

資料2-3

既存化学物質の人健康影響に関する情報(第一種特定化学物質審議関係)

(平成 20 年 12 月 19 日)

No.5 1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン p.1

表題：1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットにおける2世代繁殖毒性試験

試験番号：S R 0 4 2 2 2

試験目的：この試験は、1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットの繁殖能力に及ぼす影響の有無を2世代にわたって評価するために行われた。

試験実施基準 (GLP) および試験法ガイドライン

試験実施基準 (GLP)：「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・
環保企發第031121004号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知) および「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」の一部改正について
(平成17年4月1日 薬食発第0401003号・平成17・03・04製局第1号・
環保企發第050401003号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知)。

試験法ガイドライン：経済協力開発機構の「OECD Guideline for Testing of Chemicals;
Two-Generation Reproduction Toxicity Study (416)」(22nd January
2001)。

試験委託者

名称 : 国立医薬品食品衛生研究所
所在地 : 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)
委託責任者 : 江馬 賢

試験施設

名称 : 株式会社 化合物安全性研究所
所在地 : 札幌市清田区真栄363番24 (〒004-0839)
運営管理者 : 一花 次夫 (2006年4月19日まで)
木口 雅夫 (2006年4月20日以降)

要 約

1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカン (HBCD) を 0、150、1500 および 15000 ppm (F0 雄 ; 0、10.2、101、1008 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、14.0、141、1363 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、11.4、115、1142 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、14.3、138、1363 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Cr1:CD (SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

親動物に対する被験物質投与の一般毒性的影響については、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、血液化学的検査において総蛋白およびグロブリン量が F0 雄で有意に増加し、ホルモンレベルでは TSH 濃度が F0 および F1 世代の雌で有意に増加した。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 雄で有意な高値がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞の小型化が F0 雌雄および F1 雌において有意に高い頻度でみられ、有意な発生頻度ではなかつたが濾胞細胞の肥大が F0 雌雄にみられた。さらに、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

15000 ppm 群では、一般状態に変化はみられなかった。体重、体重増加量および摂餌量については、F0 世代における変化は僅かであったが、F1 世代では雌雄とも有意な低値が認められた。血液化学的検査では、総蛋白およびグロブリン量が F0 雌雄および F1 雄において有意に増加した。ホルモンレベルでは、T4 濃度が F0 雌雄および F1 雌で有意な低値または低値傾向がみられた。TSH 濃度は F0 および F1 世代の雌で有意な高値であった。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値または高値傾向がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞細胞の肥大が F0 雄で 1 例に、濾胞の小型化が F0 および F1 世代の雌雄とともに有意に高い頻度でみられ、甲状腺に対する影響が示唆された。また、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

繁殖能力に対する影響は、いずれの被験物質投与群においても認められなかった。

児動物に対する被験物質投与の影響は、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、離乳児の肝臓重量の増加が認められ、F1 雌雄で絶対重量および相対重量とともに、F2 雄で相対重量に有意な高値がみられた。また、眼瞼開裂の完成率の有意な低値が F2 雌にみられた。

15000 ppm 群では、F2 児の生後 5-21 日における死亡の発生頻度が増加し、哺育児の生存率に生後 4 日および 21 日において有意な低値がみられた。児動物の体重増加も抑制され、F2 児において F1 児よりも強く影響された。この変化に関連して F2 児に身体発達・分化の遅延が観察され、

空中正向反射の成功率の低値が雌に、眼瞼開裂の完成率の低値が雌雄にみられた。離乳児の肝臓重量では、F1 雌雄で絶対重量および相対重量とも、F2 雌雄で相対重量に有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の病理組織学的検査では変化は何も観察されなかった。

以上の結果から、HBCD を 2 世代にわたってラットに投与した場合、本試験条件下における無毒性量は 150 ppm (10.2 mg/kg/day 相当) であると考えられる。

成 績

1. F0 および F1 親動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 1 および 2; INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-4-4)

雄では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、口蓋からの出血、上切歯破折、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、対照群の F0 世代で 1 例；150 ppm 群の F0 世代で 1 例、F1 世代で 2 例；1500 ppm 群の F0 世代で 3 例、F1 世代で 3 例；15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。これらの動物のうち、1500 ppm 群の F1 世代の 1 例は事故の翌週（投与第 12 週）に死亡し、15000 ppm 群の F0 世代の 1 例は上顎部の骨折により出血が著しく、症状が重篤であったため予後不良と判断して安楽死させた（投与第 13 週）。このほかの一般状態の変化では、15000 ppm 群の F0 または F1 世代で皮下腫瘍、痴皮形成、眼球膨大、角膜外傷、眼球混濁、腫瘍または血尿がそれぞれ 1 例に観察された。

試験途中の雄動物の死亡は、交配前投与期間に 1500 ppm 群の F1 世代の 1 例（投与第 7 週）および 15000 ppm 群の F0 世代の 1 例（投与第 5 週）に認められたが、いずれも死亡前に一般状態の変化は認められなかった。

雌の対照群および 150 ppm 群ではいずれの動物にも異常所見は観察されなかった。1500 ppm 群では、F0 世代の投与第 9 週から剖検日まで眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が 1 例に観察された。同群では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、鼻出血、外尿道口周囲被毛汚染、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、F0 世代で 1 例（不妊）、F1 世代で 2 例みられた。15000 ppm 群では、F0 世代の妊娠および哺育期間に脱毛が 1 例に、F1 世代では口角部の腫瘍が不妊の 1 例に観察された。

試験途中の雌動物の死亡あるいは安楽死は、15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。1 例は交配前投与期間に外尿道口周囲被毛汚染および眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が観察され、一般状態が悪化して瀕死状態になったため安楽死させた。他の 1 例は難産がみられ妊娠 21 日から児の娩出を開始したが、その翌日全児を娩出する前に死亡した。

被験物質投与群でみられた所見の発生頻度は、いずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 体重 (Figure 2~5; Table 3 および 4; INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-4)

雄の体重は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週、3 週および 5 週に有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 3 週から 6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週に有意な高値がみられたが、F1 世代では投与第 3 週以降剖検日まで対照群より低い値で推移し投与第 3 週および投与第 6 週から哺育 14 日に有意な低値がみられた。

(3) 体重増加量 (Table 5 および 6; INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-4)

雄の体重増加量は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から 0-4 週に有意な高値がみられ、F1 世代では投与 0-1 週および 0-3 週から 0-6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重増加量は、150 ppm 群では F0 世代の哺育 0-4 日に対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。1500 ppm 群ではいずれの世代にも有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週、0-2 週および 0-3 週に有意な高値、妊娠 0-14 日に有意な低値がみられ、F1 世代では投与 0-3 週から 0-10 週まで対照群と比較して低く推移し投与 0-3 週および 0-10 週に有意な低値がみられた。

