	2005年10月31日
被験物質の情報、受領及び保存状況並びに混合物調製	2005年11月2日	2005年11月2日	2005年11月2日
投与及び一般状態観察	2005年11月8日	2005年11月8日	2005年11月8日
交配	2005年11月25日	2005年11月25日	2005年11月25日
被験物質混合物の濃度測定に関する生データ	2005年12月2日	2005年12月2日	2005年12月2日
分娩時検査	2005年12月15日	2005年12月15日	2005年12月15日
剖検	2005年12月19日	2005年12月20日	2005年12月20日

## 信頼性保証書(2/2)

調査の段階	調査実施日	調査結果の報告日	
		試験責任者	運営管理者
病理組織標本作製	2006年1月5日	2006年1月5日	2006年1月5日
病理組織学的検査	2006年1月10日	2006年1月10日	2006年1月10日
最終報告書(案)及び生データ	2006年3月27日～ 2006年3月29日	2006年3月30日	2006年3月30日
最終報告書(案)及び生データ 再調査	2006年3月31日	2006年3月31日	2006年3月31日
最終報告書及び試験関係資料	2007年2月21日	2007年2月21日	2007年2月21日

本試験は、「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(1997年OECD勧告) 及び「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成15年11月21日薬食発第1121003号, 平成15・16・17製局第3号, 環保企発第031121004号) 及び一部改正(平成16年4月30日, 平成17年4月1日)に従って実施されたことを保証する。また本報告書は、信頼性保証部門担当者が調査し、試験の方法が正確に記載され、かつ生データが正確に反映されていることを確認した。

信頼性保証部門責任者

2007年2月21日

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ

## 1. 目次

1. 目次	1
2. 試験責任者署名及び捺印	6
3. 試験実施概要	7
3.1. 表題	7
3.2. 試験番号	7
3.3. 試験目的	7
3.4. 適用ガイドライン	7
3.5. 適用 GLP	7
3.6. 試験委託者	7
3.7. 試験施設	8
3.8. 試験責任者	8
3.9. 試験関係者	8
3.10. 試験日程	9
3.11. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	10
3.12. 試験のコンピュータ登録	10
3.13. 保存及び保存する資料	10
4. 要約	11
4.1. 反復投与毒性	11
4.2. 生殖発生毒性	11
5. 試験材料及び方法	13
5.1. 被験物質及び媒体	13
5.1.1. 被験物質	13
5.1.2. 媒体	14
5.2. 試験系	15
5.2.1. 種及び系統	15
5.2.2. 試験系選択の理由	15
5.2.3. 購入動物数及び性別	15
5.2.4. 供給源	15
5.2.5. 生産場	16

5.2.6. 週齢.....	16
5.2.7. 入荷時体重範囲.....	16
5.2.8. 検疫, 飼化.....	16
5.2.9. 検疫馴化期間中の識別方法.....	16
5.2.10. 群分け.....	16
5.2.11. 群分け後の識別方法.....	17
5.3. 試験系の環境条件.....	17
5.3.1. 飼育環境.....	17
5.3.2. 飼料.....	18
5.3.3. 飲水.....	18
5.3.4. 床敷.....	19
5.3.5. 飼育器材の交換頻度.....	19
5.3.6. 洗浄及び消毒.....	19
5.4. 被験物質と媒体との混合物の調製法及び調製頻度.....	19
5.4.1. 調製法.....	19
5.4.2. 調製頻度.....	20
5.4.3. 混合物中での被験物質の安定性及び均一性.....	20
5.4.4. 投与液の保存条件及び保存場所.....	20
5.4.5. 投与液の識別法.....	20
5.5. 投与液中の被験物質濃度測定.....	20
5.5.1. 標準物質(被験物質を標準物質として使用した).....	21
5.5.2. 試薬.....	22
5.5.3. 標準試料溶液の調製.....	22
5.5.4. 測定実測試料の調製.....	22
5.5.5. 濃度測定.....	23
5.5.6. 濃度の算出法.....	23
5.5.7. データの取扱い.....	24
5.5.8. 再測定.....	24
5.6. 投与方法, 投与量及び群構成.....	24
5.6.1. 投与経路.....	24

5.6.2. 投与経路の選択理由.....	24
5.6.3. 投与方法.....	24
5.6.4. 投与時刻.....	25
5.6.5. 投与回数及び投与期間.....	25
5.6.6. 投与量.....	25
5.6.7. 投与量設定の根拠.....	25
5.6.8. 群構成.....	26
5.7. 観察, 検査, 分析及び測定の頻度並びに方法.....	26
5.7.1. 雄動物の観察, 測定及び検査.....	26
5.7.2. 雌動物の観察, 測定及び検査.....	27
5.7.3. F <sub>1</sub> 出産児の観察 .....	29
5.8. 試験途中の死亡例及び瀕死例の処置.....	29
5.9. 統計学的処理.....	29
5.9.1. 親動物.....	29
5.9.2. F <sub>1</sub> 出生児 .....	30
5.10. 動物の適正使用.....	30
6. 試験結果.....	31
6.1. 反復投与毒性.....	31
6.1.1. 一般状態.....	31
6.1.2. 体重.....	31
6.1.3. 摂餌量.....	31
6.1.4. 剖検.....	31
6.1.5. 器官重量.....	32
6.1.6. 病理組織学的検査.....	32
6.2. 生殖発生毒性.....	32
6.2.1. 性周期検査及び生殖能力検査.....	32
6.2.2. 分娩及び哺育期検査.....	33
7. 考察.....	34
7.1. 反復投与毒性.....	34
7.2. 生殖発生毒性.....	34

8. 参考文献..... 36

Fig.1	Mean body weight changes of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	37
Fig.2	Mean body weight changes of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	38
Fig.3	Mean food consumption of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	39
Fig.4	Mean food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	40
Table 1	Clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	41
Table 2	Clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	44
Table 3	Body weights of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	49
Table 4	Body weights of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	50
Table 5	Food consumption of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	52
Table 6	Food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	53
Table 7	Necropsy findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	55
Table 8	Necropsy findings of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	56
Table 9	Necropsy findings of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test - Non-pregnant .....	57

Table 10 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test .....	58
Table 11 Absolute and relative organ weights of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	59
Table 12 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test - Non-pregnant .....	60
Table 13 Histopathological findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	62
Table 14 Histopathological findings of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test .....	63
Table 15 Histopathological findings of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test - Non-pregnant .....	64
Table 16 Reproductive performance of rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	65
Table 17 Terminal delivery of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test .....	66

#### 添付資料

1. 被験物質原体の分析成績書（試験開始前）
2. 被験物質原体の分析成績書（試験終了後）
3. 被験物質混合物中の被験物質濃度測定

#### Appendix(個別データ)

2. 試験責任者署名及び捺印

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

表 題：2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンのラットを用いる経口投与簡易生殖試験

試験番号 : P041488

試験責任者：2007年2月2日

[REDACTED]  
株式会社パナファーム・ラボラトリーズ

安全性研究部

### 3. 試験実施概要

#### 3.1. 表題

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンのラットを用いる経口投与簡易生殖試験

#### 3.2. 試験番号

P041488

#### 3.3. 試験目的

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの安全性に関する毒性試験の一環として、2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンを雌雄ラットに反復経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性について検討した。

#### 3.4. 適用ガイドライン

OECD Guideline for Testing of Chemicals "Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test"(421, Adopted by the council on 27 July 1995)

#### 3.5. 適用 GLP

"OECD Principles of Good Laboratory Practice" (1997 年 OECD 勧告)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」

(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号, 平成 15・11・17 製局第 3 号, 環保企発第 031121004 号)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について

(平成 16 年 4 月 30 日, 平成 17 年 4 月 1 日一部改正)

#### 3.6. 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

東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号 (〒100-8916)

### 3.7. 試験施設

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ  
熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

### 3.8. 試験責任者

[REDACTED]  
株式会社パナファーム・ラボラトリーズ  
安全性研究部

### 3.9. 試験関係者

試験主担当者  
病理学検査責任者  
分析責任者  
被験物質管理責任者  
検疫責任者  
被験物質混合物の調製等

被験物質混合物の濃度分析

動物の検収

飼育管理

交配

スメア採取

スメア検査

性周期検査

群分け

投与

一般状態観察

体重測定

摂餌量測定

分娩時検査

哺育期検査

器官重量測定

剖検

病理標本作製

病理組織学的検査

コンピュータシステム管理

### 3.10. 試験日程

試験開始日 : 2005年10月21日

動物入荷日 : 2005年10月25日

実験開始日(投与開始日) : 2005年11月8日

交配開始日 : 2005年11月22日

分娩開始日 : 2005年12月15日

雌剖検開始日 : 2005年12月19日

雄剖検日 : 2005年12月27日

実験終了予定日(各種検査終了日)

: 2006年2月28日

最終報告書提出日 : 2007年2月21日

### 3.11. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

雄動物の入荷時体重が 55 匹中 25 匹で試験計画書の下限値である 240 g を下回り、試験計画書から逸脱した。この 25 匹のうち 24 匹は 230 g 台 (230.9~239.8 g), 残りの 1 匹は 226.8 g であり、逸脱した動物の大半は 230 g 付近であった。日本チャールス・リバー株式会社の基準によると入荷動物の週齢（8 週齢）における出荷時体重の下限値は 240 g であるため、入荷時体重の 230 g は不自然ではないと考えたこと、入荷時の一般状態に変化はなかったことから、これらの動物を受け入れた。その後、検疫馴化期間を通して、一般状態に変化はなく、体重においても順調な増加を推移したことから、これらの動物を使用しても試験に及ぼす影響はない判断した。

### 3.12. 試験のコンピュータ登録

当該試験を実施するに当たり、この試験計画をコンピュータ (MITOX-PPL, 三井造船システム技研株式会社) に登録して運用した。その際のコンピュータ用登録番号として以下の番号を使用した。

P041488

### 3.13. 保存及び保存する資料

以下に示す資料は株式会社パナファーム・ラボラトリーズの資料保存施設に最終報告書提出後 10 年間保存する。10 年間経過後の取扱いについては、試験委託者と協議の上決定する。

試験計画書、試験計画書変更書、標本、生データ、記録文書、保存用被験物質、最終報告書及びその他の試験に関する資料。

#### 4. 要約

OECD 既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの0(媒体対照), 100, 300 及び 1000 mg/kg/day を Crl:CD (SD) ラットの雌雄(各 12 匹/群)に交配前 14 日間、雄ではその後交配期間を含む 35 日間、雌では交配期間、妊娠期間及び哺育 3 日まで通して経口投与し、親動物に対する反復投与毒性及び生殖能力並びに次世代児の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

##### 4.1. 反復投与毒性

被験物質投与各群の雌雄で投与期間を通して死亡の発生はなく、一般状態においても被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査では、肉眼的に肝臓の肥大がみられた 1000 mg/kg 群の雄で小葉中心部の肝細胞の肥大が認められた。その肝細胞の細胞質は、周囲の肝細胞よりも強い好酸性を示したが、詳細は不明であった。このほか、1000 mg/kg 群の雄で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が減少する傾向が認められたが、体重あるいは摂餌量の減少を伴わないことから、本変化の発生機序は不明であった。しかしながら、傷害性を示唆する変化ではないと考えられた。

体重、摂餌量、精巣及び卵巣重量において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

##### 4.2. 生殖発生毒性

性周期検査では、発情周期及び発情回数において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

生殖能力検査では、交尾率、受胎率及び交尾所要日数において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

分娩時の検査では、黄体数、着床痕数、着床率、妊娠期間、出産児数、出生率、出生児数、雌雄出生児体重、死産率、出産率、出生児の性比及び外表異常率において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められず、分娩状態は良好であった。

哺育期の検査では、新生児の 4 日の生存率及び体重において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められず、哺育状態は良好であった。

以上のように、本試験条件下における 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの反復投与による親

動物に対する無影響量は雄で 300 mg/kg/day, 雌で 1000 mg/kg/day, 親動物の生殖能力に対する無影響量は 1000 mg/kg/day 及び新生児の発生・発育に対する無影響量は 1000 mg/kg/day と考えられた。

## 5. 試験材料及び方法

### 5.1. 被験物質及び媒体

#### 5.1.1. 被験物質

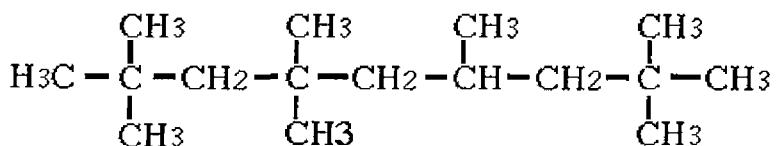
##### 5.1.1.1. 名称

和名 : 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナン

英名 : 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane

OECD-HPV での名称 : Nonane, 2,2,4,4,6,8,8-heptamethyl-

##### 5.1.1.2. 構造式



##### 5.1.1.3. ロット番号

8DJCA

##### 5.1.1.4. CAS 番号

4390-04-9

##### 5.1.1.5. 入手量

1572 g (500 mL × 4 本)

##### 5.1.1.6. 購入日

2005 年 6 月 28 日

##### 5.1.1.7. 製造元

[REDACTED]

##### 5.1.1.8. 性状

無色透明の液体

### 5.1.1.9. 純度

98.4 %

### 5.1.1.10. 安定性

投与終了後に被験物質を下記の施設にて分析を行い、安定性を確認した（添付資料 1 及び 2）。

株式会社三菱化学安全科学研究所 北九州研究所

福岡県北九州市八幡西区黒崎城石 1 番 1 号 (〒806-0004)

TEL 096-643-2770, FAX 093-643-2059

### 5.1.1.11. 保存条件及び保存場所

低温室（61）の保管庫内に冷所、遮光下で保存した（許容範囲：1～15°C、実測値：2～8°C）。

### 5.1.1.12. 取扱い注意事項

保護メガネ、マスク及びゴム手袋を着用し、皮膚に付着しないよう注意した。

### 5.1.1.13. 保存用被験物質

使用ロットから 5 g 採取して保存した。

### 5.1.1.14. 残余の被験物質

廃棄する予定である。

## 5.1.2. 媒体

### 5.1.2.1. 名称

トウモロコシ油

### 5.1.2.2. ロット番号

V4A1005 及び V5P7775

#### 5.1.2.3. 入手量

ロット番号 V4A1005 : 4.28 L  
ロット番号 V5P7775 : 8.72 L

#### 5.1.2.4. 製造元

ナカライトスク株式会社

#### 5.1.2.5. 性状

無色澄明の液体

#### 5.1.2.6. 保存条件及び保存場所

被験物質室（61）の保管庫内に室温で保存した。

#### 5.1.2.7. 取扱い注意事項

特になし

### 5.2. 試験系

#### 5.2.1. 種及び系統

ラット, Crl:CD (SD)

#### 5.2.2. 試験系選択の理由

「OECD 毒性試験ガイドライン」で、げっ歯類を用いた試験データが要求されていること、及び本系統は毒性試験に汎用されており、バックグラウンドデータが豊富である。

#### 5.2.3. 購入動物数及び性別

雌雄各 55 匹、合計 110 匹

#### 5.2.4. 供給源

日本チャールス・リバー株式会社  
神奈川県横浜市港北区新横浜 3-17-6 (〒222-0033)

### 5.2.5. 生産場

厚木飼育センター

神奈川県厚木市下古沢 795 番地 (〒243-0314)

### 5.2.6. 週齢

入荷時 : 雌雄共 8 週齢

投与開始時 : 雌雄共 10 週齢

### 5.2.7. 入荷時体重範囲

雄 226.8～256.8 g, 雌 168.6～192.0 g

### 5.2.8. 検疫, 飼化

入荷時に種, 系統, 週齢, 動物数及び性別を確認し, 一般状態及び外観を観察するとともに体重を測定した. 検疫飼化期間は 13 日間とし, この間に一般状態の観察を 1 日 1 回及び体重測定を 4 回（入荷日及び群分け日を含む）行い, 健康な動物のみを試験に供した. また, 雌については群分け日の 10 日前から膣スメアを採取し, 発情期が約 4 日で正常に回帰していることを確認した.

### 5.2.9. 検疫飼化期間中の識別方法

入荷時に, 動物には飼育ケージ内での識別を行うために, 油性フェルトペンにて尾に識別番号を記入するとともに, 試験番号, 検疫動物番号及び性別を表示したラベルを各ケージの前面に付けた.

### 5.2.10. 群分け

投与開始前日に, その日の体重を基に層別連続無作為化法で群分けを行い, 平均体重の 20 %以内の動物を使用した. また, 雌については性周期が正常に回帰している動物を使用した. なお, 残余の動物は安楽死処分した.