(4) 摂餌量 (Figure 6~9; Table 7 および 8; INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-4)

雄の摂餌量は、150 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 7 週に有意な低値がみられた。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から 4 週までおよび 6 週から 8 週まで対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられた。一方、F1 世代では投与第 1 週、3 週および 4 週に有意な低値がみられた。

雌の摂餌量は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代では有意な差はみられなかったが、F1 世代の投与第 1 週から 5 週まで有意な低値がみられた。さらに、哺育期間中の摂餌量が低値で推移し哺育 7-14 日に有意な差がみられた。

(5) 被験物質摂取量 (Table 9 および 10)

投与期間中の各投与群の平均被験物質摂取量 (mg/kg/day) は、F0 雄、F1 雄、F0 雌および F1 雌の順にそれぞれ次のような結果であった。150 ppm 群で 10.2、11.4、14.0 および 14.3、1500 ppm 群で 101、115、141 および 138、15000 ppm 群で 1008、1142、1363 および 1363 であった。

(6) 繁殖能力

1) 性周期 (Table 11; INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-2-4)

雌の正常性周期出現率および発情期間隔には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 交尾率、受胎率、出産率、着床数および分娩率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌雄の交尾率および受胎率ならびに雌の出産率、着床数および分娩率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

3) 交尾までの所要日数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

交尾までの所要日数には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

4) 妊娠期間 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌の妊娠期間に 1500 ppm 群の F0 世代においてのみ有意な延長がみられた。しかし、F1 世代では被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 精巢の精子頭部数、精巢上体の精子の数、運動能および形態 (Table 13 および 14;
INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-2-4 および 8-1-1~8-2-4)

精巢の精子頭部数、精子運動率、良好精子率、遊泳速度ならびに精巢上体における異常形態精子率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

精巢上体の精子数に、150 ppm 群の F0 世代で有意な低値がみられた。また、遊泳パターンのうち精子頭部の振幅 (ALH) に 15000 ppm 群の F0 世代で有意な高値がみられた。しかし、F1 世代ではこれらの項目を含むいづれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(8) 性成熟に関する身体発育分化 (Table 15; INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4)

F1 世代の雄の包皮分離完了および雌の臍開口完了の平均日齢および完了日の体重には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(9) 自発運動量 (Table 16 および 17; INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-2-4)

F1 世代の雌雄とも、いずれのデータの収集間隔においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(10) 水迷路試験 (Table 18 および 19; INDIVIDUAL DATA 11-1-1~11-2-8)

F1 世代の雄では、1500 および 15000 ppm 群で試行 3 日目 (T型水迷路 2 日目) の目標地点

への到達時間に有意な短縮がみられた。15000 ppm 群では同日の過誤回数にも有意な低値がみられた。その他の試行日の各項目には被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

F1 世代の雌ではいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

(11) 血液学的検査 (Table 20 および 21; INDIVIDUAL DATA 12-1-1~12-4-4)

雄では、F0 および F1 世代のいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

雌の 150 ppm 群では、F0 世代においてのみ桿状核好中球および分葉核好中球の割合が有意に低下し、リンパ球の割合は有意に増加した。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかつた。

(12) 血液化学的検査 (Table 22 および 23; INDIVIDUAL DATA 13-1-1~13-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかつた。1500 ppm 群では F0 世代においてのみグロブリン量が対照群と比較して有意に増加した。15000 ppm 群では F0 および F1 世代ともグロブリン量が有意に増加した。この変化を反映して、これらの投与群では総蛋白量が有意に増加した。一方、アルブミン量には変化はみられなかつた。

雌の 150 および 15000 ppm 群では F0 世代においてのみ総蛋白およびグロブリンの量が有意に増加した。1500 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも変化はみられなかつた。

(13) ホルモンレベル (Table 24 および 25; INDIVIDUAL DATA 14-1-1~14-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかつた。1500 ppm 群では F0 世代において FSH 濃度に有意な低値がみられ、F1 世代では DHT 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では F0 世代において T4 濃度に有意な低値がみられたが、F1 世代ではいずれの項目にも変化はみられなかつた。

雌の 150 ppm 群では F0 世代において TSH 濃度に有意な高値がみられた。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代とも TSH 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群ではこの他に、F0 世代で FSH 濃度に有意な高値、T4 濃度に有意な低値ならびに F1 世代で T4 濃度に低値傾向がみられた。

(14) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 26 および 27; INDIVIDUAL DATA 15-1-1~15-4-4)

交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で腎孟拡張、腎孟内微細白色顆粒、回腸の憩室、精巣および精巣上体の小型、上切

歯破折、切歎不正咬合、上顎部変形あるいは肝臓黄白色斑が1~2例に観察された。

妊性の確認された雄では、F0またはF1世代の対照群を含む各群で精巣および精嚢の小型、精巣上体の形成不全、精巣および精巣上体の萎縮、下垂体のう胞、切歎不正咬合、鼻骨変形、腎孟拡張、腎孟内微細白色顆粒、腎臓表面粗造、肝臓黄白色斑、脳室拡張、眼球混濁あるいはハーダー腺の黄緑色腫瘍が1~10例に観察された。

試験途中で安樂死させた雄または死亡した雄では、1500 ppm群のF1世代の1例では肝臓肥大が、他の1例では鼻骨変形、切歎不正咬合、脾臓萎縮および消化管ガス貯留が観察された。15000 ppm群のF0世代の1例では鼻部皮下組織の水腫、上顎部骨折、硬口蓋の出血および胃に暗赤色内容物が、他の1例では胸水および腹水貯留、肝臓の肥大および暗赤色化が観察され、頸部脂肪組織は水腫状であった。

これらの所見のうち腎孟拡張の発生頻度が15000 ppm群のF1雄で対照群と比較して有意に増加した。同群では異常所見の総発生頻度も有意に増加した。被験物質投与群におけるその他の所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌または哺育途中で全哺育児の死亡がみられた雌では、F0またはF1世代の150 ppm群で子宮角部黄白色腫瘍、1500 ppm群で下垂体肥大、切歎不正咬合、15000 ppm群で肝横隔膜結節、腎孟内微細白色顆粒ならびに子宮および腔の内腔拡張および黄白色液貯留がそれぞれ1例に観察された。

離乳児の得られた雌では、F0またはF1世代の対照群を含む各群で下垂体のう胞、甲状腺未形成（片側）、腺胃粘膜黒色斑、腎孟拡張、腎臓変形、子宮角部暗赤色腫瘍、切歎不正咬合あるいは鼻骨変形が1~2例に観察された。

一般状態が悪化したため試験途中（交配前）に安樂死させた15000 ppm群の1例では、胸腔内白色腫瘍、肺暗赤色化、脾臓腫大、全身の主要リンパ節の腫大および卵巣に暗赤色のう胞が観察された。同群で分娩途中に死亡した1例では、胸水貯留、胸腺萎縮および肺暗赤色化が観察された。

被験物質投与群における所見の発生頻度にはいずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2) 器官重量 (Table 28および29; INDIVIDUAL DATA 16-1-1~16-4-4)

雄の150 ppm群では、F0世代で測定した器官に重量の変化はみられなかった。F1世代では脳および下垂体の相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。1500 ppm群ではF0世代で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群では体重に有意な高値がみられたため、脳および精嚢の相対重量に有意な低値がみられた。しかし、F1世代では重量の変化はみられなかった。15000 ppm群では肝臓および甲状腺の絶対および相対重量にF0およびF1世代とも有意な高値がみられた。同群ではその他にF0世代で精嚢の相対重量に有意

な低値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

雌の 150 および 1500 ppm 群ではいずれの世代においても測定した器官に重量の変化はみられなかった。15000 ppm 群では肝臓の絶対および相対重量に F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意な高値がみられた。甲状腺では F0 世代で絶対重量に有意な高値、相対重量に高値傾向がみられ、F1 世代では絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群ではその他に F0 世代で副腎の絶対重量に有意な高値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 30 および 31; INDIVIDUAL DATA 17-1-1~17-4-4)

雄では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 1500 ppm 群において F0 世代で 6 例、F1 世代で 2 例、15000 ppm 群では、F0 世代で 20 例、F1 世代で 11 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 および 15000 ppm 群において F0 世代でそれぞれ 3 および 1 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は、1500 ppm 群で F0 世代において、15000 ppm 群で F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髓、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群の交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髓、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫および前立腺の炎症性細胞浸潤が F0 および F1 世代の対照群と高用量群においてそれぞれ 11~15 例および 7~14 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の小葉周辺性脂肪化、精巣の精細管の萎縮、精子肉芽腫、精巣の間質の水腫、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、精巣上体の形成不全、下垂体後葉のう胞、150 ppm 群で精巣の精細管の萎縮および間細胞過形成、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、前立腺の炎症性細胞浸潤、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、前立腺の炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で肝臓の限局性線維化、骨髓における骨髄球過形成、精巣における精子細胞の壊死および遺残、精子細胞の減少、多核巨細胞形成または間質の水腫、精巣上体の管腔内細胞残屑あるいは下垂体中間葉の管状構造が 1~3 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

試験途中で死亡した 15000 ppm 群の 1 例では、肝臓のうつ血、前立腺の炎症性細胞浸潤、頸部脂肪組織の炎症性細胞浸潤および水腫が認められた。1500 ppm 群の 2 例では、肝臓の小肉芽腫およびうつ血が 1 例に、脾臓の白脾髄の萎縮が 1 例に観察された。

肉眼的異常部位の検査では、F0 または F1 世代の対照群で腎孟拡張、腎孟粘膜過形成、尿細管上皮の再生、腎孟粘膜の炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴が、150 ppm 群で腎孟拡張、腎臓乳頭部鉱質沈着、1500 ppm 群で肝臓の限局性壊死、肉芽形成および鉱質沈着、脳室拡張、腎孟拡張、腎孟炎、腎孟粘膜の鉱質沈着、腎孟粘膜過形成、尿細管の拡張、尿細

管上皮の再生、腎臓の皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、硝子円柱、腎臓の囊胞が、15000 ppm 群でハーダー腺の化膿性炎症、角膜のヘモジデリン沈着および線維化、角膜と虹彩の癒着ならびに水晶体の鉱質沈着、腎孟拡張、腎孟内結石、腎孟粘膜過形成、腎臓皮質、腎孟粘膜または皮髓境界部の鉱質沈着、尿細管の拡張、尿細管上皮の再生、腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、腎臓の線維化、硝子円柱がみられた。

雌では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 150 ppm 群において F1 世代で 1 例、1500 ppm 群では F0 世代で 5 例、F1 世代で 5 例、15000 ppm 群では F0 世代で 11 例、F1 世代で 13 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 ppm 群において F0 世代で 2 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は 1500 および 15000 ppm 群において F0 および F1 世代ともに対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髓、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群において交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌、哺育途中に全哺育児が死亡した雌または性周期に異常のみられた雌の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髓、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫が F0 および F1 世代の対照群と高用量群において 10~17 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の限局性壊死、副腎の囊胞状変性、乳腺の乳管拡張、下垂体中間葉のう胞、150 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、子宮内膜の限局性壊死、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、卵巣の萎縮、卵胞囊胞、15000 ppm 群で副腎の囊胞状変性、卵胞囊胞、子宮角部の囊胞、子宮角部および腔の炎症性細胞浸潤または乳腺の炎症性細胞の浸潤が 1~4 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

15000 ppm 群の試験途中で安樂死させた雌では、胸腺リンパ腫が認められ、肝臓などの主要臓器およびリンパ組織に胸腺リンパ腫の浸潤が観察されたほか、傍卵巣のう胞がみられた。同群で分娩途中に死亡した雌では、肝臓の小肉芽腫、胸腺の皮質の萎縮ならびに肺のうつ血、血栓形成および水腫が観察された。

F1 世代の剖検時に認められた肉眼的異常部位の検査では、対照群で腎孟拡張、150 ppm 群で腺胃の糜爛、腎孟拡張、1500 ppm 群で腎孟拡張、尿細管の拡張、線維化および腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で腎孟内結石が観察された。

4) 原始卵胞数 (Table 32; INDIVIDUAL DATA 18-1~18-4)

F1 雌の原始卵胞数には、150 ppm 群では対照群と比較して有意な差はみられなかつたが、1500 および 15000 ppm 群において対照群と比較して有意な低値が認められた。

2. F1 および F2 児動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 33 および 34; INDIVIDUAL DATA 19-1-1~19-4-4)

生後 0 日の観察では、F1 および F2 児の死亡が対照群を含む各群で 0.00~4.11% の発生頻度でみられた。また、母動物に生殖器官を含む内臓を食べられたため性の判定ができなかった死亡児が 1500 ppm 群の F2 児で 1 例認められた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例みられた。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間で有意な差は認められなかった。

生後 1-4 日の観察では、死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）が F1 および F2 児において、対照群を含む各群で 0.56~32.12% の発生頻度でみられた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間で有意な差は認められなかった。