### 5.2.11. 群分け後の識別方法

動物番号を刻印した耳標を取り付けるとともに、試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを各ケージの前面に付けた。

## 5.3. 試験系の環境条件

### 5.3.1. 飼育環境

#### 5.3.1.1. 飼育室番号

バリアーシステム C 区域内の飼育室 93 番

#### 5.3.1.2. 飼育ケージ

ステンレススチール製 (W260 × H200 × D380 mm)

ポリメチルペンテン製 (W265 × H185 × D425mm)

#### 5.3.1.3. ケージ架台

ステンレススチール製ケージ用 (W1300 × H1550 × D450 mm)

ポリメチルペンテン製ケージ用 (W1500 × H1550 × D450mm)

#### 5.3.1.4. 収容動物数

検疫馴化期間中 : 1~3 匹／ステンレススチール製ケージ

交配前投与期間中 : 1 匹／ステンレススチール製ケージ

交配中 : 雌雄各 1 匹／ステンレススチール製ケージ

妊娠及び哺育期間中 : 1 匹 (出生児を含む)／ポリメチルペンテン製ケージ

#### 5.3.1.5. 温度

22~25°C (許容範囲 21~27°C)

#### 5.3.1.6. 濡度

50~59% (許容範囲 35~75%)

### 5.3.1.7. 照明

午前 7 時点灯、午後 7 時消灯の 12 時間

### 5.3.1.8. 換気回数

10~20 回／時

## 5.3.2. 飼料

### 5.3.2.1. 種類

固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)

### 5.3.2.2. 減菌方法

高压蒸気滅菌

### 5.3.2.3. 給餌方法

自由摂取

### 5.3.2.4. 分析

オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人 日本食品分析センターに委託して実施したロットごとの分析結果を入手し、飼料中の夾雜物が株式会社パナファーム・ラボラトリーズの許容基準値を満たしていることを確認した。

## 5.3.3. 飲水

### 5.3.3.1. 種類

井戸水

### 5.3.3.2. 消毒方法

次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm)

### 5.3.3.3. 給水方法

自由摂取 (自動給水装置又は給水瓶)

#### 5.3.3.4. 分析

水質検査を 6 カ月ごとに株式会社鶴城に依頼し、その分析結果が水道法水質基準に適合していることを確認した。

#### 5.3.4. 床敷

##### 5.3.4.1. 種類

ホワイトフレーク（日本チャールス・リバー株式会社）

##### 5.3.4.2. 滅菌方法

高压蒸気滅菌

#### 5.3.5. 飼育器材の交換頻度

ケージ架台 : 4 週間に 1 回交換

ステンレススチール製ケージ : 2 週間に 1 回交換

ポリメチルペンテン製ケージ : 1 週間に 1~2 回交換

受皿 : 1 週間に 2 回交換（ただし交配期間中の雄は毎日交換）

給水瓶 : 1 週間に 2~3 回交換

#### 5.3.6. 洗浄及び消毒

飼育器材は水洗後オートクレーブ滅菌した。飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。消毒薬には次亜塩素酸ナトリウム及び逆性石けんを用い、1 週間ごとに交換した。

#### 5.4. 被験物質と媒体との混合物の調製法及び調製頻度

##### 5.4.1. 調製法

調製は濃度ごとに実施した。

- 1) 必要量の被験物質をビーカーに正確に秤量した。
- 2) 秤量したビーカーに最終調製量の 6~7 割の媒体を入れた。
- 3) スターラーで攪拌した。
- 4) 溶解確認したのち、媒体でメスアップした。

5) 転倒混和し、必要量をバイアルに分注した。

#### 5.4.2. 調製頻度

1回／週

#### 5.4.3. 混合物中での被験物質の安定性及び均一性

被験物質の安定性試験（試験番号:P050087, 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ）の結果、1及び200 mg/mL トウモロコシ油溶液は室温、遮光下で調製後8日+室温6時間の安定性が確認されている。

#### 5.4.4. 投与液の保存条件及び保存場所

飼育区域に設置した保管庫内に室温（許容範囲：1～30°C, 実測値：23～27°C）で保存した。なお、調製直後は一時的に被験物質室（61）に室温（許容範囲：1～30°C, 実測値：18.9～20°C）で保存した。

#### 5.4.5. 投与液の識別法

投与液を入れた褐色ガラス容器に、試験番号、被験物質名、被験物質濃度、投与量、調製日、保存条件、使用期限及び調製者名を記入したラベルを貼付した。

#### 5.5. 投与液中の被験物質濃度測定

初回調製時にすべての濃度の投与液について、調製した投与液総量からそれぞれ約20mL採取し、下記に示す方法に従って株式会社パナファーム・ラボラトリーズで測定した。なお、定量値は規定された濃度の±10%以内とした（添付資料3）。

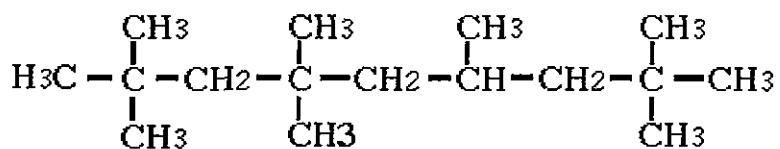
測定方法は、トウモロコシ油中2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナンの濃度測定法バリデーション試験（試験番号:P041532, 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ）で確立された方法に基づき実施した。

5.5.1. 標準物質(被験物質を標準物質として使用した)

5.5.1.1. 名称

2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン

5.5.1.2. 構造式



5.5.1.3. ロット番号

8DJCA

5.5.1.4. CAS 番号

4390-04-9

5.5.1.5. 入手予定量

5 g

5.5.1.6. 購入日

2005年6月28日

5.5.1.7. 製造元

東京化成工業株式会社

5.5.1.8. 性状

無色透明の液体

5.5.1.9. 純度

98.4 %

#### 5.5.1.10. 保存条件及び保存場所

気密容器に入れ、冷所、遮光下で低温室(61)に保存した（許容範囲：1～15°C、実測値：2～8°C）。

#### 5.5.1.11. 取扱い注意事項

保護メガネ、マスク及びゴム手袋を着用し、皮膚に付着しないよう注意した。

#### 5.5.1.12. 残余の標準物質

廃棄する。

### 5.5.2. 試薬

ヘキサン(残留農薬・PCB 試験用) : 和光純薬工業株式会社

#### 5.5.3. 標準試料溶液の調製

標準物質 0.5 g を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 50 mL とした。この液 2 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20 mL とした。この液 3 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 50 mL とした(60 µg/mL)。調製は測定日毎に行った。

#### 5.5.4. 測定実測試料の調製

##### (1) 200 mg/mL 投与液

200 mg/mL 投与液の任意の 2ヶ所よりそれぞれ 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 100 mL とした。この液 1.5 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 50 mL とした。

##### (2) 60 mg/mL 投与液

60 mg/mL 投与液の任意の 2ヶ所よりそれぞれ 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 30 mL とした。この液 1.5 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 50 mL とした。

##### (3) 20 mg/mL 投与液

20 mg/mL 投与液の任意の 2ヶ所よりそれぞれ 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20 mL とした。この液 1.5 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 25 mL とした。

### 5.5.5. 濃度測定

5.5.4. 項に従って調製した測定実測試料を、下記のガスクロマトグラフィー(GC)条件でそれぞれ1回分析した。

#### [GC 条件]

ガスクロマトグラフ	: HP6890 (Agilent Technologies, Inc.)
検出器	: 水素炎イオン化検出器
カラム	: DB-1 (0.32 mm I.D. × 25 m, 膜厚 0.25 μm, Agilent Technologies, Inc.)
カラム温度	: 70°C (2分間保持)-10°C /分昇温-150°C
注入口温度	: 200°C
検出器温度	: 200°C
キャリアーガス	: ヘリウム
キャリアーガス流量	: 8.0 mL/min
空気流量	: 450 mL/min
水素流量	: 40 mL/min
注入法	: スプリットレス注入
注入量	: 2.0 μL
サイレントエアコンプレッサー	
	: SC820 (日立工機株式会社)

### 5.5.6. 濃度の算出法

自動積分により得られたピーク面積より、下記の計算式を用いて投与液中の被験物質濃度を算出した。

投与液中被験物質濃度(mg/mL)

$$= \text{標準試料溶液濃度}(\mu\text{g/mL})/1000 \times (A_T/A_S) \times D$$

A<sub>T</sub> : 測定実測試料における被験物質のピーク面積

A<sub>S</sub> : 標準試料溶液における標準物質のピーク面積

D : 希釈係数; 10000/3 (200 mg/mL), 1000 (60 mg/mL), 1000/3 (20 mg/mL)

各濃度の投与液につき、それぞれ任意の2ヶ所の被験物質濃度を求め、その平均値を各濃度の投与液の被験物質濃度とした。

### 5.5.7. データの取扱い

秤量値及びピーク面積は表示値を使用する。被験物質濃度及びその平均値は有効数字4桁目を四捨五入して有効数字3桁とした。パーセントで表す結果はいずれも小数点以下2桁目を四捨五入し、小数点以下1桁とした。

### 5.5.8. 再測定

#### 5.5.8.1. 取扱い注意事項

再測定を必要とする場合は、以下の通りとしたが該当する事例はなかった。

- (1) 使用装置にトラブルが生じた場合
- (2) 当該クロマトグラムに異常が認められた場合
- (3) 明らかな操作(調製及び測定等)ミスが生じた場合
- (4) 何らかの理由(オートサンプラーの不具合及び瞬間停電等)により測定が中断した場合、中断時点での実測試料の測定から再開することができる。このとき、最後に1回測定した標準試料溶液中測定対象物質のピーク面積が最初に3回測定した標準試料溶液から得られた測定対象物質のピーク面積の平均値に対して $100\pm2.5\%$ 以内であるときは、最初に3回測定した標準試料溶液から得られた測定対象物質のResponseの相対標準偏差(RSD)を算出する。RSDが3%以内であれば、装置は正常に復帰し、測定は正常に実施されたと判断して測定の妥当性を評価する。

## 5.6. 投与方法、投与量及び群構成

### 5.6.1. 投与経路

経口投与

### 5.6.2. 投与経路の選択理由

「OECD 毒性試験ガイドライン」で指定されている投与経路であり、予想されるヒトへの暴露経路の一つである。

### 5.6.3. 投与方法

胃管(RZ-1、テフロン製、日本クリア株式会社)を用いて強制経口投与した。

#### 5.6.4. 投与時刻

午前中に投与した。ただし、分娩中の動物は分娩終了後に投与した。

#### 5.6.5. 投与回数及び投与期間

雄で交配前 14 日間及びその後 35 日間の合計 49 日間、雌で交配前 14 日間、交配期間（交尾成立までの最短 1 日、最長 14 日間）、妊娠期間及び哺育 3 日までの期間、それぞれ 1 日 1 回投与連日投与した。「OECD 毒性試験ガイドライン」に準じた。なお、投与開始日を投与 1 日とした。

#### 5.6.6. 投与量

100, 300 及び 1000 mg/kg とした。投与容量は 5 mL/kg とし、対照群には同容量の媒体を投与した。交配前投与期間中及び交配期間中の投与液量は最新体重を基に算出し、交尾成立後の雌の投与液量は妊娠 0 日及び哺育 0 日の体重を基に算出した。

#### 5.6.7. 投与量設定の根拠

本試験に先立って実施した 28 日間反復経口投与毒性試験（財団法人 食品薬品安全センター、投与量；100, 300 及び 1000 mg/kg）の結果から設定した。その結果、300 mg/kg 以上の群で肝臓重量の増加、300 mg/kg 投与群の雄及び 1000 mg/kg 群の雌雄で小葉中心部肝細胞の腫脹がみられた。また、300 mg/kg 以上の群の雄においてトリグリセライド濃度の減少がみられたほか、1000 mg/kg 群の雄においてプロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。しかしながら、1000 mg/kg 群の雌雄においても死亡の発生はなく、体重推移及び摂餌量に对照群との差はないことから、本試験の投与量は OECD ガイドラインに記載されている上限用量である 1000 mg/kg を高用量に、以下公比約 3 で除した 300 mg/kg 及び 100 mg/kg を中用量及び低用量に設定した。

### 5.6.8. 群構成

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性別	使用動物数		動物番号
					総数		
対照 <sup>a</sup>	0	0	5	雄	12		901~912
				雌	12		951~962
低用量	100	20	5	雄	12		913~924
				雌	12		963~974
中用量	300	60	5	雄	12		925~936
				雌	12		975~986
高用量	1000	200	5	雄	12		937~948
				雌	12		987~998

a : 媒体を投与

## 5.7. 観察, 検査, 分析及び測定の頻度並びに方法

### 5.7.1. 雄動物の観察, 測定及び検査

#### 5.7.1.1. 一般状態

投与期間中は毎日投与前, 投与後の2回, 一般状態の観察及び生死の確認を行った. 更に, 投与19日以降は投与直後にも同様に観察した.

#### 5.7.1.2. 体重

投与期間を通して週2回の頻度で測定した.

#### 5.7.1.3. 摂餌量

投与期間を通して週2回の頻度で測定した. ただし, 交配期間は測定しなかった. 午前中に飼料を入れた給餌器を秤量してケージにセットし, 翌日の午前中に給餌器をケージから取り出して残量を秤量した. なお, 摂餌量の表示は残量の測定日とした.

#### 5.7.1.4. 剖検

最終投与の翌日に, エーテル麻酔下で外側腸骨動脈切断により放血致死させ, 速やかに解剖しすべての器官及び組織について異常の有無を綿密に検査した.

#### 5.7.1.5. 器官重量の測定

剖検後, 精巣及び精巣上体の器官重量を測定し, 剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した.

### 5.7.1.6. 病理組織学検査

精巣、精巣上体をブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン溶液で固定して保存した。対照群及び高用量群の精巣、精巣上体はパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。検査の結果、高用量群に被験物質投与の影響が認められなかつたため、中間量及び低用量は鏡検しなかつた。ただし、低用量の2例（No.915, 916）及び中間量の1例（No.933）は交尾相手の雌が不妊であったため、精巣及び精巣上体を鏡検した。この他、肉眼的異常がみられた精巣、精巣上体及び肝臓についてヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。これらの器官の検査対象動物は、精巣で100 mg/kg群の1例（No.916、上述の通り交尾相手の雌が不妊）、精巣上体で300mg/kg群の1例（No.928）、肝臓で1000 mg/kg群の10例（No.937～941, 943～948）及び比較対照として対照群の2例（No.904, 912）であった。更に、肝細胞の細胞内空胞を調べるため、対照群の1例（No. 912）及び1000 mg/kg群の1例（No. 948）はOil red O染色及びPAS染色を施して鏡検した。

なお、肝臓では上述の検査対象動物に加え100 mg/kg群の1例（No.916）で剖検時に肝臓の肥大がみられたため、特殊染色を含む病理組織学的検査を実施した。しかし、鏡検の結果に被験物質投与の影響を示唆する変化はなかつたこと、当該動物の体重は全動物の中で最大値（同群の平均値557.2 gに対して660.5g）を示したことから、本変化は異常所見ではなく、単に相対的に肝臓が大きかった事によるものあったと考え、剖検時の肉眼的異常所見から除外した。

### 5.7.2. 雌動物の観察、測定及び検査

#### 5.7.2.1. 一般状態

投与期間中は毎日投与前、投与後の2回、一般状態の観察及び生死の確認を行つた。更に、投与19日以降は投与直後にも同様に観察した。

#### 5.7.2.2. 体重

交配前の投与期間及び交配期間は週2回、妊娠期間は妊娠0, 7, 14及び20日、哺育期間中は哺育0（分娩日）及び4日に測定した。

#### 5.7.2.3. 摂餌量

交配前の投与期間は週2回、妊娠期間は妊娠1, 7, 14及び20日、哺育期間中は哺育1（分娩翌日）及び4日に測定した。測定方法は5.7.1.3項に準じた。

#### 5.7.2.4. 性周期検査

投与期間中の雌について、毎日午前の一定時間に、綿棒にて膣垢を採取し、性周期の観察を行った。性周期は休止期（D）、発情前期（P）、発情期（E）及び発情後期（M）に分類し、検査期間中における発情期（E）から次の発情期（E）までの平均日数（発情周期）及び発情回数を算出した。

#### 5.7.2.5. 生殖能力検査

交配は雌雄共に12週齢に達した時点から開始した。同一群内で雌雄各1匹ずつを一晩同居させ、翌朝膣垢中の精子又は膣栓が確認された雌を交尾成立とし、その日を妊娠0日として起算した。交配期間は最長2週間とし、交尾所要日数、交尾率及び受胎率を算出した。その結果、これらの試験成績に被験物質投与の影響はないと考えられたため、再交配（1週間）は実施しなかった。

#### 5.7.2.6. 分娩時検査及び哺育期検査

分娩徵候も含め分娩状態、分娩後の母動物の授乳、嘔巢などの哺育状態を観察するとともに、妊娠期間及び出産率を算定した。分娩時検査は午前中に分娩が終了したことを確認した動物について実施した。

#### 5.7.2.7. 剖検

母動物は哺育4日にエーテル麻酔下で外側腸骨動脈切断により放血致死させ、速やかに解剖してすべての器官及び組織について異常の有無を綿密に検査するとともに、卵巣及び子宮を摘出し、黄体数及び着床痕数を算定した。交尾が認められなかった動物については雄の剖検日に、分娩しない動物については妊娠24日にエーテル麻酔下で外側腸骨動脈切断により放血致死させ剖検し、妊娠の有無を確認した。

#### 5.7.2.8. 器官重量の測定

剖検後、卵巣の器官重量を測定した。更に、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。

#### 5.7.2.9. 病理組織学的検査

卵巣を10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定して保存した。対照群及び高用量群の卵巣はパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。検査の結果、高用量

群に被験物質投与の影響が認められなかつたため、中間量及び低用量は鏡検しなかつた。ただし、低用量の2例（No.965, 966）及び中間量の1例（No.983）は不妊であったため、卵巣を鏡検した。

### 5.7.3. F<sub>1</sub>出産児の観察

#### 5.7.3.1. 分娩時検査及び哺育期検査

哺育0日に出産児数、出生児数、死産児数、出生児性別、出生児体重及び出生児の外表検査を実施した。また出生率を算出した。出生児の生死の確認を毎日行い、哺育4日に体重を測定するとともに、生存率を算出した。

#### 5.7.3.2. 剖検

哺育4日にエーテル麻酔下で放血致死させ、器官・組織の肉眼的観察を行つた。異常が認められた器官・組織は、10 vol%中性緩衝ホルマリン溶液に固定保存した。剖検後、出生児の胸部及び腹部の器官・組織を取り除き、カーカスを純エタノールに一腹単位で固定保存した。また、死産児及び死亡児についても剖検し、カーカスを純エタノールに固定保存した。

### 5.8. 試験途中の死亡例及び瀕死例の処置

試験途中死亡例及び瀕死例はなかつた。

### 5.9. 統計学的処理

下記の通り統計学的解析を行い、いずれの場合も有意水準を1及び5%とした。不妊例は評価の対象から除外した。

#### 5.9.1. 親動物

##### 5.9.1.1. 多重比較

体重、摂餌量、発情周期、発情回数、交尾所要日数、妊娠期間、器官重量及び体重比器官重量各群ごとに平均値と標準偏差を求め、分散の均一性を Bartlett 法により検定し、分散が均一な場合は、Dunnett の多重比較検定を用いて、異なる場合は Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行つた。

### 5.9.1.2. Mann-Whitney の U 検定

病理組織学的検査

### 5.9.1.3. $\chi^2$ 検定

交尾率 (交尾動物数/同居動物数) ×100

受胎率 (妊娠動物数/交尾動物数) ×100

出産率 (生児出産雌数/妊娠雌数) ×100

## 5.9.2. F<sub>1</sub>出生児

### 5.9.2.1. 多重比較

着床痕数、黄体数、出産児数、出生児数、雌雄出生児体重（1腹ごとの平均値を1測定単位とした）。処理方法は5.9.1.1項に準じた。

### 5.9.2.2. $\chi^2$ 検定

性比 : (雄出生児数/雌出生児数)

### 5.9.2.3. Wilcoxon の順位和検定法（両側検定）

着床率 : (着床数/黄体数) ×100

死産率 : (死産児数/出産児数) ×100

外表異常率 : (異常児数/検査児数) ×100

型別外表異常児出現率 : (型別異常児数/検査児数) ×100

出生率 : (出生児数/着床痕数) ×100

新生児の4日の生存率 : (哺育4日の生児数/出生児数) ×100

## 5.10. 動物の適正使用

動物は、株式会社パナファーム・ラボラトリーズの動物実験に関する指針に従い適切に使用した。

## 6. 試験結果

### 6.1. 反復投与毒性

#### 6.1.1. 一般状態

観察結果を Table 1, 2 及び Appendix 1, 2 に示した。

被験物質投与各群の雌雄で投与期間を通して死亡の発生はなかった。一般状態では、流涎が 300 mg/kg 群の雄で 1 例/日, 1000 mg/kg 群の雄で 1~2 例/日の頻度で認められた。この流涎について、300 mg/kg 群では投与 28~43 日の間に散発的にみられ、1000 mg/kg 群では投与 19~49 日の間にはほぼ毎日認められたが、1000 mg/kg 群の投与 31 日を除き、その他の発現日は 300 及び 1000 mg/kg 群とも投与直後には消失する一過性の変化であった。

以上の変化のほか、100 mg/kg 群の雌 1 例で左腹部に腫瘍が妊娠 20 日～分娩後 4 日にみられ、300 mg/kg 群の雌 1 例で頸部に腫瘍が妊娠 12 日～分娩後 4 日に認められた。これらの変化は 1000 mg/kg 群で認められていないことから被験物質投与と関連のない変化であると考えられた。また、対照群の雌 1 例で右前腕部～上腕部及び胸部に脱毛が妊娠 20 日～分娩後 4 日に認められた。

#### 6.1.2. 体重

体重の推移を Fig. 1, 2, Table 3, 4 及び Appendix 3, 4 に示した。

被験物質投与各群の雌雄で投与期間を通して対照群との差は認められなかった。

#### 6.1.3. 摂餌量

摂餌量の推移を Fig. 3, 4, Table 5, 6 及び Appendix 5, 6 に示した。

被験物質投与各群の雌雄で投与期間を通して被験物質投与に関連した変化は認められなかった。なお、300 mg/kg 群の雄で投与 32 日に摂餌量の有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、1000 mg/kg 群で同様の変化が認められていないことから偶発的な変化と判断した。また、300 及び 1000 mg/kg 群の雌で分娩後 1 日に摂餌量の有意な高値が認められたが消耗性（減少）の変化ではないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

#### 6.1.4. 剖検

検査結果を Table 7~9 及び Appendix 7, 8 に示した。

1000 mg/kg 群の雄 10 例で肝臓の肥大がみられ、100 及び 1000 mg/kg 群の雄各 1 例で精巣の小型、300 mg/kg 群の雄 1 例で精巣上体の黄白色結節が認められた。

以上の変化のほか、対照群の雌 1 例で脱毛、100 及び 300 mg/kg 群の雌各 1 例で腫瘍が認められた。

#### 6.1.5. 器官重量

測定結果を Table 10~12 及び Appendix 9, 10 に示した。

被験物質投与各群の雌雄で精巣、精巣上体及び卵巣重量において対照群との有意な差は認められなかった。

#### 6.1.6. 病理組織学的検査

検査結果を Table 13~15 及び Appendix 11, 12 に示した。

剖検において肝臓の肥大がみられた 1000 mg/kg 群の雄では、7/10 例で小葉中心部の肝細胞の肥大が認められた。その肝細胞の細胞質は、周囲の肝細胞よりも強い好酸性を示した。また、対照群の雄 2/2 例及び 100 mg/kg 群の雄 1/1 例で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性(オイルレッド O 染色陽性、PAS 染色陰性)が認められたが、1000 mg/kg 群の雄では認められず、1000 mg/kg 群の雄で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が減少する傾向が認められた。

なお、対照群の雄 1/12 例、100 mg/kg 群の雄 1/2 例及び 1000 mg/kg 群の雄 3/12 例で精巣の精細管の萎縮がみられ、これらのうちの 100 及び 1000 mg/kg 群の各 1 例は精巣上体管腔内の生殖細胞残渣及び精子の減少を伴っていた。また、対照群及び 1000 mg/kg の雌各 1 例で卵巣の黄体囊胞が認められたが、対照群と投与群との間で発生頻度の差がなかったことから、被験物質投与との関連はないものと判断した。更に、300 mg/kg 群の雄 1 例で精巣上体管において上皮細胞の空胞化が認められたが、同様の変化は 1000 mg/kg 群に認められなかったことから、被験物質投与との関連はないものと判断した。

### 6.2. 生殖発生毒性

#### 6.2.1. 性周期検査及び生殖能力検査

検査結果を Table 16 及び Appendix 13, 14 に示した。

性周期検査では、発情周期及び発情回数において対照群との有意な差は認められなかった。

生殖能力検査では、1000 mg/kg 群の 1 例が未交尾であり、交尾率は対照群、100, 300 及び 1000 mg/kg 群でそれぞれ 100, 100, 100 及び 91.67% であった。不妊動物は対照群、100, 300 及び 1000 mg/kg 群でそれぞれ 1, 2, 1 及び 1 例に認められ、受胎率は対照群、100, 300 及び 1000 mg/kg 群でそれぞれ 91.67%, 83.33%, 91.67% 及び 90.91% であった。交尾率及び受胎率において対照群と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった。また、交尾所要日数においても対照群

と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.2.2. 分娩及び哺育期検査

検査結果を Table 17 及び Appendix 15 に示した。

分娩時の検査では、被験物質投与各群で黄体数、着床痕数、着床率、妊娠期間、出産児数、出生率、出生児数、雌雄出生児体重、死産率、出産率、出生児の性比及び外表異常率において被験物質投与に関連した変化は認められず、分娩状態は良好であった。

哺育期の検査では、新生児の 4 日の生存率及び体重において被験物質投与に関連した変化は認められず、哺育状態は良好であった。

なお、300 mg/kg 群の着床痕数、着床率及び出生児数において対照群と比較して有意な低値がみられ、100 mg/kg 群の雌雄で 4 日出生児体重において対照群と比較して有意な高値が認められたが、同様の変化は 1000 mg/kg 群で認められていないことから被験物質投与と関連のない変化と考えられた。

## 7. 考察

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの安全性に関する毒性試験の一環として、交配前 14 日間、雄ではその後交配期間を含む 35 日間、雌では交配期間、妊娠期間及び哺育 3 日まで経口投与し、親動物に対する反復投与毒性及び生殖能力ならびに次世代児の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

### 7.1. 反復投与毒性

被験物質投与各群の雌雄で投与期間を通して死亡の発生はなかった。一般状態では、300 及び 1000 mg/kg 群の雄で投与直後に一過性の流涎が認められた。先に実施した 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>1)</sup>においても流涎が認められている。本試験でみられた流涎も 28 日間反復経口投与毒性試験と同様に被験物質の何らかの刺激によって発現したものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では、肉眼的に肝臓の肥大がみられた 1000 mg/kg 群の雄の 7/10 例で小葉中心部の肝細胞の肥大が認められた。その肝細胞の細胞質は、周囲の肝細胞よりも強い好酸性を示すことから、細胞質がくもり硝子状となる薬物代謝酵素の誘導や細胞質が好酸性顆粒状を呈するペルオキシソームの増生とは異なる変化のように思われたが、その詳細は不明であった。このほか、1000 mg/kg 群の雄で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が減少する傾向が認められた。通常、トウモロコシ油を媒体として投与した場合、肝臓の脂肪滴がみられることが考えられるが、体重あるいは摂餌量の減少を伴わない脂肪変性の減少について発生機序は不明であった。本変化については、対照群の検査例数が少ないものの被験物質投与の影響を示すものと考えたが、肝細胞の壊死などの傷害性の変化は伴っておらず、傷害性を示唆する変化ではないと考えられた。

体重、摂餌量及び器官重量において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

### 7.2. 生殖発生毒性

性周期検査では、発情周期及び発情回数において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

生殖能力検査では、交尾率、受胎率及び交尾所要日数において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

分娩時の検査では、黄体数、着床痕数、着床率、妊娠期間、出産児数、出生率、出生児数、雌雄出生児体重、死産率、出産率、出生児の性比及び外表異常率において被験物質投与の影響と考

えられる変化は認められなかった。

哺育期の検査では、新生児の4日の生存率及び体重において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

以上のように、本試験条件下における2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの反復投与による親動物に対する無影響量は雄で300 mg/kg/day、雌で1000 mg/kg/day、親動物の生殖能力に対する無影響量は1000 mg/kg/day及び新生児の発生・発育に対する無影響量は1000 mg/kg/dayと考えられた。

## 8. 参考文献

- 1) [REDACTED] (1994), 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験（回復 14 日間），化学物質毒性試験報告，1, 463-474

Study No.P041488

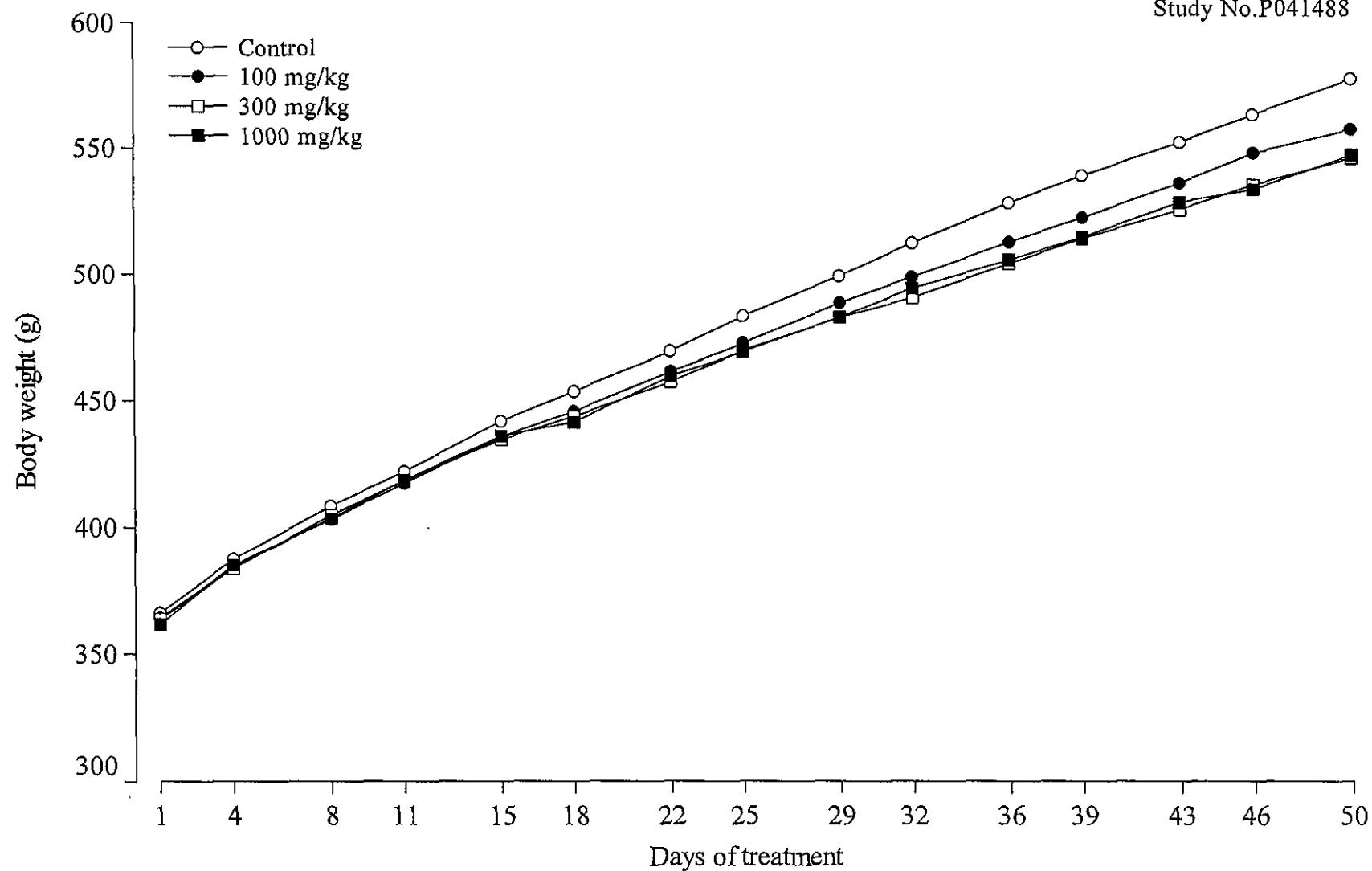


Fig.1 Mean body weight changes of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylhonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.

Study No.P041488

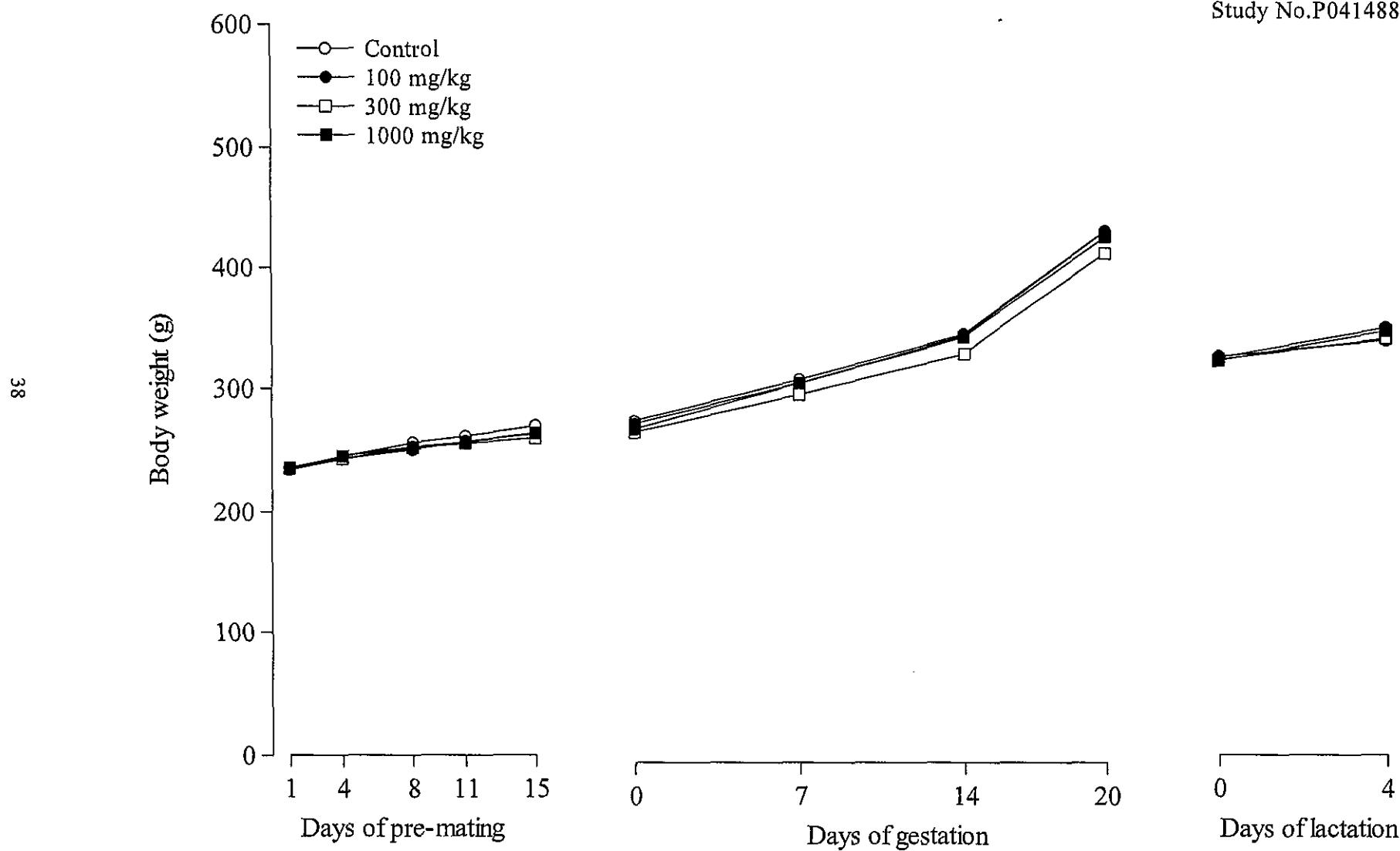


Fig.2 Mean body weight changes of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.