生後 5-21 日における死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）の発生頻度は、F1 雄、F1 雌、F2 雄、F2 雌の順にそれぞれ、対照群で 9.38%、4.35%、12.27%、17.05%、150 ppm 群で 0.00%、0.79%、10.00%、11.14%、1500 ppm 群で 2.50%、1.25%、35.50%、25.35%、15000 ppm 群で 5.56%、6.94%、48.60%、48.33% であった。また、瀕死が対照群では F1 雄で 4 例、F1 雌で 1 例、150 ppm 群では F1 雌で 1 例、1500 ppm 群では F1 雄で 2 例みられた。その他に 15000 ppm 群で眼球膨大が 1 例みられた。150 ppm 群では F1 雄で異常所見がみられなかつたため、死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が対照群と比較して有意に低下した。1500 ppm 群では F2 雄で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。15000 ppm 群では F2 雄および雌で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。その他の所見の発生頻度にはいずれも対照群と被験物質投与群の間で有意な差は認められなかつた。

生後 22-26 日には、F2 雄に 1500 ppm 群で眼球膨大が 1 例、15000 ppm 群で眼球白濁が 1 例および眼球膨大が 1 例に観察された以外にはいずれの動物においても一般状態の変化はみられなかつた。

(2) 産児数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 および F2 児の産児数には被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

(3) 性比 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 出産児の性比には 1500 ppm 群でのみ対照群と比較して有意な低値がみられた。F2 出産児では被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

(4) 生存率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

150 および 1500 ppm 群では、F1 および F2 児とも生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では、F1 児の生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に有意な差はみられなかつたが、F2 児では生後 4 日および 21 日の生存率が有意に低下した。

(5) 体重 (Figure 10 および 11; Table 35, 43 および 44; INDIVIDUAL DATA 20-1-1~20-2-4 および 26-1-1~26-4-4)

F1 および F2 児の哺育期間の体重に、150 ppm 群では雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかつた。1500 ppm 群では F1 雌の生後 0 日に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では生後 0 日には雌雄とも対照群の値とほぼ同じであったが、生後 4 日以降に体重増加抑制が認められ、F1 雄の生後 21 日に、F2 雄の生後 7 日、14 日および 21 日に、F2 雌の生後 4 日、7 日、14 日および 21 日に対照群と比較して有意な低値がみられた。さらに、15000 ppm 群では剖検日（生後 26 日）の体重に F1 および F2 雌雄とも有意な低値または低値傾向がみられた。

(6) 肛門生殖突起間距離 (Table 36; INDIVIDUAL DATA 21-1-1~21-2-4)

F1 および F2 児の生後 4 日における肛門生殖突起間距離およびこの値を体重の三乗根で除した値には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

(7) 身体発育分化 (Table 37; INDIVIDUAL DATA 22-1-1~22-2-4)

F1 および F2 児の耳介開展および切歯萌出の同腹哺育児の完成率には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

眼瞼開裂の同腹哺育児の完成率には、150 ppm 群では F1 および F2 児の雌雄とも変化はみられなかつた。1500 ppm 群では F1 児では雌雄とも対照群と比較して有意な高値がみられ、F2 児では雌で有意な低値がみられた。15000 ppm 群では F2 児の雌雄で有意な低値がみられた。

(8) 反射反応性検査 (Table 38; INDIVIDUAL DATA 23-1-1~23-4-4)

F1 および F2 児の正向反射の成功率および反応時間には、15000 ppm 群における F1 雄の反応時間が対照群と比較して有意に短縮したことを除き、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。

F1 および F2 児の背地走性の達成率および反応時間には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかつた。空中正向反射の成功率は 15000 ppm 群の F2 雌児において有意に低下した。

(9) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 39~42; INDIVIDUAL DATA 24-1-1~24-4-4 および 25-1-1~25-4-4)

生後 4 日に選抜されなかった哺育児あるいは生後 0~4 日の間に死亡した児の剖検の結果、F1 および F2 雄または雌において、対照群で肝臓黄褐色化、消化管ガス貯留、腎孟拡張、150 ppm 群で肝臓の多巣性暗赤色腫瘍、腎孟拡張、消化管ガス貯留、痕跡尾、1500 ppm 群で消化管ガス貯留、腎孟拡張、15000 ppm 群で肝臓黄白色化、肝臓の多巣性微細黄白色斑、肺の白色腫瘍、空腸の閉塞、腹水貯留、腎孟拡張、あるいは曲尾が 1~4 例に観察された。被験物質投与群でみられた所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

離乳児（生後 26 日）または生後 5~26 日の間に死亡した児の剖検の結果、腎孟拡張が、F1 雄の対照群、150、1500 および 15000 ppm 群でそれぞれ 3、2、6 および 11 例に観察され、15000 ppm 群の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した。同群では異常所見の総発生頻度も有意に増加した。腎孟拡張は、F1 雌および F2 雌雄の対照群を含む各群でも 1~3 例に観察されたが、その発生頻度に被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。その他に F1 および F2 雄または雌において、対照群で回腸の憩室、150 ppm 群で脾臓の肥大、回腸の憩室、1500 ppm 群で眼球膨大、回腸の憩室、15000 ppm 群で眼球膨大、眼球白濁あるいは回腸の憩室が 1~3 例に観察されたが、いずれの所見の発生頻度にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 器官重量 (Table 43 および 44; INDIVIDUAL DATA 26-1-1~26-4-4)

雄の肝臓では、1500 および 15000 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、F2 児で相対重量に 対照群と比較して有意な高値がみられた。その他に 150 ppm 群の F1 児で精巣の絶対および相対重量の有意な高値、F2 児で腎臓の相対重量の有意な低値、1500 ppm 群の F1 児で精巣の相対重量の有意な高値、15000 ppm 群の F1 児で脳および腎臓の絶対重量の有意な低値ならびに精巣の相対重量の有意な高値、F2 児で脳、腎臓、脾臓、副腎、精巣上体および前立腺の絶対重量の有意な低値ならびに脳の相対重量の有意な高値がみられた。

雌の肝臓では、1500 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、15000 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、F2 児で相対重量に 対照群と比較して有意な高値がみられた。その他に、150 ppm 群の F2 児で卵巣の絶対および相対重量の有意な高値、15000 ppm 群の F1 児で脳および腎臓の絶対重量の有意な低値、F2 児で脳、胸腺、腎臓、脾臓、副腎および子宮の絶対重量の有意な低値ならびに脳および卵巣の相対重量の有意な高値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 45 および 46; INDIVIDUAL DATA 27-1-1~27-4-4)

F1 および F2 離乳児の甲状腺および肝臓の病理組織学的検査では、15000 ppm 群の F1 雄で肝臓に限局性壊死が 1 例みられたのみであった。

考 察

HBCD を 0、150、1500 および 15000 ppm (F0 雄 ; 0、10.2、101、1008 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、14.0、141、1363 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、11.4、115、1142 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、14.3、138、1363 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Crl:CD (SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

1. 親動物について

一般状態では、対照群を含む各群の F0 および F1 雌雄に外傷や腫瘍などの所見がみられたが、いずれも自然発生する種類であり発生頻度も低かったことから、HBCD 投与に関連する変化とは考えられなかった。死亡または安楽死させた動物は、1500 ppm 群で F1 雄 2 例、15000 ppm 群で F0 雄 2 例および F0 雌 2 例であった。これらのうち、1500 ppm 群の F1 雄 1 例と 15000 ppm 群の F0 雄 1 例では、一般状態の変化はなかったが剖検において胸水および腹水貯留、肝臓肥大または暗赤色化等が観察された。15000 ppm 群の F0 雌 2 例については、1 例は胸腺リンパ腫、他の 1 例は難産による死亡であった。しかし、これらは単一の発現であり世代間の一貫性もみられないことから、HBCD 投与と関連のない変化と考えられた。その他、1500 ppm 群の F1 雄 1 例と 15000 ppm 群の F0 雄 1 例の死亡はケージ内事故に起因するものであった。

体重、体重増加量および摂餌量については、15000 ppm 群において HBCD 投与に関連すると考えられる抑制が認められ、F0 世代では雌の妊娠 0-14 日の体重増加量に、F1 世代では雌雄とも投与期間中に有意な低値がみられた。なお、F0 雄または雌においてこれらの項目に被験物質投与群で有意な高値または高値傾向がみられたが、高値であること、また F1 世代で同様の変化がみられないことから毒性学的な意味はないと考えられた。また、150 ppm 群では F1 雄の投与第 7 週の摂餌量に有意な低値がみられたが、一時的発現であり、1500 ppm 群で有意な差はみられていないことから偶発的な変動と考えられた。

親動物の繁殖能力に関する指標では、F0 世代において、妊娠期間に 1500 ppm 群で有意な延長、精巢上体の精子数に 150 ppm 群で有意な低値、精子頭部の振幅 (ALH) に 15000 ppm 群で有意な高値がみられたが、用量相関性あるいは世代間の一貫性に欠けることから HBCD 投与と関連のない変化と考えられた。その他の項目には、F0 および F1 世代のいずれの被験物質投与群においても HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。

F1 雌雄の性成熟に関する身体発育分化には、いずれの被験物質投与群においても HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。

F1 雌雄の自発運動量には被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。水迷路試験では、F1 雄の 1500 および 15000 ppm 群で試行 3 日目の目標地点への到達時間の有意な短縮および 15000 ppm 群で同日の過誤回数の有意な低値がみられたが、到達時間の短縮あるいは過

誤回数の減少であることから毒性学的な意味のない変化と考えられた。

血液学的検査では、150 ppm 群の F0 雌で桿状核好中球および分葉核好中球の割合が有意に低下し、リンパ球の割合が有意に増加したが、用量相関性あるいは世代間の一貫性に欠けることから HBCD 投与と関連のない変化と考えられた。

血液化学的検査の結果、1500 ppm 群の F0 雄ならびに 15000 ppm 群の F0 雌雄および F1 雄で総蛋白およびグロブリン量が有意に増加し、HBCD 投与に関連する変化と考えられた。総蛋白の増加については、アルブミン量に変化がなかったこと、白血球数や白血球百分比に変化がみられなかつたこと、肝臓重量に高値がみられたことから、 γ -グロブリン以外のグロブリンの増加による可能性が考えられた。なお、150 ppm 群の F0 雌で総蛋白およびグロブリン量の有意な増加がみられたが、用量相関性がみられないことから毒性学的意味はないと考えられた。

ホルモンレベルについては、T4 濃度に 15000 ppm 群で F0 雌雄および F1 雌において低値傾向または有意な低値がみられた。TSH濃度は 1500 および 15000 ppm 群の雌において、F0 および F1 世代とも有意な高値がみられた。T4 濃度の低値については、先に実施された 90 日間反復投与毒性試験において雄で 100 mg/kg/day 以上、雌で 300 mg/kg/day 以上の用量で低下が認められている¹¹⁾ことから、HBCD投与に関連する変化と考えられた。TSH濃度の高値については、T4 濃度が低下したことによるネガティブフィードバック機構の働きによると考えられた。また、T3 濃度に変化がみられないことから、末梢での T4 から T3 への転換は正常に行われたものと推測された。その他に、1500 ppm 群において FSH濃度に F0 雄で有意な低値、DHT濃度に F1 雄で有意な高値、15000 ppm 群では FSH濃度に F0 雌で有意な高値がみられたが、用量相関性あるいは世代間の一貫性に欠けることからいずれも HBCD投与と関連のない変化と考えられた。また、150 ppm 群の F0 雌で TSH濃度の有意な高値がみられたが、T4 濃度の低下もなく世代間の一貫性に欠けることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。

剖検では、15000 ppm 群の F1 雄で腎孟拡張の発生頻度が有意に増加した。しかし、その発生は全例片側性であり、この系統のラットにしばしば観察される種類の所見であることから毒性学的意味はないと考えられた。その他の所見は、いずれも発生頻度が低く対照群の動物にも通常認められる種類の変化であり HBCD 投与との関連性はないと考えられた。

器官重量については、肝臓の絶対重量および相対重量に、1500 ppm 群では F0 雄で、15000 ppm 群では F0 および F1 雌雄で有意な高値がみられた。甲状腺では 15000 ppm 群においてのみ F0 および F1 雌雄とも絶対重量および相対重量に有意な高値または高値傾向がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与と関連すると考えられる変化は認められなかった。一方、甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞の小型化の発生頻度が 1500 ppm 群の F0 雌雄および F1 雌で、15000 ppm 群の F0 および F1 雌雄とも対照群と比較して有意に増加した。また、有意な発生頻度ではなかったが濾胞細胞の肥大が、1500 ppm 群では F0 雌雄に、15000 ppm 群では F0 雄に観察された。これらの病理学的变化は、T4 濃度の低値および TSH 濃度の高値とともに HBCD 投与

に関連する変化と考えられ、甲状腺は HBCD の標的器官であることが示唆された。なお、150 ppm 群の F1 雌で甲状腺の濾胞の小型化が 1 例観察されたが、単一の発生であることと関連する他の項目に変化がみられていないことから、HBCD 投与との関連性はないものと考えられた。離乳児の甲状腺についても病理組織学的検査を行ったが、変化は何も観察されなかった。その他に、いくつかの器官重量に統計学的に有意な差がみられたが、用量相関性あるいは世代間の一貫性に欠けることから HBCD 投与と関連のない変化と考えられた。