Study No.P041488

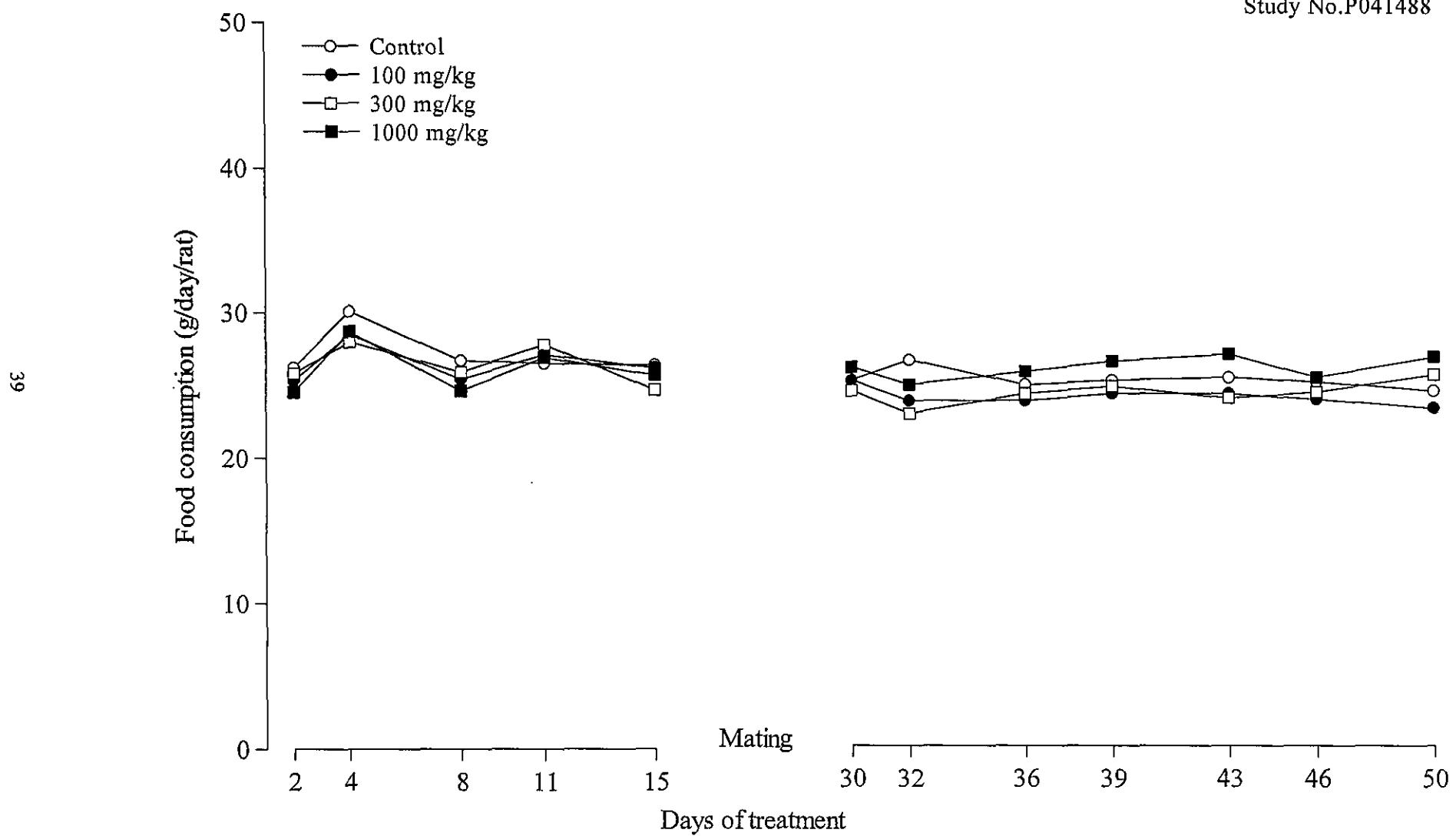


Fig.3 Mean food consumption of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.

Study No.P041488

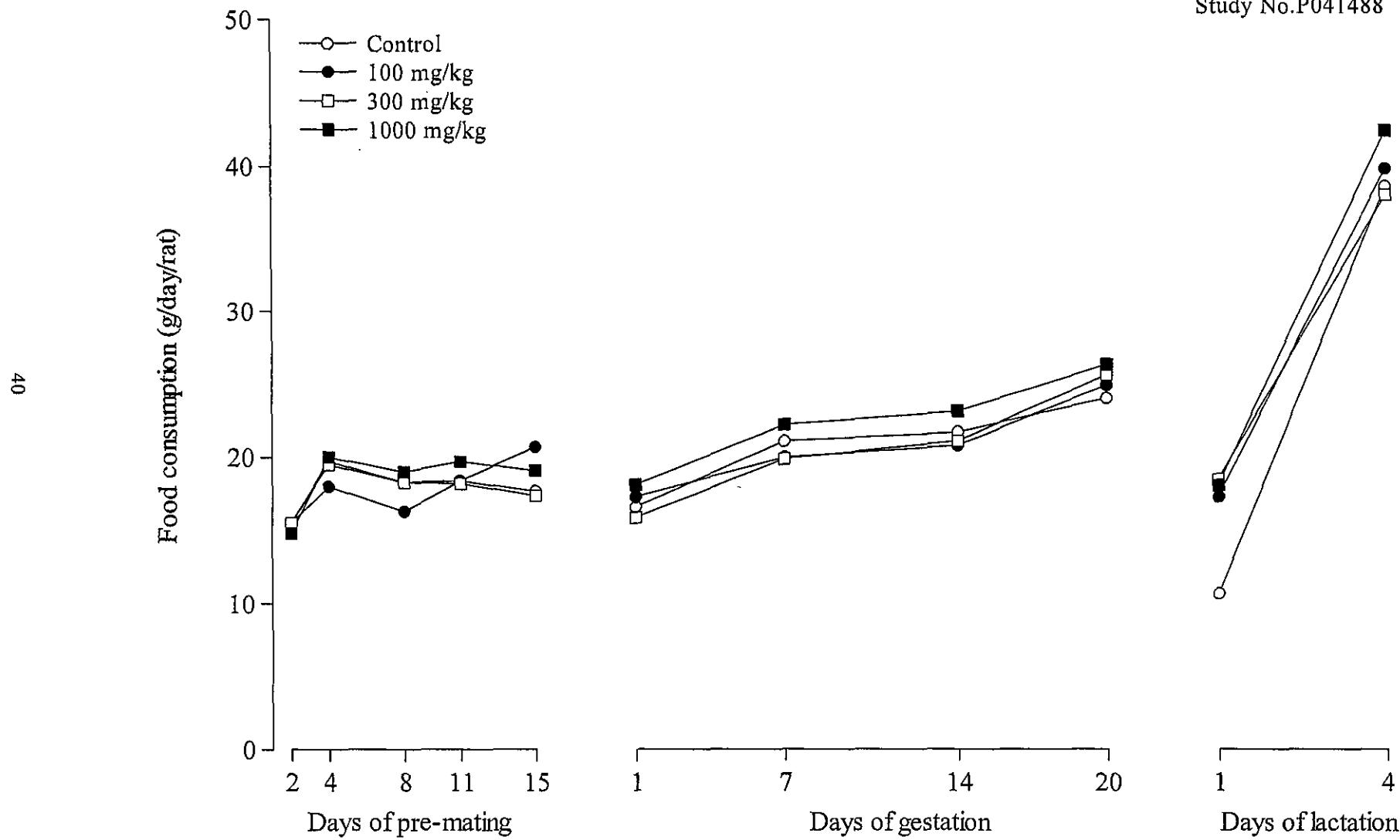


Fig.4 Mean food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylhonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.

Table 1 Clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1

Table 1 - continued Clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment																							
		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	11	12	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	11	12	12
	Salivation	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	10	12	12	11	11
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	0	0	1	1	1

Table 1 - continued Clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment			
		47	48	49	50
Control	Number of examined	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12
100 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12
300 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12
	Salivation	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12
	No abnormality	11	11	11	12
	Salivation	1	1	1	0

Table 2 Clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment																						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	7	6	1	1	1	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	7	6	1	1	1	
100 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	8	4	1	1	0	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	8	4	1	1	0	
300 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	8	4	0	0	0	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	8	4	0	0	0	
1000 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	9	3	1	1	1
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	9	3	1	1	1

Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment																						
		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Control	Number of examined	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	Number of examined	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 mg/kg	Number of examined	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of treatment			
		47	48	49	50
Control	Number of examined	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0
100 mg/kg	Number of examined	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0
300 mg/kg	Number of examined	0	0	0	0
	No abnormality	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined	1	1	1	1
	No abnormality	1	1	1	1

Table 2 - continued      Clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of gestation																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Control	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	
	Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	
	Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
300 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Five animals (Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.  
One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 2 - continued      Clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Clinical sign	Days of gestation		Days of lactation				
		22	23	0	1	2	3	4
Control	Number of examined	11	1	11	11	11	11	11
	No abnormality	10	1	10	10	10	10	10
	Loss of hair	1	0	1	1	1	1	1
100 mg/kg	Number of examined	10	3	10	10	10	10	10
	No abnormality	9	2	9	9	9	9	9
	Mass	1	1	1	1	1	1	1
300 mg/kg	Number of examined	11	0	11	11	11	11	11
	No abnormality	10	0	10	10	10	10	10
	Mass	1	0	1	1	1	1	1
1000 mg/kg	Number of examined	10	2	10	10	10	10	10
	No abnormality	10	2	10	10	10	10	10

Five animals (Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.  
One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 3 Body weights of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg		
Days of treatment		Body weight (g)											
1		366.0±	18.4	( 12)	364.0±	15.9	( 12)	363.6±	17.2	( 12)	361.5±	17.5	( 12)
4		387.4±	19.9	( 12)	384.5±	20.0	( 12)	383.6±	20.8	( 12)	385.0±	19.5	( 12)
8		408.5±	24.0	( 12)	403.1±	22.4	( 12)	404.8±	23.2	( 12)	403.5±	25.0	( 12)
11		422.0±	26.5	( 12)	417.3±	26.1	( 12)	418.3±	25.1	( 12)	418.6±	28.7	( 12)
15		441.9±	30.2	( 12)	435.7±	29.0	( 12)	434.6±	26.9	( 12)	436.1±	33.9	( 12)
18		463.5±	30.6	( 12)	445.7±	30.3	( 12)	443.8±	27.2	( 12)	441.5±	36.6	( 12)
22		469.5±	33.6	( 12)	461.4±	31.4	( 12)	457.3±	29.1	( 12)	459.5±	37.6	( 12)
25		483.3±	34.5	( 12)	472.6±	32.4	( 12)	469.7±	29.4	( 12)	469.3±	37.9	( 12)
29		499.0±	38.3	( 12)	488.4±	35.3	( 12)	482.7±	32.0	( 12)	482.8±	40.7	( 12)
32		512.1±	39.6	( 12)	498.6±	36.5	( 12)	490.5±	31.7	( 12)	494.1±	42.5	( 12)
36		527.9±	41.9	( 12)	512.4±	37.4	( 12)	504.0±	34.8	( 12)	505.4±	43.6	( 12)
39		538.8±	42.7	( 12)	522.1±	38.7	( 12)	513.8±	35.4	( 12)	514.4±	47.7	( 12)
43		552.1±	42.2	( 12)	535.8±	41.4	( 12)	525.3±	35.6	( 12)	528.2±	50.0	( 12)
46		563.1±	44.4	( 12)	547.8±	41.7	( 12)	535.1±	36.7	( 12)	533.3±	52.3	( 12)
50		577.3±	46.0	( 12)	557.2±	43.1	( 12)	545.8±	36.5	( 12)	547.0±	52.6	( 12)

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 4 Body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control				100 mg/kg				300 mg/kg				1000 mg/kg			
													Body weight (g)			
Days of treatment	1	235.5±	13.5	( 12)	233.9±	11.0	( 12)	235.0±	10.5	( 12)	235.9±	11.1	( 12)			
	4	244.7±	15.7	( 12)	243.0±	14.7	( 12)	243.3±	14.5	( 12)	245.4±	12.5	( 12)			
	8	256.2±	17.2	( 12)	250.4±	15.6	( 12)	252.0±	14.7	( 12)	252.8±	13.0	( 12)			
	11	261.3±	17.2	( 12)	257.2±	16.0	( 12)	255.8±	16.3	( 12)	256.6±	11.4	( 12)			
	15	270.0±	19.0	( 12)	263.3±	18.3	( 12)	260.3±	17.9	( 12)	264.1±	14.0	( 12)			
	18	286.3±	23.2	( 6)	275.0±	20.0	( 4)	261.6±	7.9	( 4)	283.3±	12.8	( 3)			
	22										316.1±	-	( 1)			
	25										326.7±	-	( 1)			
	29										338.9±	-	( 1)			
	32										343.0±	-	( 1)			
	36										341.2±	-	( 1)			
	39										346.3±	-	( 1)			
	43										349.7±	-	( 1)			
	46										351.4±	-	( 1)			
	50										348.9±	-	( 1)			

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 4 - continued

Body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg		
								Body weight (g)					
Days of gestation	0	280.0±	23.0	( 11)	277.7±	18.6	( 10)	270.9±	18.7	( 11)	273.4±	14.2	( 10)
	7	313.2±	26.0	( 11)	310.4±	14.6	( 10)	301.2±	18.7	( 11)	310.3±	16.0	( 10)
	14	349.8±	29.0	( 11)	348.6±	12.6	( 10)	334.1±	17.3	( 11)	347.5±	19.6	( 10)
	20	435.9±	31.6	( 11)	435.6±	19.0	( 10)	417.3±	32.0	( 11)	430.8±	28.7	( 10)
Days of lactation	0	326.0±	28.3	( 11)	325.0±	13.6	( 10)	323.5±	17.4	( 11)	322.4±	22.4	( 10)
	4	339.0±	26.9	( 11)	349.2±	13.7	( 10)	340.5±	23.5	( 11)	346.6±	30.9	( 10)

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Five animals(Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

Table 5 Food consumption of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg		
				Food consumption (g)								
Days of treatment	2	26.2±	3.5 (12)	25.3±	3.0 (12)	25.8±	2.6 (12)	24.5±	2.2 (12)			
	4	30.1±	3.2 (12)	28.5±	3.6 (12)	28.0±	3.4 (12)	28.7±	3.1 (12)			
	8	26.7±	3.2 (12)	25.4±	2.7 (12)	25.9±	2.6 (12)	24.6±	3.3 (12)			
	11	26.5±	4.5 (12)	27.1±	2.9 (12)	27.8±	2.4 (12)	26.9±	3.0 (12)			
	15	26.4±	2.9 (12)	26.2±	3.5 (12)	24.7±	3.1 (12)	25.7±	4.0 (12)			
	30	25.1±	4.0 (12)	25.1±	2.4 (12)	24.4±	2.7 (12)	26.0±	3.8 (12)			
	32	26.5±	4.0 (12)	23.7±	2.5 (12)	22.8±	3.0* (12)	24.8±	3.9 (12)			
	36	24.8±	2.7 (12)	23.7±	3.1 (12)	24.2±	3.2 (12)	25.7±	3.4 (12)			
	39	25.1±	2.6 (12)	24.2±	3.6 (12)	24.7±	2.9 (12)	26.4±	4.2 (12)			
	43	25.3±	3.0 (12)	24.2±	2.9 (12)	23.9±	2.5 (12)	26.9±	3.6 (12)			
	46	25.0±	3.3 (12)	23.8±	2.6 (12)	24.3±	2.2 (12)	25.3±	3.2 (12)			
	50	24.4±	2.9 (12)	23.2±	3.1 (12)	25.5±	2.0 (12)	26.7±	2.8 (12)			

\*: P<0.05 (significantly different from control).

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 6 Food consumption of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg		
Days of treatment													
	2	15.5±	2.6	( 12)	15.5±	1.9	( 12)	15.5±	1.8	( 12)	14.8±	2.4	( 12)
	4	19.7±	2.4	( 12)	18.0±	2.6	( 12)	19.5±	2.8	( 12)	20.0±	2.5	( 12)
	8	18.3±	2.5	( 12)	16.3±	2.8	( 12)	18.3±	2.6	( 12)	19.0±	2.6	( 12)
	11	18.4±	3.5	( 12)	18.4±	1.9	( 12)	18.2±	3.3	( 12)	19.7±	3.1	( 12)
	15	17.7±	3.3	( 12)	20.7±	11.1	( 12)	17.4±	3.3	( 12)	19.1±	3.2	( 12)

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 6 - continued

Food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg		
								Food consumption (g)					
Days of gestation	1	16.6±	2.1	( 11)	17.3±	2.1	( 10)	15.9±	1.9	( 11)	18.1±	2.0	( 10)
	7	21.1±	2.9	( 11)	20.0±	1.9	( 10)	19.9±	1.7	( 11)	22.2±	2.4	( 10)
	14	21.7±	2.8	( 11)	20.8±	1.7	( 10)	21.1±	1.9	( 11)	23.1±	2.3	( 10)
	20	24.0±	2.6	( 11)	24.9±	1.8	( 10)	25.6±	3.9	( 11)	26.3±	3.3	( 10)
Days of lactation	1	10.7±	9.1	( 11)	17.3±	5.6	( 10)	18.5±	5.4*	( 11)	18.1±	6.5*	( 10)
	4	38.6±	4.6	( 11)	39.8±	4.2	( 10)	38.0±	6.0	( 11)	42.4±	7.6	( 10)

\*: P<0.05 (significantly different from control).

Values are mean±S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Five animals(Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

Table 7 Necropsy findings of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Sex	Male				
		Group and dose	Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
			Number of animals	12	12	12
Digestive system						
Liver						
Enlargement			0	0	0	10
Genital system						
Testis						
Small, bilateral			0	1	0	1
Epididymis						
Nodule, left, light yellow			0	0	1	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 8 Necropsy findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Number of dams	Female			
		Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
		11	10	11	10
Integumentary system					
Integument					
Loss, hair	1	0	0	0	
Subcutis					
Mass, light yellow	0	1	1	0	

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Five animals (Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 9 Necropsy findings of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test-Non-pregnant

Organ and findings	Group and dose	Control	100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
		Animal No.	955	965 966	983	988 992		
All organs and tissues			NR	NR NR	NR	NR	NR	NR

NR: no remarkable changes.

Table 10 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
<b>Absolute organ weights</b>				
Final body weight (g)	577.3±46.0	557.2±43.1	545.8±36.5	547.0±52.6
Epididymides (g)	1.28±0.11	1.19±0.15	1.23±0.18	1.21±0.15
Testes (g)	3.46±0.29	3.32±0.50	3.40±0.40	3.26±0.63
<b>Relative organ weights</b>				
Epididymides (g/100 gB. W.)	0.22±0.02	0.22±0.04	0.23±0.03	0.22±0.04
Testes (g/100 gB. W.)	0.60±0.05	0.60±0.11	0.62±0.06	0.60±0.12

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D.

Table 11 Absolute and relative organ weights of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of dams	11	10	11	10
<b>Absolute organ weights</b>				
Final body weight (g)	339.0±26.9	349.2±13.7	340.5±23.5	346.6±30.9
Ovaries (mg)	102.9±14.9	98.7±11.1	109.6±15.2	107.3±11.7
<b>Relative organ weights</b>				
Ovaries (mg/100 gB. W.)	30.4±3.9	28.3±3.2	32.2±4.4	31.1±3.9

Not significantly different from control.

Values are mean±S.D.

Five animals (Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 12 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test-Non-pregnant

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Ovaries (mg)
Control	955	308.4	113.3
100 mg/kg	965	301.7	80.3
	966	318.5	102.6
300 mg/kg	983	295.1	100.1
1000 mg/kg	988	305.3	138.5
	992	348.9	105.0

Table 12 - continued

Absolute and relative organ weights of weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test-Non-pregnant

Group and dose	Animal No.	Ovaries (mg/100 gB.W.)
Control	955	36.7
100 mg/kg	965	26.6
	966	32.2
300 mg/kg	983	33.9
1000 mg/kg	988	45.4
	992	30.1

Table 13 Histopathological findings in male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Sex	Group and dose	Male			
		Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
Organs and findings	Number of animals	12	12	12	12
Digestive system					
Liver		(2)	(1)	(0)	(10)
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	2		1		0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	0		0		7
Genital system					
Testis		(12)	(2)	(1)	(12)
Atrophy, seminiferous tubule	1		1	0	3
Epididymis		(12)	(2)	(1)	(12)
Decrease, sperm, lumen	0		1	0	1
Vacuolation, epithelial cell, duct	0		0	1	0
Debris, germ cell, lumen	0		1	0	1

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 14 Histopathological findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

	Sex	Female			
		Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
Organs and findings	Number of dams	11	10	11	10
Genital system					
Ovary	(11)	(0)	(0)	(10)	
Cyst, luteal	1			1	
Integumentary system					
Integument	NR(1)	(0)	(0)	(0)	

Not significantly different from control.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Five animals (Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 15 Histopathological findings of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test-Non-pregnant

Organ and findings	Group and dose	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
		Animal No.		955	965 966	983	988 992	NR	NR
Genital system									
Ovary				NR	NR NR	NR	NR NR		

NR: no remarkable changes.

Table 16 Reproductive performance of rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
No. of females examined	12	12	12	12
Count of estrus <sup>a)</sup>	3.83± 0.39	3.75± 0.45	3.75± 0.45	3.83± 0.39
Estrous cycle <sup>b)</sup>	4.06± 0.13	4.14± 0.33	4.04± 0.14	4.00± 0.00
No. of mated				
Male	12	12	12	12
Female	12	12	12	12
No. of copulated <sup>c)</sup>				
Male	12( 100 )	12( 100 )	12( 100 )	11( 91.67 )
Female	12( 100 )	12( 100 )	12( 100 )	11( 91.67 )
No. of impregnated <sup>d)</sup>	11( 91.67 )	10( 83.33 )	11( 91.67 )	10( 90.91 )
No. of pregnant <sup>c)</sup>	11( 91.67 )	10( 83.33 )	11( 91.67 )	10( 90.91 )
Duration of mating <sup>b)</sup>	3.17± 1.70	2.92± 1.51	2.75± 1.22	2.73± 1.01

Not significantly different from control.

a) Values are mean±S.D.

b) Values are mean±S.D. (day)

c) Values in parentheses represent percentages to the number of mated.

d) Values in parentheses represent percentages to the number of copulated.

Table 17 Terminal delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
Number of dams	11	10	11	10
Number of corpora lutea <sup>a)</sup>	17.00 ± 1.61	16.00 ± 1.15	15.73 ± 1.49	15.90 ± 1.79
Number of implantations <sup>a)</sup>	16.55 ± 1.51	15.60 ± 0.97	14.09 ± 2.43**	15.30 ± 1.70
Implantation index <sup>b)</sup>	97.33	97.50	89.60*	96.23
Gestation index <sup>c)</sup>	100	100	100	100
Number of dams with live newborns	11	10	11	10
Gestational days <sup>a)</sup>	22.09 ± 0.30	22.30 ± 0.48	22.00 ± 0.00	22.20 ± 0.42
Number of newborns <sup>a)</sup>	15.55 ± 1.57	14.80 ± 1.55	13.64 ± 2.73	14.60 ± 1.71
Number of stillborns <sup>d)</sup>				
Male	0	0	2	1
Female	0	1	0	0
Total	0	1( 0.68)	2( 1.33)	1( 0.68)
Number of live newborns <sup>e)</sup>	15.55 ± 1.57	14.70 ± 1.57	13.45 ± 2.54*	14.50 ± 1.78
Viability index <sup>f)</sup>	93.96	94.23	95.48	94.77
Sex ratio of live newborns <sup>f)</sup>	1.06( 88/ 83)	0.81( 66/ 81)	1.21( 81/ 67)	0.93( 70/ 75)
Body weight of live newborns (g) <sup>a)</sup>				
Male				
on day 0	6.5 ± 0.3	6.9 ± 0.5	6.7 ± 0.5	6.7 ± 0.4
on day 4	9.8 ± 0.9	11.1 ± 1.1*	10.8 ± 1.3	10.3 ± 1.3
Female				
on day 0	6.2 ± 0.3	6.6 ± 0.5	6.4 ± 0.4	6.2 ± 0.4
on day 4	9.5 ± 0.9	10.7 ± 1.0*	10.2 ± 1.3	9.6 ± 1.2
Viability index <sup>g)</sup>	100	98.64	97.30	99.31
Number of external anomalies	0	0	0	0

\*: <0.05, \*\*: P<0.01 (significantly different from control).

a) Values are mean±S.D.

b) Implantation index=(Number of implantations/Number of corpora lutea)×100.

c) Gestation index=(Number of dams with live newborns/Number of pregnant females)×100.

d) Values in parentheses represent percentages to the number of litter.

e) Birth index=(Number of live newborns/Number of implantations)×100.

f) Values in parentheses represent the number of male/female live newborns.

g) Viability index=(Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns)×100.

Five animals(Control:1, 100 mg/kg:2, 300 mg/kg:1, 1000 mg/kg:1) were non-pregnant.

One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナンの  
ラットを用いる経口投与簡易生殖試験

### 添付資料

1. 被験物質原体の分析成績書（試験開始前）
2. 被験物質原体の分析成績書（試験終了後）
3. 被験物質混合物中の被験物質濃度測定

## 第1回測定結果報告書

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 殿

2005年7月27日

北九州市八幡西区黒崎城石1番1号

株式会社三菱化学安全科学研究所

北九州研究所

試験責任者 [REDACTED]

貴ご依頼（2005年6月8日）の測定結果を次の通り報告します。

試験表題：2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナンのIR測定試験

試験番号：D050051

測定目的：株式会社パナファーム・ラボラトリーズで実施する既存化学物質点検の試験に使用する被験物質の使用期間中の安定性を担保するため試験の開始前及び実験終了後に赤外吸収スペクトルを測定する。

被験物質名称：2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号：8DJCA)

被験物質入手：御社小島徳子様より2005年7月22日宅急便で受領

測定方法：赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

残余被験物質：赤外吸収スペクトル測定後廃棄処分した。

添付資料：参考赤外吸収スペクトルを図1に、2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号：8DJCA)の赤外吸収スペクトルを図2に示した。

測定結果：得られた赤外吸収スペクトルを独立行政法人産業技術総合研究所の有機化合物のスペクトルデータベースより入手した赤外吸収スペクトルと比較した結果、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めたので、被験物質として適合と判断した。

本写しは原本と相違ありません

株式会社三菱化学安全科学研究所 北九州研究所

2005年7月27日

試験責任者 [REDACTED]

D050051

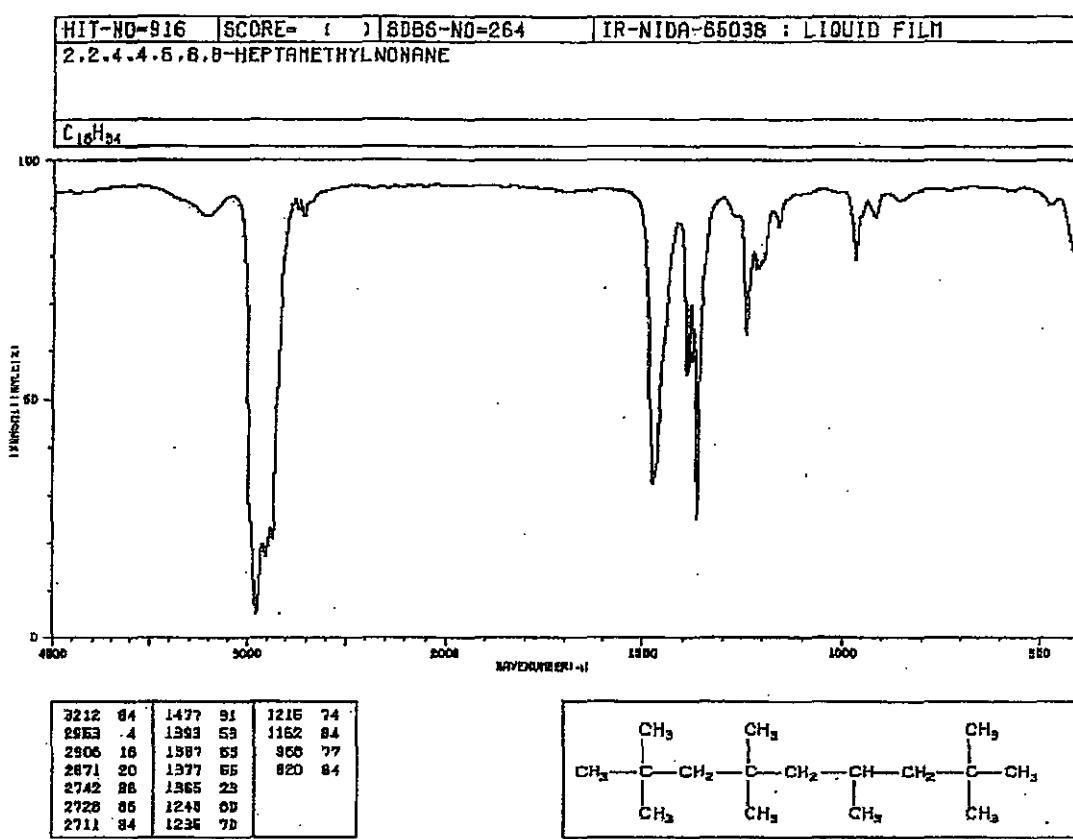


図 1 参照赤外スペクトル

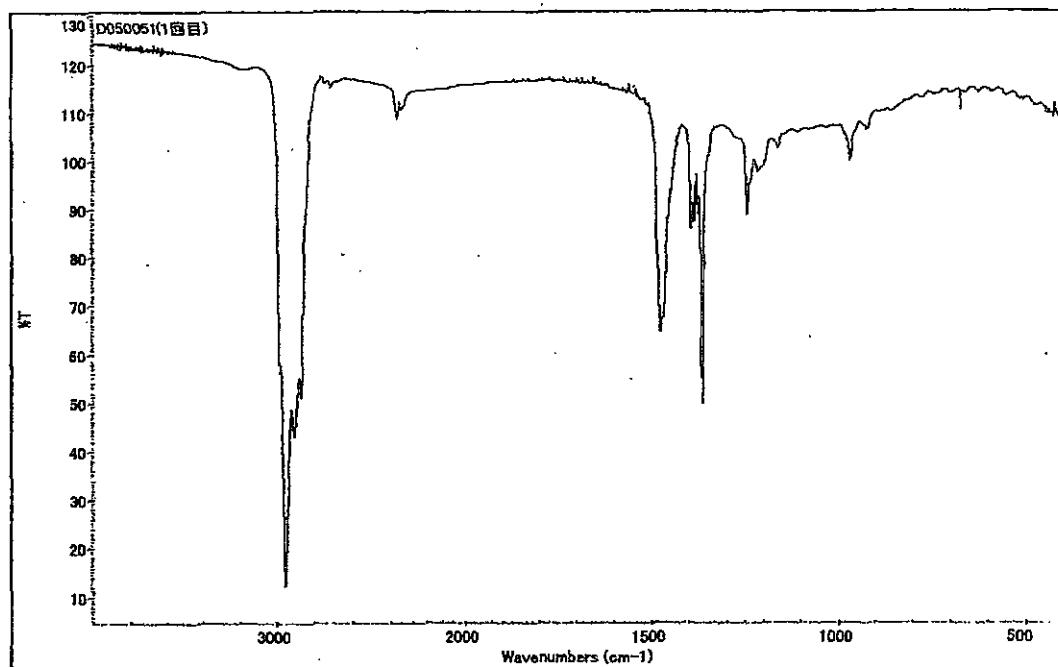


図 2 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号: 8DJCA)の赤外吸収スペクトル

D050051

## 第2回測定結果報告書

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 殿

本写しは原本と相違ありません  
第三三菱化学安全科学研究所 北九州研究所  
2006年2月20日  
試験責任者 [REDACTED]

2006年2月20日  
北九州市八幡西区黒崎城石1番1号  
株式会社三菱化学安全科学研究所  
北九州研究所

試験責任者 [REDACTED]

貴ご依頼(2005年6月8日)の測定結果を次の通り報告します。

試験表題: 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナンのIR測定試験

試験番号: D050051

測定目的: 株式会社パナファーム・ラボラトリーズで実施する既存化学物質点検の試験に使用する被験物質の使用期間中の安定性を担保するため試験の開始前及び実験終了後に赤外吸収スペクトルを測定する。

被験物質名称: 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号: 8DJCA)

被験物質入手: 御社小島徳子様より 2006年2月14日宅急便で受領

測定方法: 赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

残余被験物質: 赤外吸収スペクトル測定後廃棄処分した。

添付資料: 参照赤外吸収スペクトルを図1に、2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号: 8DJCA)の赤外吸収スペクトルを図2に示した。

測定結果: 得られた赤外吸収スペクトルを独立行政法人産業技術総合研究所の有機化合物のスペクトルデータベースより入手した赤外吸収スペクトルと比較した結果、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めたので、第1回測定(2005年7月22日)より第2回測定(2006年2月14日)まで被験物質は安定であったと判断した。

D050051

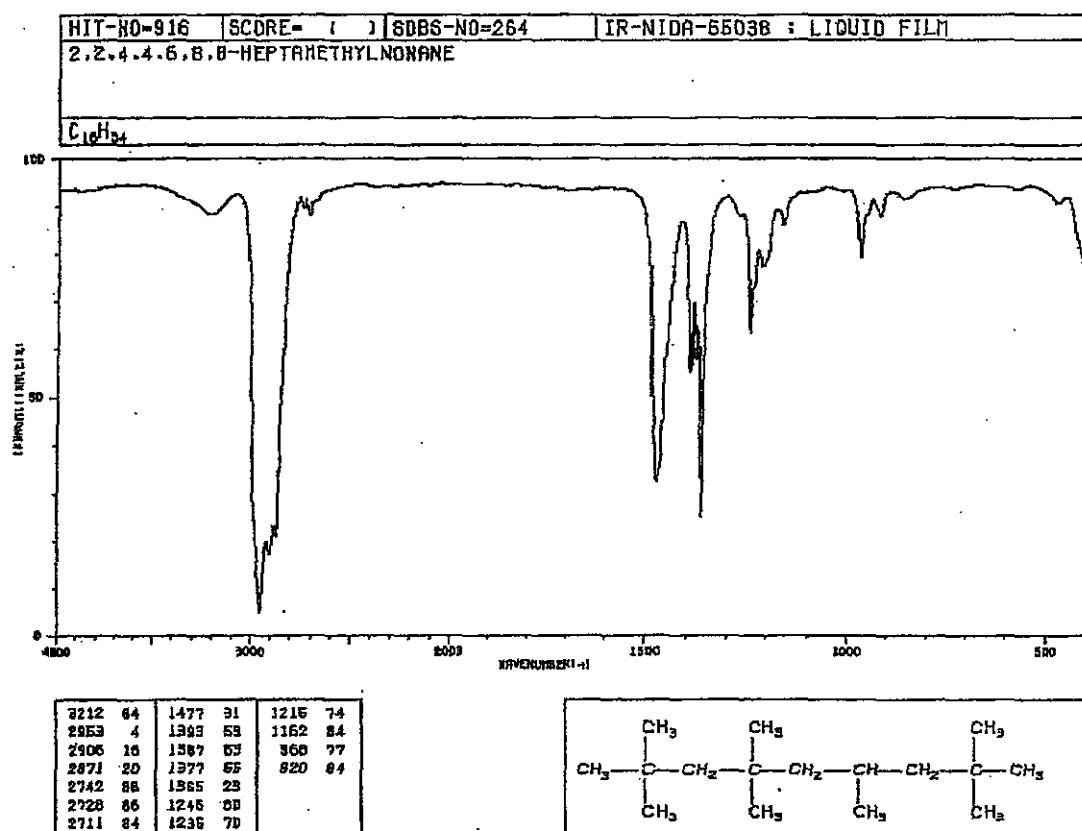


図1 参照赤外スペクトル

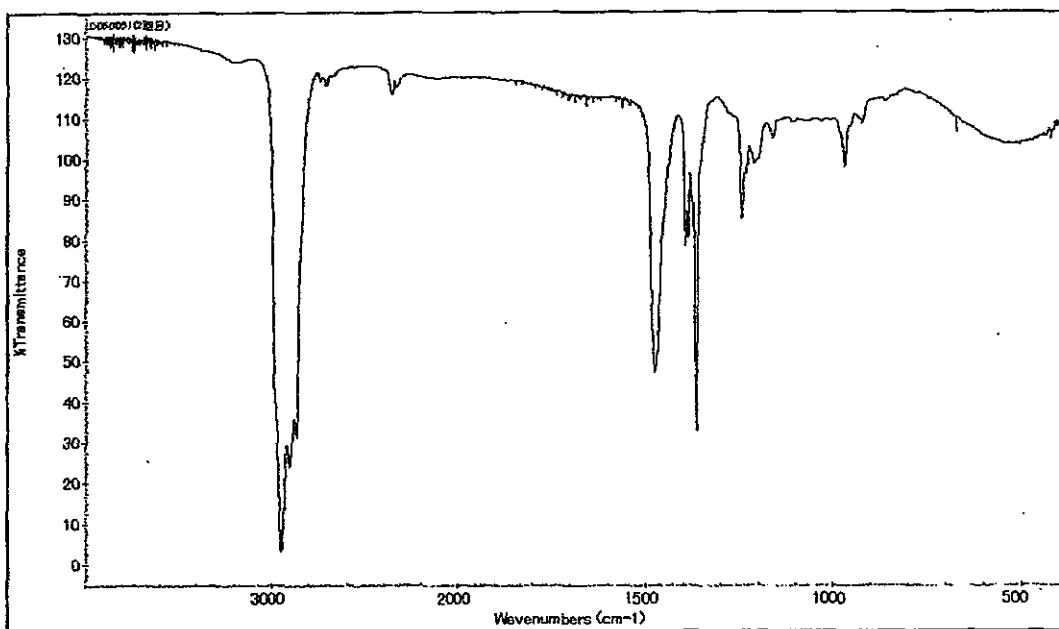


図2 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(ロット番号: 8DJCA)の赤外吸収スペクトル

## 分析成績書

1. 試験番号 : P041488
2. 実施項目 : 濃度測定
3. 測定対象物質名 : 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン (Lot No. 8DJCA)
4. 投与液調製日 : 2005年11月2日
5. 投与液調製者 : [REDACTED]
6. 測定日 : 2005年11月2日
7. 測定実施者 : [REDACTED]
8. 測定結果 :

表示濃度 (mg/mL)	試料番号 <sup>1)</sup>	測定値 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対表示濃度 (%)
20	1	19.8	20.0	100.0
	2	20.1		
60	1	60.0	59.9	99.8
	2	59.7		
200	1	198	198	99.0
	2	197		

1) 試料は、投与液の任意の2ヶ所より採取した。

9. 判定基準 : 表示濃度に対して  $100 \pm 10\%$  以内にあること。
10. 判定 : 適合

分析責任者

2005年12月2日 [REDACTED]

2, 2, 4, 4, 6, 8, 8—ヘプタメチルノナンの  
ラットを用いる経口投与簡易生殖試験

Appendix  
(個別データ)

## 目 次

	頁
Appendix 1 Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	1
Appendix 2 Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	11
Appendix 3 Individual body weights of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	26
Appendix 4 Individual body weights of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	30
Appendix 5 Individual food consumption of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	36
Appendix 6 Individual food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	38
Appendix 7 Individual necropsy findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	42
Appendix 8 Individual necropsy findings of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	44
Appendix 9 Individual absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	46
Appendix 10 Individual absolute and relative organ weights of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	50
Appendix 11 Individual histopathological findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	54

Appendix 12	Individual histopathological findings of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	56
Appendix 13	Individual estrous cycle of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	58
Appendix 14	Individual mating and pregnancy of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	60
Appendix 15	Individual findings of delivery of F <sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test.....	62



## Appendix 1 - continued

Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																					
		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
		PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT
1000 mg/kg	937	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	938	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	939	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	943	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	944	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	947	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality



## Appendix 1 - continued

Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																					
		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23	
		PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	JUS	AFT									
1000 mg/kg	937	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	938	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	939	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	943	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-
	944	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	t	-	-
	946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	947	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality; a, Salivation.