F1 雌の原始卵胞数において、1500 および 15000 ppm 群で有意な低値がみられ HBCD 投与に関連した変化であることが示唆されたが、繁殖成績に変化がみられなかった。その他に HBCD 投与と関連すると考えられる病理組織学的变化は認められなかった。

2. 児動物について

一般状態では、15000 ppm 群の F2 雄雌で生後 5-21 日における死亡の発生頻度に有意な高値がみられた。生存率でみても 15000 ppm 群の F2 児の生後 4 日および 21 日において有意な低値がみられ、HBCD 投与に関連する変化と考えられた。また、1500 ppm 群の F2 雄で生後 5-21 日における死亡の発生頻度に有意な高値がみられたが、F2 雌では同じ変化はみられなかつたことと生存率に差がなかつたことから偶発的な変動と考えられた。その他の所見は、いずれも発生頻度が低く世代間の一貫性もみられないことから HBCD 投与との関連性はないと考えられた。150 ppm 群の F1 および F2 児の生存率には変化はみられなかつた。

哺育期間中の児動物の体重は、15000 ppm 群において F1 および F2 児で HBCD 投与に関連すると考えられる増加抑制が認められ、F1 雄の生後 21 日に、F2 雄の生後 7 日、14 日および 21 日に、F2 雌の生後 4 日、7 日、14 日および 21 日に、有意な低値がみられた。また、1500 ppm 群で F1 雌の生後 0 日に有意な高値がみられたが、用量相関性がないことから偶発的な変動と考えられた。

F1 および F2 児の産児数および肛門生殖突起間距離では、いずれの被験物質投与群においても対照群との間で有意な差はみられなかつた。反射反応性検査では、空中正向反射の成功率に 15000 ppm 群の F2 雌において有意な低値がみられ、体重増加抑制に起因する変化と考えられた。また、正向反射の反応時間が 15000 ppm 群の F1 雄で対照群と比較して有意に短縮したが、短縮であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。性比では、1500 ppm 群の F1 児に有意な低値がみられたが、用量相関性がないことから偶発的な変動と考えられた。

哺育児の発育分化では、耳介開展および切歯萌出の完成率に HBCD 投与に関連すると考えられる変化はみられなかつたが、眼瞼開裂の完成率に 1500 ppm 群の F2 雌および 15000 ppm 群の F2 雄雌で有意な低値が認められ、体重増加抑制に起因する遅延と考えられた。また、同項目では 1500 ppm 群の F1 雄雌で有意な高値がみられたが、用量相関性がないことから HBCD 投与との関連性はないと考えられた。

哺育途中で死亡した児、生後 4 日に選抜されなかった児および離乳児の剖検では、15000 ppm 群において腎孟拡張の発生頻度が F1 雄離乳児で有意に増加したが、F2 雄離乳児に同じ変化はみられなかったことから毒性学的な意味はないと考えられた。その他の所見は、いずれも発生頻度が低く HBCD 投与との関連性はないと考えられた。

離乳児の器官重量では、肝臓に HBCD 投与に関連すると考えられる増加が認められ、1500 ppm 群では F1 雌雄および F2 雄に、15000 ppm 群では F1 および F2 雌雄とも絶対重量または相対重量に有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与と関連すると考えられる変化は認められなかった。その他に精巣では、F1 雄において 150 ppm 群で絶対重量および相対重量に、1500 および 15000 ppm 群で相対重量に有意な高値がみられたが、F2 雄で同じ変化がみられなかったことから偶発的な変動と考えられた。150 ppm 群の F2 雄の腎臓重量および F2 雌の卵巣重量の変化は、用量相関性がないことから HBCD 投与と関連のない変動と考えられた。また、15000 ppm 群において F1 および F2 雌雄にみられたその他の器官重量の変化は、剖検日の体重の低値に関連した変化と考えられた。

以上の結果から、HBCD を 2 世代にわたってラットに投与した場合、本試験条件下における無毒性量は 150 ppm (10.2 mg/kg/day 相当) であると考えられる。

参考文献

- 1) National Research Council. Hexabromocyclododecane. In: Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals. Washington, D.C., National Academy Press, pp. 53-71. 2000.
- 2) MacGregor JA, Nixon WB. Hexabromocyclododecane (HBCD): Determination of n-Octanol /Water Partition Coefficient. Wildlife International LTD 439C-104. Arlington, VA, Brominated Flame Retardant Industry Panel, Chemical Manufacturers Association. 1997.
- 3) Lyman WJ. Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, D.C., American Chemical Society. 1990.
- 4) National Research Council. Decabromodiphenyl oxide. In: Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals. Washington, D.C., National Academy Press, pp. 72-98. 2000.
- 5) Chengelis C. A 28-day repeated dose oral toxicity study of HBCD in rats. Study No. WIL-186004. WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, OH. 1996.
- 6) Murai T, Kawasaki H, Kanoh S. Studies on the toxicity of insecticides and food additives in pregnant rats, fetal toxicity of hexabromocyclododecane. Pharmacometrics 29:981-986. 1985.
- 7) Stump DG. A dose range-finding prenatal developmental toxicity study of Hexabromo-cyclododecane (HBCD) in Rats. WIL-186008, BFRIP 02 WIL-02 HBCD. Arlington, VA, Brominated Flame Retardant Industry Panel, Chemical Manufacturers Association. 1999.
- 8) Eriksson J, Jakobsson E, Marsh G, Bergman A. Photo decomposition of brominated diphenylethers in methanol/water [Abstract]. Presented at the Second International Workshop on Brominated Flame Retardants. 2001.
- 9) Reistad T, Mariussen E, Fonnum F. The effect of brominated flame retardants on cell death and free radical formation in cerebellar granule cells. Organohalogen Compounds 57:391-394. 2002.
- 10) Mariussen E, Fonnum F. The effect of pentabromodiphenyl ether, hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol-A on dopamine uptake into rat brain synaptosomes. Organohalogen Compounds 57:395-399. 2002.
- 11) Chengelis C. An oral (gavage) 90 day toxicity study of HBCD in rats. Study No. WIL-186012. WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, Ohio. 2001.
- 12) Biel WC. Early age differences in maze performance in the albino rat. J Genet Psychol. 56:439-453. 1940.

Two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (SR04222)

Figures

- 1 Outline of the two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 2 Body weights of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 3 Body weights of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 4 Body weights of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 5 Body weights of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 6 Food consumption of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 7 Food consumption of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 8 Food consumption of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 9 Food consumption of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 10 Body weights of F1 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)
- 11 Body weights of F2 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

	F0 generation	F1 generation
	Treatment week	
	Quarantine and acclimatization	
	Assignment for F0 parental animals: 24 males and 24 females per dose level	
1	F0 dosing begins	
	Pre-mating growth period	
9	Determination of estrous cycles	
11	F0 breeding begins Mating Gestation Parturition Lactation Physical and functional development of F1 pups Standardization of litter sizes Measurement of anogenital distance	
15	F0 male dosing end Serum hormone concentrations Hematological and blood chemical examination Sperm motility, count and morphology Gross necropsy Organ weight, Histopathology	
17	Weaning of F1 offspring Gross necropsy, Organ weight Histopathology F0 female dosing end Serum hormone concentrations Hematological and blood chemical examination Gross necropsy Organ weight, Histopathology	
	Treatment week	
	Selection for F1 parental animals: 24 males and 24 females per dose level	
1	F1 dosing begins	
	Pre-mating growth period Sexual development Locomotor activity count Learning tests	
9	Determination of estrous cycles	
11	F1 breeding begins Mating Gestation Parturition Lactation Physical and functional development of F2 pups Standardization of litter sizes Measurement of anogenital distance	
15	F1 male dosing end Serum hormone concentrations Hematological and blood chemical examination Sperm motility, count and morphology Gross necropsy Organ weight, Histopathology	
17	Weaning of F2 offspring Gross necropsy, Organ weight Histopathology F1 female dosing end Serum hormone concentrations Hematological and blood chemical examination Gross necropsy Organ weight, Histopathology	