## Appendix 1 - continued

Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																				
		24			25			26			27			28			29			30		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	937	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	938	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	939	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	943	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	a	a	a
	944	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	947	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality; a, Salivation.



## Appendix 1 - continued

Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																				
		33			34			35			36			37			38			39		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	937	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	938	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	939	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	-	-
	942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	943	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	944	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	947	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	-	-
	948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality; a, Salivation.



## Appendix 1 - continued

Individual clinical signs of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																							
		42			43			44			45			46			47			48			49		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	PRE	
1000 mg/kg	937	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	938	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	939	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	943	-	-	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	a	-	-	-	
	944	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	947	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality; a, Salivation.



## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																					
		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
		PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT
1000 mg/kg	987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	991	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	992	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	995	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality



Appendix 2 - continued      Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																			
		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22	
		PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS
1000 mg/kg	987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	991	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	992	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	995	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality

## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																				
		24			25			26			27			28			29			30		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	992	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																				
		33			34			35			36			37			38			39		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	992	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment																				
		42			43			44			45			46			47			48		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	992	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of gestation																	
		0			1			2			3			4			5		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT
1000 mg/kg	987	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	989	-	*	-	-	*	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	990	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	991	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	993	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	994	-	*	-	-	*	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	995	-	*	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	996	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	997	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormalityntly

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

\*: not examined.



## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
 in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of gestation																13				14				15							
		8				9				10				11				12				13				14				15			
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT		
1000 mg/kg	987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	991	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	995	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Clinical sign: -, No abnormality  
 No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.  
 No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.



## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
 in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of gestation												Days of lactation														
		17			18			19			20			21			22			23			24			0		
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	PRE	JUS	AFT	PRE	PRE	JUS	AFT	
1000 mg/kg	987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	991	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	995	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of lactation										
		1			2			3			4	
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	
Control	951	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	
	952	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	953	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	954	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	955											
	956	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	957	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	958	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	959	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	960	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	961	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	962	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	963	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	964	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	965											
	966											
	967	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	968	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	969	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	970	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	971	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	972	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	
	973	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	974	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
300 mg/kg	975	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	976	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	977	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	978	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	979	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	980	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	981	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	
	982	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	983											
	984	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	985	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	986	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality; b, Mass; c, Loss of hair.

No. 955(Control), 965(100 mg/kg), 966(100 mg/kg) and 983(300 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 2 - continued

Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of lactation									
		1			2			3			4
		PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE	JUS	AFT	PRE
1000 mg/kg	987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	988	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	991	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	995	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormalityntly

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 3 Individual body weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment										
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36
Body weight (g)												
Control	901	395.5	417.9	446.7	453.7	484.2	491.7	510.4	524.6	544.0	558.0	569.9
	902	362.8	374.6	392.8	401.1	420.3	428.1	441.3	455.3	466.8	479.2	490.5
	903	342.5	359.6	379.3	389.8	406.8	420.4	437.1	445.3	456.6	467.0	483.2
	904	393.8	418.5	446.9	460.9	481.9	497.3	518.6	534.9	555.6	576.6	602.2
	905	372.7	387.3	411.7	426.8	449.5	462.8	488.4	500.2	523.1	533.8	550.0
	906	336.1	357.8	370.4	373.5	383.3	401.2	408.7	419.0	430.0	441.7	452.9
	907	368.4	398.5	419.3	439.6	457.1	478.8	498.2	511.2	527.5	540.4	558.1
	908	379.0	401.0	420.4	443.2	464.3	486.2	495.7	506.0	524.9	536.8	551.4
	909	374.2	395.2	420.4	435.0	457.8	448.0	471.1	492.8	507.6	519.3	535.2
	910	360.3	385.6	402.7	423.5	442.9	453.6	466.6	482.0	502.0	512.5	530.3
	911	351.6	371.8	388.9	403.2	422.6	431.2	443.2	462.7	473.3	488.1	501.5
	912	355.4	380.8	402.1	414.2	431.7	442.3	454.3	466.1	477.0	491.6	509.4
100 mg/kg	913	385.3	409.0	421.9	432.8	453.3	462.8	468.6	481.8	500.3	507.1	525.0
	914	365.1	385.6	400.0	402.6	406.8	419.0	432.5	446.2	461.3	473.3	487.9
	915	341.6	352.1	367.8	381.7	403.7	417.8	434.4	448.4	463.7	473.4	486.4
	916	386.6	412.1	440.3	466.3	492.1	508.1	531.5	548.7	573.2	592.2	608.0
	917	362.4	391.7	409.3	422.0	442.6	448.1	465.3	471.0	480.0	487.2	496.4
	918	340.5	350.7	362.6	370.2	383.3	399.3	416.1	428.0	439.4	454.5	469.6
	919	374.0	396.6	415.8	434.4	454.3	474.2	493.7	502.4	520.6	525.8	536.8
	920	381.9	400.2	423.4	441.4	458.4	468.4	481.1	491.8	503.6	510.0	525.1
	921	365.5	392.2	411.0	425.9	446.3	458.1	473.4	487.4	506.3	521.1	534.9
	922	360.6	378.2	391.5	408.0	428.3	427.9	446.2	454.4	469.9	480.9	503.0
	923	347.3	368.3	394.4	407.1	428.1	424.5	442.2	454.3	473.3	482.1	495.7
	924	357.6	376.8	398.9	415.0	431.7	440.1	452.0	457.1	468.7	475.3	479.8
300 mg/kg	925	392.9	420.4	446.5	459.4	471.7	463.0	487.3	492.6	509.1	507.5	526.4
	926	357.6	382.4	409.3	427.1	447.4	464.9	481.6	492.9	509.1	521.4	537.5
	927	341.3	355.1	370.1	380.2	392.7	410.7	417.0	433.6	447.4	457.5	476.4
	928	380.0	405.3	428.1	441.3	462.2	474.5	485.7	499.3	514.3	520.9	533.2
	929	368.6	393.2	409.6	426.4	443.4	454.4	463.7	479.3	492.6	502.4	519.4
	930	340.3	357.9	376.7	388.1	406.5	414.4	428.3	441.5	451.8	463.8	473.0
	931	371.3	388.3	406.3	420.6	439.2	446.8	458.6	474.3	493.2	502.2	511.5
	932	380.6	408.2	436.5	453.9	476.5	496.5	510.5	526.8	542.2	547.8	564.5
	933	369.6	382.7	401.5	410.3	421.5	430.4	445.6	447.3	462.8	474.2	486.7
	934	367.7	379.2	395.2	413.7	424.7	424.6	437.2	452.6	457.1	470.8	476.1
	935	349.5	371.7	389.9	406.7	424.9	430.8	446.4	461.1	472.1	479.1	503.4
	936	343.2	359.2	387.8	391.4	404.3	414.9	425.5	434.8	440.6	438.5	440.0

Appendix 3 - continued    Individual body weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment										
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36
Body weight (g)												
1000 mg/kg	937	384.7	413.7	427.1	444.3	457.9	462.7	484.1	495.4	505.4	516.4	530.6
	938	362.4	387.2	408.9	425.3	441.4	435.5	455.4	464.4	473.8	487.9	497.3
	939	341.0	363.9	374.5	385.4	394.4	402.5	423.8	428.8	436.9	450.3	460.0
	940	384.2	407.4	429.5	444.2	463.2	464.9	476.8	484.1	499.4	511.5	526.9
	941	364.5	388.6	402.7	424.9	441.3	457.0	466.8	477.9	492.4	501.6	516.2
	942	329.8	350.3	360.3	365.0	369.1	365.7	388.8	394.8	401.9	399.9	410.3
	943	371.8	379.8	406.7	420.8	431.1	420.2	442.2	454.1	476.6	488.8	498.3
	944	375.7	404.4	442.1	463.3	491.5	501.7	533.2	539.3	557.2	564.0	575.6
	945	367.8	394.3	416.7	438.8	466.5	481.0	494.4	503.5	517.1	528.2	537.8
	946	362.9	394.0	411.8	421.8	448.5	452.1	472.3	487.9	502.5	521.3	533.4
	947	340.5	363.8	374.1	388.7	414.6	433.3	449.5	462.1	485.9	501.0	512.9
	948	352.5	372.4	387.0	400.1	414.2	421.5	426.8	439.1	444.5	457.8	464.9

Group and dose	Animal No.	Days of treatment			
		39	43	46	50
Body weight (g)					
Control	901	575.6	585.3	605.5	610.6
	902	497.3	515.1	517.3	527.7
	903	492.5	505.5	518.7	527.3
	904	613.4	627.9	637.1	658.7
	905	561.9	572.2	583.4	596.6
	906	464.2	479.0	487.1	499.3
	907	560.4	578.4	592.0	607.8
	908	573.3	583.7	596.9	613.4
	909	557.5	565.2	577.5	595.0
	910	540.3	563.0	573.8	589.7
	911	511.9	521.0	525.5	545.9
	912	517.8	529.0	542.8	556.1
100 mg/kg	913	532.9	547.2	553.8	564.6
	914	501.3	517.7	531.5	543.9
	915	494.0	505.5	520.1	525.1
	916	618.1	638.1	649.2	660.5
	917	506.0	509.2	524.1	533.6
	918	479.6	493.3	502.6	509.9
	919	560.8	569.4	580.1	594.2
	920	528.3	537.4	546.2	559.2
	921	551.8	567.1	584.0	592.6
	922	520.6	539.3	556.3	564.2
	923	499.3	513.8	523.6	528.2
	924	481.9	492.1	501.6	510.3
300 mg/kg	925	536.8	542.6	547.3	555.4
	926	546.5	563.1	574.8	590.4
	927	482.9	499.8	508.1	521.0
	928	549.3	554.1	565.4	571.3
	929	529.7	544.8	553.5	562.2
	930	484.3	495.9	507.2	518.4
	931	520.2	531.8	543.8	552.6
	932	574.4	586.4	596.9	608.6
	933	490.4	499.3	508.6	522.0
	934	487.3	501.1	508.8	521.0
	935	512.4	526.3	542.6	552.7
	936	451.4	458.6	464.7	474.5

Appendix 3 - continued    Individual body weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8-Heptamethylnonane  
 in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment			
		39	43	46	50
Body weight (g)					
1000 mg/kg	937	534.9	555.2	561.3	572.0
	938	509.4	517.7	525.0	538.3
	939	458.1	469.7	474.0	487.2
	940	540.2	546.4	552.9	571.6
	941	527.2	536.9	544.8	552.2
	942	414.6	420.4	419.5	434.1
	943	504.2	524.2	525.3	543.7
	944	591.8	609.3	615.2	631.7
	945	549.1	566.7	578.2	592.8
	946	551.8	563.1	568.4	578.6
	947	521.0	542.4	547.4	562.7
	948	470.6	486.3	487.6	499.4

Appendix 4 Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment									
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	36
Body weight (g)											
Control	951	244.0	261.1	269.0	274.1	291.4					
	952	237.8	239.1	249.2	264.7	274.2					
	953	206.7	214.2	228.0	235.5	241.2					
	954	240.6	258.9	272.6	279.9	290.9					
	955	237.5	249.8	258.9	268.9	263.7	288.1				
	956	265.2	272.6	290.3	287.2	296.3	329.0				
	957	234.1	241.9	251.6	267.5	279.0					
	958	224.3	230.1	237.9	240.2	250.0	266.4				
	959	229.6	229.9	238.6	235.7	244.9	267.8				
	960	232.5	245.2	256.2	255.9	263.0					
	961	237.8	243.3	254.1	254.1	260.1	276.0				
	962	236.2	249.9	267.6	271.7	285.0	290.3				
100 mg/kg	963	237.7	257.6	266.7	275.1	282.3					
	964	233.5	236.8	241.3	256.7	265.0					
	965	217.7	223.2	230.9	233.2	239.3					
	966	242.2	258.9	266.7	268.2	268.5	289.9				
	967	232.6	244.9	255.6	265.8	269.9					
	968	251.0	268.8	272.4	279.3	295.1					
	969	222.8	235.9	244.7	249.4	254.3	264.3				
	970	219.2	219.5	223.3	238.1	241.0					
	971	225.8	232.0	236.1	234.0	235.8	252.3				
	972	236.4	242.2	255.7	257.5	266.2	293.5				
	973	237.5	243.6	249.0	255.4	260.7					
	974	249.9	253.1	262.8	274.1	281.5					
300 mg/kg	975	240.5	255.6	264.5	267.2	275.3					
	976	226.7	231.7	234.2	241.0	239.5	251.7				
	977	227.0	224.2	235.7	243.2	243.1					
	978	247.4	258.4	269.0	276.3	274.3					
	979	240.4	245.2	254.2	249.1	251.7	270.7				
	980	258.3	274.3	284.2	291.2	301.0					
	981	230.9	236.6	247.5	257.5	264.6					
	982	220.0	226.7	239.9	234.8	244.7					
	983	228.3	236.1	244.3	245.7	251.0	259.9				
	984	231.2	235.2	243.3	245.0	246.3	264.0				
	985	231.1	247.2	251.6	257.4	261.6					
	986	238.7	248.3	255.7	261.5	270.9					

Appendix 4 - continued    Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment									
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	36
		Body weight (g)									
1000 mg/kg	987	238.1	246.3	255.6	257.2	269.4					
	988	235.4	244.6	251.9	250.9	254.1	276.1				
	989	222.1	223.8	231.4	241.8	248.9					
	990	253.7	263.8	272.4	272.4	289.9					
	991	232.4	245.6	249.2	253.3	255.4					
	992	258.1	268.6	274.3	277.8	281.8	298.1	316.1	326.7	338.9	343.0
	993	224.7	230.6	237.3	242.7	249.3					
	994	235.1	235.2	242.5	253.7	265.6					
	995	222.7	241.2	246.2	255.7	264.7					
	996	231.4	246.8	254.3	250.0	253.2					
	997	237.6	251.8	264.3	270.9	282.0					
	998	239.3	246.5	254.7	253.3	254.8	275.7				

Appendix 4 - continued    Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment			
		39	43	46	50
		Body weight (g)			
Control	951				
	952				
	953				
	954				
	955				
	956				
	957				
	958				
	959				
	960				
	961				
	962				
100 mg/kg	963				
	964				
	965				
	966				
	967				
	968				
	969				
	970				
	971				
	972				
	973				
	974				
300 mg/kg	975				
	976				
	977				
	978				
	979				
	980				
	981				
	982				
	983				
	984				
	985				
	986				

Appendix 4 - continued    Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment			
		39	43	46	50
Body weight (g)					
1000 mg/kg	987				
	988				
	989				
	990				
	991				
	992	346.3	349.7	351.4	348.9
	993				
	994				
	995				
	996				
	997				
	998				

## Appendix 4 - continued

Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
 in the preliminary reproduction toxicity screening test

34

Group and dose	Animal No.	Days of gestation				Days of lactation	
		0	7	14	20	0	4
Body weight (g)							
Control	951	286.3	321.0	352.8	443.8	318.6	341.9
	952	271.1	304.8	336.8	424.6	290.5	309.4
	953	240.6	264.2	292.6	375.7	290.3	285.5
	954	293.9	327.5	364.4	450.8	349.5	359.8
	955	282.5	312.8	328.2	311.1		
	956	326.8	358.4	401.5	500.2	375.8	383.3
	957	270.3	307.0	348.0	440.1	307.2	337.2
	958	265.2	296.4	332.9	411.0	313.6	336.7
	959	263.2	288.7	321.4	413.0	307.3	317.1
	960	280.2	315.4	356.9	446.6	338.7	348.4
	961	277.1	315.7	362.4	431.3	332.6	359.2
	962	305.4	345.7	377.7	458.2	362.4	350.1
100 mg/kg	963	289.9	322.4	358.4	434.2	314.1	359.6
	964	274.9	312.8	350.2	447.5	331.1	344.5
	965	246.9	276.0	282.9	292.3		
	966	289.7	319.3	329.0	319.4		
	967	277.5	298.5	341.9	433.8	321.8	337.5
	968	310.6	333.7	365.2	450.9	339.8	356.6
	969	266.9	303.2	340.7	419.9	316.1	331.8
	970	250.7	298.7	333.9	428.4	332.8	343.0
	971	251.9	288.8	331.9	398.9	311.5	342.5
	972	294.5	316.1	356.4	458.9	319.7	360.9
	973	274.4	301.8	340.8	424.5	310.8	339.3
	974	286.0	328.0	366.5	459.4	352.0	376.5
300 mg/kg	975	272.2	308.1	339.4	432.0	341.0	352.4
	976	248.3	279.1	311.4	378.7	297.3	309.3
	977	247.1	280.7	318.8	414.6	312.8	336.6
	978	288.6	314.3	343.1	418.5	340.7	357.1
	979	272.5	296.6	332.8	412.6	317.1	328.6
	980	312.3	345.2	373.2	480.9	349.7	390.0
	981	273.3	304.1	341.7	434.5	328.0	347.6
	982	252.0	283.1	312.8	367.4	325.0	318.8
	983	264.6	288.2	308.2	298.1		
	984	266.8	295.4	330.2	402.7	294.1	317.6
	985	271.0	300.5	341.5	450.3	327.9	358.4
	986	276.0	306.3	330.3	398.5	324.9	328.7

No. 955(Control), 965(100 mg/kg), 966(100 mg/kg) and 983(300 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 4 - continued

Individual body weights of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of gestation				Days of lactation	
		0	7	14	20	0	4
Body weight (g)							
1000 mg/kg	987	278.6	311.6	349.8	435.2	313.0	350.1
	988	278.8	315.9	339.3	313.6		
	989	254.7	295.1	331.7	413.3	305.3	327.8
	990	299.5	336.5	368.6	466.4	336.4	376.0
	991	273.5	313.4	336.8	408.1	325.8	349.1
	993	252.4	286.3	317.3	384.8	293.9	312.6
	994	280.3	318.4	364.0	457.8	352.1	378.6
	995	272.2	312.6	361.0	456.4	305.5	295.1
	996	261.8	287.6	319.7	394.6	304.6	322.3
	997	283.8	321.0	360.2	450.9	324.9	373.5
	998	277.4	320.6	366.0	440.3	362.6	381.1

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 5 Individual food consumption of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Study No. P041488

Group and dose	Animal No.	Days of treatment											
		1	3	7	10	14	29	31	35	38	42	45	
Control	901	33.4	35.1	33.3	28.0	31.6	29.0	30.5	29.0	26.9	26.9	30.1	27.6
	902	20.4	25.0	23.2	18.1	25.7	20.4	22.0	21.6	21.4	22.4	19.1	18.9
	903	24.7	27.7	26.2	23.7	26.7	23.9	22.2	24.3	24.9	25.4	25.4	23.8
	904	24.1	31.0	29.8	32.0	28.9	35.3	36.0	29.9	30.1	30.0	29.2	29.3
	905	27.9	29.3	26.5	29.4	27.2	28.0	30.1	22.9	23.7	22.4	23.2	21.1
	906	25.4	26.6	22.8	19.2	20.4	21.4	23.4	21.1	21.4	25.2	24.2	21.5
	907	24.1	35.0	26.7	30.9	27.8	23.1	26.2	25.3	23.4	27.7	26.5	25.1
	908	24.8	32.2	24.4	26.4	25.2	23.2	25.8	25.1	27.3	27.9	25.1	23.6
	909	31.0	31.9	30.8	30.5	28.1	24.6	26.2	23.9	27.4	20.9	24.1	26.3
	910	28.1	30.8	26.4	28.2	27.8	23.6	27.0	25.8	26.2	28.8	27.5	25.9
	911	23.8	27.2	23.8	23.3	23.0	24.0	23.9	22.9	24.0	22.1	19.9	25.3
	912	27.0	29.1	26.9	28.0	24.4	24.4	24.6	25.6	25.0	24.3	25.3	24.8
100 mg/kg	913	25.8	28.5	26.9	24.7	27.4	24.9	20.8	23.6	20.5	25.8	20.6	23.3
	914	25.1	27.9	23.9	23.5	20.3	22.8	24.3	23.2	24.8	23.0	23.5	23.8
	915	19.3	21.8	21.9	25.4	22.5	24.3	22.9	21.5	22.5	22.1	25.6	21.0
	916	29.3	32.3	30.6	32.9	32.3	29.7	28.7	28.6	26.2	25.9	27.6	26.9
	917	25.1	31.0	26.5	26.4	25.3	22.5	20.6	21.4	23.2	21.9	21.8	22.5
	918	20.7	22.0	21.3	22.0	22.6	21.7	21.1	21.4	21.2	23.1	21.0	19.6
	919	25.1	32.2	26.0	28.9	28.3	27.9	24.2	25.0	28.1	26.0	26.4	28.5
	920	25.9	29.5	28.2	28.3	29.6	22.9	21.0	22.9	21.9	22.8	21.8	20.9
	921	30.5	29.9	26.6	29.2	28.8	27.2	26.4	24.7	26.6	25.5	26.5	25.0
	922	25.8	32.3	23.9	28.7	28.4	26.7	25.7	29.7	32.6	31.3	26.5	26.4
	923	25.0	26.9	23.5	26.7	23.9	25.8	23.9	23.4	20.6	20.6	20.5	17.9
	924	26.2	28.2	25.2	28.0	25.2	24.7	24.5	18.5	22.6	22.3	23.7	22.2
300 mg/kg	925	28.2	28.6	28.4	32.5	24.4	19.1	20.1	23.3	24.3	20.7	23.1	24.5
	926	27.5	33.2	28.8	29.9	30.4	27.8	26.6	28.6	25.7	26.3	25.0	27.6
	927	23.6	23.9	21.5	24.0	20.8	23.1	22.0	24.5	24.0	24.6	25.0	25.6
	928	27.4	32.0	29.7	29.3	25.8	24.2	23.9	25.5	28.4	21.7	22.1	26.6
	929	29.7	28.6	24.4	28.8	25.9	27.5	26.1	26.2	25.1	23.9	25.4	24.5
	930	22.7	29.7	26.8	26.4	26.3	25.9	19.6	22.4	26.2	22.1	23.7	24.1
	931	23.0	22.3	21.9	27.9	20.2	22.4	21.0	22.9	21.2	23.7	26.2	26.1
	932	28.8	31.5	27.4	29.2	28.7	25.4	19.9	28.3	27.0	28.3	27.6	27.9
	933	24.7	24.6	25.3	24.8	22.7	25.1	26.3	24.6	20.4	23.3	21.4	26.1
	934	25.7	26.7	25.6	25.8	25.5	21.6	21.5	19.5	22.2	22.3	22.9	22.6
	935	26.1	29.3	26.3	27.2	23.9	27.8	26.6	26.0	29.7	28.4	27.9	28.2
	936	21.7	25.7	24.5	27.2	21.4	22.3	19.4	18.2	21.6	22.0	21.5	21.9

## Appendix 5 - continued

Individual food consumption of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment											
		1	3	7	10	14	29	31	35	38	42	45	49
Food consumption (g/day/rat)													
1000 mg/kg	937	26.2	29.6	27.1	29.1	26.9	28.7	28.6	28.4	28.4	30.5	26.9	30.0
	938	23.2	32.6	27.6	25.8	26.1	29.9	28.7	27.5	28.6	27.4	24.3	26.5
	939	24.0	26.3	20.2	22.1	21.5	21.6	20.8	20.4	19.9	21.6	23.1	23.5
	940	27.8	29.2	25.2	26.4	24.9	25.3	26.7	25.8	27.8	25.8	25.3	26.5
	941	26.6	30.2	24.8	29.3	27.2	24.8	23.7	25.0	26.8	29.0	25.1	28.0
	942	19.7	23.3	21.6	21.5	20.8	19.4	19.3	18.3	17.1	21.3	18.2	20.2
	943	24.8	25.5	26.5	27.4	20.6	28.7	25.3	28.2	30.0	27.3	26.5	29.6
	944	24.3	32.6	30.0	32.1	34.7	28.9	26.2	29.8	29.0	30.3	32.1	28.3
	945	26.3	29.3	27.7	28.9	29.3	23.2	20.8	26.9	29.0	25.8	26.0	28.3
	946	25.0	32.6	23.1	26.1	25.5	30.3	30.3	28.2	29.0	29.2	25.2	27.8
	947	23.9	28.4	20.4	25.4	24.0	29.2	27.8	25.8	28.9	32.0	27.0	26.7
	948	22.3	25.1	20.6	28.6	27.4	21.6	19.5	24.4	22.0	22.2	23.5	24.4

Appendix 6 Individual food consumption of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment				
		2	4	8	11	15
Food consumption (g/day/rat)						
Control	951	18.7	21.0	18.3	19.4	22.0
	952	16.9	15.1	13.4	17.8	17.6
	953	15.9	16.4	15.9	17.3	17.4
	954	16.6	22.6	21.0	20.8	19.8
	955	15.3	21.4	19.3	20.2	14.1
	956	15.7	22.2	20.6	18.5	17.9
	957	19.8	18.8	16.0	21.3	20.8
	958	12.4	18.2	16.4	12.9	15.0
	959	14.2	17.4	19.2	12.9	12.8
	960	11.8	21.6	21.5	22.2	20.7
	961	17.5	20.1	16.8	14.7	13.2
	962	11.7	21.3	20.6	23.3	21.3
100 mg/kg	963	14.7	19.7	17.7	19.6	18.4
	964	18.8	14.4	11.2	18.7	17.7
	965	14.0	15.7	16.6	14.9	14.1
	966	16.4	19.3	18.1	19.8	16.1
	967	12.1	19.8	18.3	19.8	19.3
	968	16.9	23.4	18.5	21.6	22.6
	969	15.1	18.2	15.9	17.6	15.4
	970	16.3	14.4	11.0	18.4	17.7
	971	14.4	17.9	16.0	18.0	54.9
	972	16.1	19.7	20.3	17.6	13.1
	973	13.3	17.1	15.2	19.3	19.6
	974	17.8	16.9	16.5	15.1	19.8
300 mg/kg	975	14.8	21.8	20.0	21.3	19.5
	976	16.1	17.2	15.6	16.1	12.4
	977	13.9	15.1	14.8	19.1	16.2
	978	17.2	22.7	20.3	20.2	19.0
	979	14.5	20.9	21.8	12.9	13.4
	980	18.0	23.7	21.5	22.9	23.1
	981	17.6	15.3	16.0	19.9	19.0
	982	12.6	18.3	18.5	14.8	17.8
	983	13.9	19.0	15.9	14.9	14.4
	984	16.5	18.3	15.7	15.2	14.6
	985	17.2	20.4	18.8	19.0	18.6
	986	13.6	21.8	20.5	21.8	21.1

Appendix 6 - continued    Individual food consumption of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of treatment				
		2	4	8	11	15
Food consumption (g/day/rat)						
1000 mg/kg	987	15.2	19.6	20.2	20.0	20.9
	988	15.4	21.0	20.8	15.8	12.9
	989	17.7	15.6	13.0	18.8	18.6
	990	18.7	23.1	22.5	22.1	23.8
	991	12.4	20.9	21.5	20.9	20.2
	992	15.0	22.6	18.8	18.5	19.3
	993	12.0	17.6	18.7	19.0	21.0
	994	15.6	15.9	16.0	23.7	21.1
	995	16.5	20.5	19.2	23.1	20.3
	996	10.5	22.6	20.1	20.0	18.0
	997	13.4	20.3	19.7	21.4	20.3
	998	15.0	20.2	17.4	12.7	13.1

Group and dose	Animal No.	Days of gestation				Days of lactation	
		1	7	14	20	1	4
Food consumption (g/day/rat)							
Control	951	12.2	18.6	20.1	22.5	17.9	37.3
	952	15.9	17.4	17.2	23.9	2.8	35.9
	953	17.1	17.6	20.1	23.6	1.3	34.8
	954	18.5	23.1	21.7	21.0	0.2	43.0
	955	11.6	22.2	17.7	12.7		
	956	17.1	24.3	20.4	29.7	5.8	45.0
	957	16.0	22.3	25.0	22.2	8.4	39.2
	958	15.4	19.8	19.2	23.8	19.6	40.6
	959	14.4	19.5	20.7	25.3	17.1	35.9
	960	19.4	24.3	24.6	27.4	22.3	35.9
	961	19.0	19.3	26.1	21.0	21.7	45.9
	962	17.4	25.5	23.5	23.9	0.2	31.0
100 mg/kg	963	16.5	23.6	18.5	22.3	16.9	41.2
	964	17.6	19.6	22.7	26.3	22.7	33.2
	965	16.2	18.0	14.7	14.7		
	966	19.6	21.3	16.4	13.7		
	967	13.3	19.0	21.3	24.4	18.1	36.9
	968	19.7	20.0	20.1	25.4	20.3	42.1
	969	17.7	19.8	23.3	24.2	11.5	38.0
	970	19.1	22.4	19.5	25.9	10.2	43.6
	971	15.6	17.3	18.2	22.9	22.9	39.5
	972	18.6	18.4	20.8	24.2	25.8	48.3
	973	19.8	19.1	22.2	24.3	10.4	38.0
	974	15.5	20.7	21.8	28.7	14.4	36.9
300 mg/kg	975	13.8	20.3	23.7	29.5	21.4	35.4
	976	12.5	18.1	20.0	20.2	15.8	33.4
	977	17.2	20.0	22.0	26.7	22.1	39.2
	978	16.4	22.8	19.5	24.8	18.8	30.8
	979	17.6	18.7	20.7	26.6	21.7	39.9
	980	17.5	22.7	21.3	29.8	15.7	49.5
	981	15.6	20.4	22.4	29.5	19.3	32.6
	982	16.2	18.6	22.6	21.7	17.1	31.1
	983	14.4	16.1	16.5	14.5		
	984	13.5	17.5	20.3	20.4	21.8	43.1
	985	18.1	19.8	22.7	30.1	25.3	44.0
	986	16.6	20.4	17.1	22.3	4.7	38.7

No. 955 (Control), 965 (100 mg/kg), 966 (100 mg/kg) and 983 (300 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 6 - continued

Individual food consumption of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Days of gestation				Days of lactation	
		1	7	14	20	1	4
Food consumption (g/day/rat)							
1000 mg/kg	987	18.4	21.3	22.4	27.1	12.9	48.9
	988	15.9	24.6	20.3	11.9		
	989	17.1	20.0	20.0	23.7	14.5	41.6
	990	19.1	23.7	25.7	30.7	12.3	53.2
	991	20.1	24.5	23.1	22.4	23.6	42.7
	993	17.4	19.3	22.5	21.2	20.3	34.8
	994	21.0	26.3	24.0	30.8	26.0	42.9
	995	20.0	23.5	26.3	25.5	18.6	26.8
	996	15.1	20.5	19.1	29.2	28.5	38.5
	997	17.7	19.5	24.9	25.9	8.2	48.8
	998	15.5	23.4	23.0	26.7	16.1	45.4

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 7 Individual necropsy findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organ and findings	Group and dose	Control												100 mg/kg												
		Animal No.	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924
Digestive system																										
Liver			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Enlargement			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genital system																										
Testis			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Small, bilateral			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Epididymis			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nodule, left, light yellow			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.  
No appreciable changes in all other organs and tissues.

## Appendix 7 - continued

Individual necropsy findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organ and findings	Group and dose	300 mg/kg												1000 mg/kg											
		925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948
Digestive system																									
Liver		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Enlargement																									
Genital system																									
Testis		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Small, bilateral		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epididymis		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nodule, left, light yellow		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Appendix 8 Individual necropsy findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organ and findings	Group and dose	Control												100 mg/kg											
		Dam No.	951	952	953	954	956	957	958	959	960	961	962	963	964	967	968	969	970	971	972	973	974		
Integumentary system																									
Integument																									
Loss, hair			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Subcutis																									
Mass, light yellow			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

No. 955(Control), 965(100 mg/kg) and 966(100 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 8 - continued

Individual necropsy findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organ and findings	Group and dose	300 mg/kg												1000 mg/kg											
		Dam No.	975	976	977	978	979	980	981	982	984	985	986	987	989	990	991	993	994	995	996	997	998		
Integumentary system																									
Integument			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Loss, hair																									
Subcutis			-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mass, light yellow																									

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

No. 983(300 mg/kg) and 988(1000 mg/kg) were non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 9 Individual absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Epididymides (g)	Testes (g)
Control	901	610.6	1.40	3.85
	902	527.7	1.15	3.49
	903	527.3	1.21	3.19
	904	658.7	1.24	3.50
	905	596.6	1.48	4.11
	906	499.3	1.14	3.08
	907	607.8	1.36	3.21
	908	613.4	1.29	3.55
	909	595.0	1.32	3.40
	910	589.7	1.23	3.52
	911	545.9	1.16	3.27
	912	556.1	1.33	3.33
100 mg/kg	913	564.6	1.21	3.77
	914	543.9	1.11	3.06
	915	525.1	1.14	3.38
	916	660.5	0.76	1.89
	917	533.6	1.24	3.77
	918	509.9	1.36	3.62
	919	594.2	1.30	3.50
	920	559.2	1.27	3.45
	921	592.6	1.25	3.41
	922	564.2	1.18	3.35
	923	528.2	1.20	3.20
	924	510.3	1.28	3.43
300 mg/kg	925	555.4	1.42	3.77
	926	590.4	1.14	3.36
	927	521.0	0.98	2.56
	928	571.3	1.32	3.49
	929	562.2	1.24	3.59
	930	518.4	1.15	3.29
	931	552.6	1.20	3.36
	932	608.6	1.34	4.01
	933	522.0	1.61	3.78
	934	521.0	1.28	3.58
	935	552.7	1.14	3.03
	936	474.5	0.97	3.01

Appendix 9 - continued    Individual absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Epididymides (g)	Testes (g)
1000 mg/kg	937	572.0	1.18	3.76
	938	538.3	0.83	1.60
	939	487.2	1.29	3.26
	940	571.6	1.30	3.31
	941	552.2	1.40	3.68
	942	434.1	1.27	3.19
	943	543.7	1.07	2.87
	944	631.7	1.27	4.00
	945	592.8	1.11	2.87
	946	578.6	1.28	3.36
	947	562.7	1.32	3.63
	948	499.4	1.24	3.61

## Appendix 9 - continued

Individual absolute and relative organ weights of male rats orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Epididymides (g/100 gB. W.)	Testes (g/100 gB. W.)
Control	901	0.23	0.63
	902	0.22	0.66
	903	0.23	0.60
	904	0.19	0.53
	905	0.25	0.69
	906	0.23	0.62
	907	0.22	0.53
	908	0.21	0.58
	909	0.22	0.57
	910	0.21	0.60
	911	0.21	0.60
	912	0.24	0.60
100 mg/kg	913	0.21	0.67
	914	0.20	0.56
	915	0.22	0.64
	916	0.12	0.29
	917	0.23	0.71
	918	0.27	0.71
	919	0.22	0.59
	920	0.23	0.62
	921	0.21	0.58
	922	0.21	0.59
	923	0.23	0.61
	924	0.25	0.67
300 mg/kg	925	0.26	0.68
	926	0.19	0.57
	927	0.19	0.49
	928	0.23	0.61
	929	0.22	0.64
	930	0.22	0.63
	931	0.22	0.61
	932	0.22	0.66
	933	0.31	0.72
	934	0.25	0.69
	935	0.21	0.55
	936	0.20	0.63

## Appendix 9 - continued      Individual absolute and relative organ weights of male rats orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Epididymides (g/100 gB. W.)	Testes (g/100 gB. W.)
1000 mg/kg	937	0.21	0.66
	938	0.15	0.30
	939	0.26	0.67
	940	0.23	0.58
	941	0.25	0.67
	942	0.29	0.73
	943	0.20	0.53
	944	0.20	0.63
	945	0.19	0.48
	946	0.22	0.58
	947	0.23	0.65
	948	0.25	0.72

Appendix 10 Individual absolute and relative organ weights of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Dam No.	Final body weight (g)	Ovaries (mg)
Control	951	341.9	107.4
	952	309.4	68.3
	953	285.5	99.0
	954	359.8	105.0
	956	383.3	122.5
	957	337.2	103.9
	958	336.7	122.9
	959	317.1	97.9
	960	348.4	110.1
	961	359.2	103.2
100 mg/kg	962	350.1	91.6
	963	359.6	99.1
	964	344.5	95.5
	967	337.5	114.1
	968	356.6	96.5
	969	331.8	78.8
	970	343.0	99.1
	971	342.5	114.7
	972	360.9	103.8
	973	339.3	85.3
300 mg/kg	974	376.5	99.8
	975	352.4	95.1
	976	309.3	113.2
	977	336.6	87.1
	978	357.1	113.3
	979	328.6	108.5
	980	390.0	138.5
	981	347.6	99.5
	982	318.8	105.0
	984	317.6	130.0
5	985	358.4	116.9
	986	328.7	98.3

No. 955 (Control), 965 (100 mg/kg), 966 (100 mg/kg) and 983 (300 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 10 - continued

Individual absolute and relative organ weights of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Dam No.	Final body weight (g)	Ovaries (mg)
1000 mg/kg	987	350.1	83.2
	989	327.8	119.0
	990	376.0	109.0
	991	349.1	120.4
	993	312.6	93.8
	994	378.6	113.7
	995	295.1	109.6
	996	322.3	100.9
	997	373.5	108.5
	998	381.1	115.1

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

## Appendix 10 - continued

Individual absolute and relative organ weights of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Dam No.	Ovaries (mg/100 gB. W.)
Control	951	31.4
	952	22.1
	953	34.7
	954	29.2
	956	32.0
	957	30.8
	958	36.5
	959	30.9
	960	31.6
	961	28.7
100 mg/kg	962	26.2
	963	27.6
	964	27.7
	967	33.8
	968	27.1
	969	23.7
	970	28.9
	971	33.5
	972	28.8
	973	25.1
300 mg/kg	974	26.5
	975	27.0
	976	36.6
	977	25.9
	978	31.7
	979	33.0
	980	35.5
	981	28.6
	982	32.9
	984	40.9
52	985	32.6
	986	29.9

No. 955(Control), 965(100 mg/kg), 966(100 mg/kg) and 983(300 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 10 - continued

Individual absolute and relative organ weights of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Dam No.	Ovaries (mg/100 gB. W.)
1000 mg/kg	987	23.8
	989	36.3
	990	29.0
	991	34.5
	993	30.0
	994	30.0
	995	37.1
	996	31.3
	997	29.0
	998	30.2

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 11 Individual histopathological findings of male rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Animal No.	Control												100 mg/kg												
		901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	
Digestive system																										
Liver		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal						+								+												
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular						-								-												
Genital system																										
Testis															*	*			*	*	*	*	*	*	*	*
Atrophy, seminiferous tubule		-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+++										
Epididymis															*	*			*	*	*	*	*	*	*	*
Decrease, sperm, lumen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+									
Vacuolation, epithelial cell, duct		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Debris, germ cell, lumen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+								

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

\*: not examined.

## Appendix 11 - continued

Individual histopathological findings of male rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Animal No.	300 mg/kg										1000 mg/kg													
		925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948
<b>Digestive system</b>																									
Liver		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal																									
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular																	+	-	+	-	+	-	+	+	+
<b>Genital system</b>																									
Testis		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-	++	-	-	-	-	+	-	-
Atrophy, seminiferous tubule																									
Epididymis		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Decrease, sperm, lumen																	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Vacuolation, epithelial cell, duct																++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Debris, germ cell, lumen																-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

\*: not examined.

Appendix 12 Individual histopathological findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Group and dose	Control												100 mg/kg												
		Dam No.	951	952	953	954	956	957	958	959	960	961	962	963	964	967	968	969	970	971	972	973	974			
Genital system																*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ovary			-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-													
Cyst, luteal																										
Integumentary system																										
Integument			NR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

NR: no remarkable changes.

\*: not examined.

No. 955(Control), 965(100 mg/kg) and 966(100 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 12 - continued

Individual histopathological findings of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Organs and findings	Group and dose	300 mg/kg												1000 mg/kg											
		Dam No.	975	976	977	978	979	980	981	982	984	985	986	987	989	990	991	993	994	995	996	997	998		
Genital system																									
Ovary			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cyst, luteal																									
Integumentary system																									
Integument			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

\*: not examined.

No. 983(300 mg/kg) and 988(1000 mg/kg) were non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

Appendix 13 Individual estrous cycle of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Treatment (day)															Count of estrus	Estrous cycle (day)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Control	951	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	4	4
	952	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	3	4
	953	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4
	954	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	4	4
	955	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.33	4.33
	956	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	E	4	4.33	4.33
	957	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	3	4
	958	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	D	D	D	E	4	4
	959	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4	4
	960	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	4	4
	961	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4	4
	962	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	4	4
100 mg/kg	963	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4
	964	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4
	965	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4
	966	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.67
	967	D	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	4	4
	968	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4
	969	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	4	4
	970	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	3	5
	971	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	E	4	4
	972	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	4	4
	973	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	D	P	4	4
	974	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	3	4
300 mg/kg	975	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	4	4
	976	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	4	4
	977	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	D	E	D	D	P	3	4
	978	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4
	979	D	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	4	4
	980	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4
	981	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	3	4
	982	P	E	M	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	3	4.50
	983	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	4	4
	984	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	4	4
	985	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4
	986	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4

E:Estrus, M:Metestrus, D:Diestrus, P:Proestrus.

## Appendix 13 - continued

Individual estrous cycle of female rats treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Animal No.	Treatment (day)															Count of estrus	Estrous cycle (day)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
1000 mg/kg	987	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	4	4
	988	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	4	4
	989	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	3	4
	990	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4
	991	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	4	4
	992	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	4	4
	993	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	D	E	M	4	4
	994	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	D	D	D	3	4
	995	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4
	996	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4
	997	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4
	998	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4

Group and dose	Females No.	Males	Start of mating	Confirmation of mating	Duration of mating (day)	Course after copulation
Control	951	901	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	952	902	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	953	903	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	954	904	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	955	905	2005/11/22	2005/11/26	4	Non pregnant
	956	906	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	957	907	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	958	908	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	959	909	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	960	910	2005/11/22	2005/11/25	4	Pregnant
	961	911	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	962	912	2005/11/22	2005/11/29	7	Pregnant
100 mg/kg	963	913	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	964	914	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	965	915	2005/11/22	2005/11/23	1	Non pregnant
	966	916	2005/11/22	2005/11/26	4	Non pregnant
	967	917	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	968	918	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	969	919	2005/11/22	2005/11/28	6	Pregnant
	970	920	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	971	921	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	972	922	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	973	923	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	974	924	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
300 mg/kg	975	925	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	976	926	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	977	927	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	978	928	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	979	929	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	980	930	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	981	931	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	982	932	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	983	933	2005/11/22	2005/11/26	4	Non pregnant
	984	934	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant
	985	935	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	986	936	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant

## Appendix 14 - continued

Individual mating and pregnancy of female rats treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Female No.	Male	Start of mating	Confirmation of mating	Duration of mating (day)	Course after copulation
1000 mg/kg	987	937	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	988	938	2005/11/22	2005/11/26	4	Non pregnant
	989	939	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	990	940	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	991	941	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	992	942	2005/11/22	-	-	-
	993	943	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	994	944	2005/11/22	2005/11/23	1	Pregnant
	995	945	2005/11/22	2005/11/24	2	Pregnant
	996	946	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	997	947	2005/11/22	2005/11/25	3	Pregnant
	998	948	2005/11/22	2005/11/26	4	Pregnant

Appendix 15 Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control									
	Dam No.	951	952	953	954	956	957	958	959	960
Gestational days		22	23	22	22	22	22	22	22	22
No. of corpora lutea		17	16	16	17	20	19	16	17	18
No. of implantations		17	16	16	17	19	19	15	16	17
Implantation index <sup>a)</sup>		100	100	100	100	95	100	93.75	94.12	94.44
No. of newborns		16	16	15	16	18	18	13	14	16
No. of stillborns										
Male		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of live newborns		16	16	15	16	18	18	13	14	16
Birth index <sup>b)</sup>		94.12	100	93.75	94.12	94.74	94.74	86.67	87.50	94.12
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>		8/ 8	7/ 9	8/ 7	4/ 12	11/ 7	9/ 9	8/ 5	7/ 7	8/ 8
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>										
Male	on day 0	6.8	6.6	6.0	6.6	6.5	6.1	7.0	6.8	6.2
	on day 4	10.3	9.4	9.1	9.2	10.0	8.6	11.1	11.1	10.3
Female	on day 0	6.4	6.2	5.7	6.4	6.3	5.8	6.5	6.4	5.9
	on day 4	10.0	8.6	8.8	8.9	9.5	8.2	10.4	10.5	10.4
Viability index <sup>e)</sup>		100	100	100	100	100	100	100	100	100
No. of external anomalies		0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

No. 955(Control) was non-pregnant.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	Control	
	Dam No.	
	961	962
Gestational days	22	22
No. of corpora lutea	17	14
No. of implantations	16	14
Implantation index <sup>a)</sup>	94.12	100
No. of newborns	15	14
No. of stillborns		
Male	0	0
Female	0	0
Total	0	0
No. of live newborns	15	14
Birth index <sup>b)</sup>	93.75	100
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>	8/ 7	10/ 4
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>		
Male		
on day 0	6.5	6.9
on day 4	10.1	8.9
Female		
on day 0	6.4	6.6
on day 4	10.7	8.9
Viability index <sup>e)</sup>	100	100
No. of external anomalies	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	100 mg/kg									
	Dam No.	963	964	967	968	969	970	971	972	973
Gestational days		23	22	22	22	22	22	23	23	22
No. of corpora lutea		16	17	17	17	14	15	15	17	15
No. of implantations		15	17	17	16	14	15	15	16	15
Implantation index <sup>a)</sup>		93.75	100	100	94.12	100	100	100	94.12	100
No. of newborns		15	16	16	16	13	15	12	16	13
No. of stillborns										
Male		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female		1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		1	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of live newborns		14	16	16	16	13	15	12	16	13
Birth index <sup>b)</sup>		93.33	94.12	94.12	100	92.86	100	80.00	100	86.67
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>		5/ 9	10/ 6	9/ 7	2/ 14	6/ 7	5/ 10	6/ 6	10/ 6	5/ 8
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>										
Male	on day 0	7.6	6.3	6.6	6.6	6.5	7.0	7.4	7.4	6.5
	on day 4	12.3	10.4	9.4	10.9	10.9	10.9	13.3	11.5	11.0
Female	on day 0	6.9	6.2	6.2	6.2	6.2	6.7	7.2	7.4	6.3
	on day 4	11.2	10.5	9.2	10.2	10.5	10.4	12.9	11.8	10.6
Viability index <sup>e)</sup>		100	100	100	93.75	100	93.33	100	100	100
No. of external anomalies		0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

No. 965(100 mg/kg) and 966(100 mg/kg) were non-pregnant.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	100 mg/kg
Dam No.	974
Gestational days	22
No. of corpora lutea	17
No. of implantations	16
Implantation index <sup>a)</sup>	94.12
No. of newborns	16
No. of stillborns	
Male	0
Female	0
Total	0
No. of live newborns	16
Birth index <sup>b)</sup>	100
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>	8/ 8
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>	
Male     on day 0	6.7
on day 4	10.1
Female    on day 0	6.4
on day 4	10.1
Viability index <sup>e)</sup>	100
No. of external anomalies	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	300 mg/kg									
	Dam No.	975	976	977	978	979	980	981	982	984
Gestational days		22	22	22	22	22	22	22	22	22
No. of corpora lutea		17	17	16	15	15	19	14	14	15
No. of implantations		14	15	15	13	15	18	14	8	15
Implantation index <sup>a)</sup>		82.35	88.24	93.75	86.67	100	94.74	100	57.14	100
No. of newborns		14	14	15	10	15	18	14	8	15
No. of stillborns										
Male		0	0	0	0	0	1	0	0	0
Female		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		0	0	0	0	0	1	0	0	0
No. of live newborns		14	14	15	10	15	17	14	8	15
Birth index <sup>b)</sup>		100	93.33	100	76.92	100	94.44	100	100	100
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>		6/ 8	7/ 7	9/ 6	4/ 6	10/ 5	8/ 9	10/ 4	2/ 6	10/ 5
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>										
Male	on day 0	6.5	5.8	6.4	7.5	6.1	6.5	7.0	7.5	6.9
	on day 4	10.5	9.8	9.7	13.1	9.6	9.9	10.5	13.1	10.4
Female	on day 0	6.2	5.8	6.3	6.5	5.8	6.0	6.4	6.9	7.1
	on day 4	10.5	9.8	8.4	11.3	9.0	9.2	10.1	12.8	9.7
Viability index <sup>e)</sup>		100	71.43	100	100	100	100	100	100	100
No. of external anomalies		0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

No. 983 (300 mg/kg) was non-pregnant.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	300 mg/kg	
	Dam No.	
	985	986
Gestational days	22	22
No. of corpora lutea	16	15
No. of implantations	15	13
Implantation index <sup>a)</sup>	93.75	86.67
No. of newborns	15	12
No. of stillborns		
Male	1	0
Female	0	0
Total	1	0
No. of live newborns	14	12
Birth index <sup>b)</sup>	93.33	92.31
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>	9/ 5	6/ 6
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>		
Male   on day 0	7.2	6.7
on day 4	11.6	10.8
Female   on day 0	6.8	6.2
on day 4	11.4	9.9
Viability index <sup>e)</sup>	100	100
No. of external anomalies	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

Group and dose	1000 mg/kg									
	Dam No.	987	989	990	991	993	994	995	996	997
Gestational days		23	22	23	22	22	22	22	22	22
No. of corpora lutea		14	17	17	15	14	15	20	15	16
No. of implantations		14	16	17	15	14	15	19	13	15
Implantation index <sup>a)</sup>		100	94.12	100	100	100	100	95.00	86.67	93.75
No. of newborns		14	15	15	13	14	14	19	13	15
No. of stillborns										
Male		0	0	0	0	0	1	0	0	0
Female		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		0	0	0	0	0	1	0	0	0
No. of live newborns		14	15	15	13	14	13	19	13	15
Birth index <sup>b)</sup>		100	93.75	88.24	86.67	100	86.67	100	100	100
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>		8/ 6	8/ 7	5/ 10	5/ 8	7/ 7	9/ 4	10/ 9	7/ 6	6/ 9
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>										
Male	on day 0	6.8	6.5	6.9	6.8	6.6	7.2	5.8	6.5	6.7
	on day 4	10.2	9.7	10.0	11.9	10.5	12.5	7.9	9.2	10.5
Female	on day 0	6.0	5.9	6.7	6.3	6.4	6.6	5.4	6.0	6.3
	on day 4	9.1	9.0	10.1	11.1	10.3	11.0	7.0	8.8	9.7
Viability index <sup>e)</sup>		100	100	100	100	100	92.31	100	100	100
No. of external anomalies		0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.

No. 988(1000 mg/kg) was non-pregnant.

No. 992(1000 mg/kg) did not copulated.

## Appendix 15 - continued

Individual findings of delivery of F<sub>0</sub> dams treated orally with 2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-Heptamethylnonane  
in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	1000 mg/kg
Dam No.	998
Gestational days	22
No. of corpora lutea	16
No. of implantations	15
Implantation index <sup>a)</sup>	93.75
No. of newborns	14
No. of stillborns	
Male	0
Female	0
Total	0
No. of live newborns	14
Birth index <sup>b)</sup>	93.33
Sex ratio of live newborns <sup>c)</sup>	5/ 9
Body weight of live newborns (g) <sup>d)</sup>	
Male     on day 0	7.3
on day 4	10.6
Female    on day 0	6.6
on day 4	9.8
Viability index <sup>e)</sup>	100
No. of external anomalies	0

a) Implantation index = (Number of implantations/Number of corpora lutea) × 100.

b) Birth index = (Number of live newborns/Number of implantations) × 100.

c) Values represent the number of male/female live newborns.

d) Values are mean.

e) Viability index = (Number of live newborns on day 4 after birth/Number of live newborns) × 100.