Figure 1 Outline of the two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

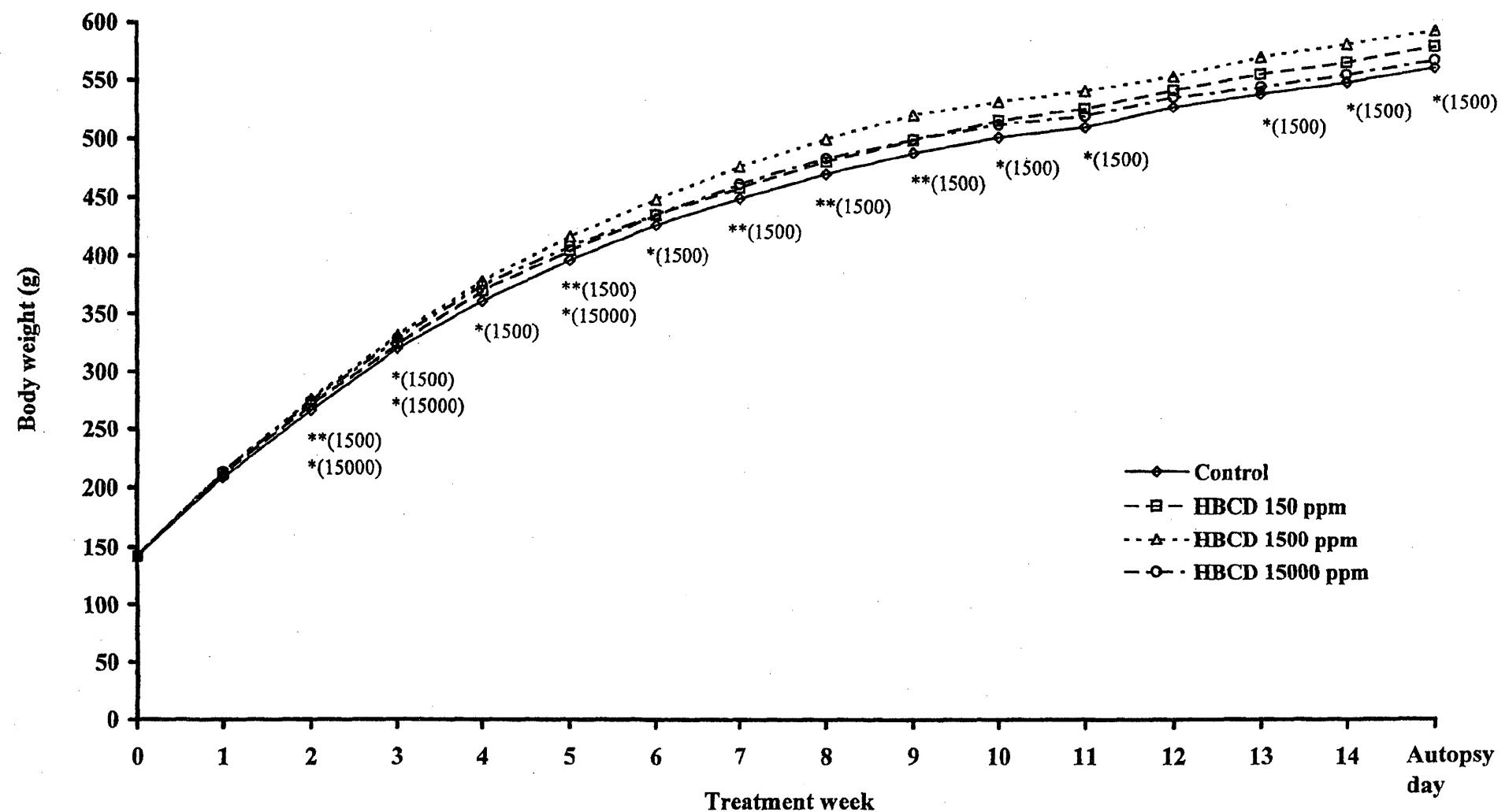


Figure 2 Body weights of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

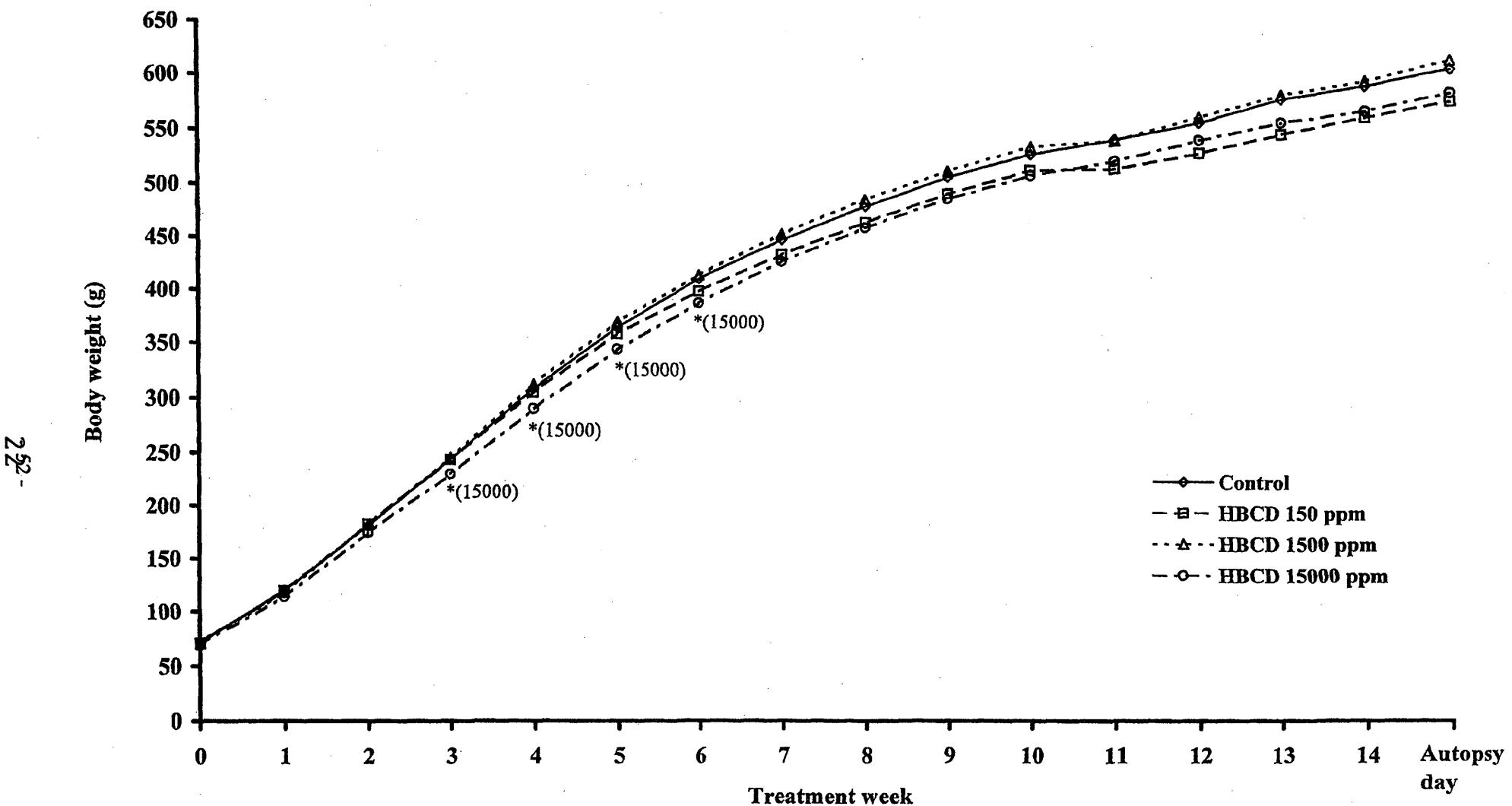


Figure 3 Body weights of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

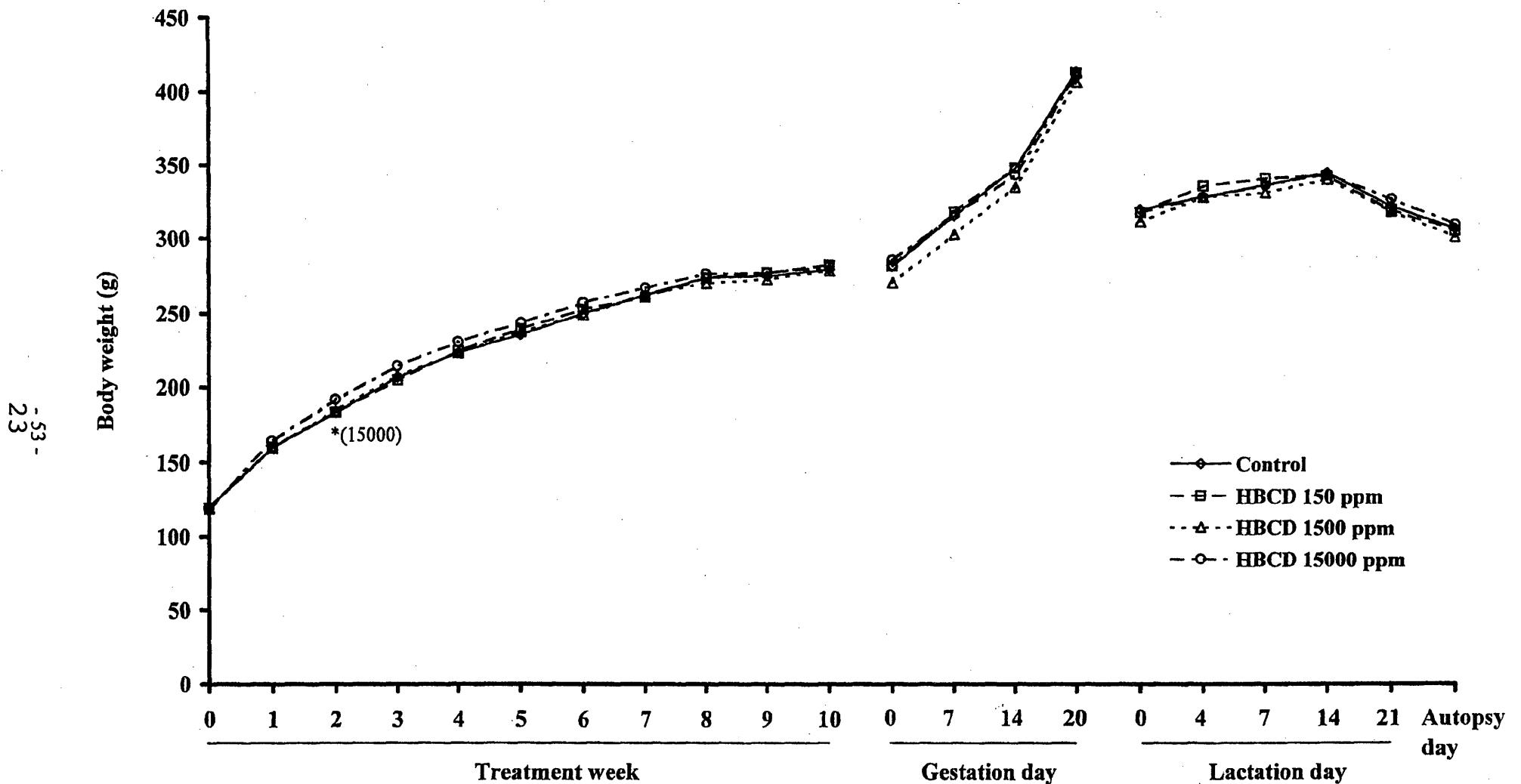


Figure 4 Body weights of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

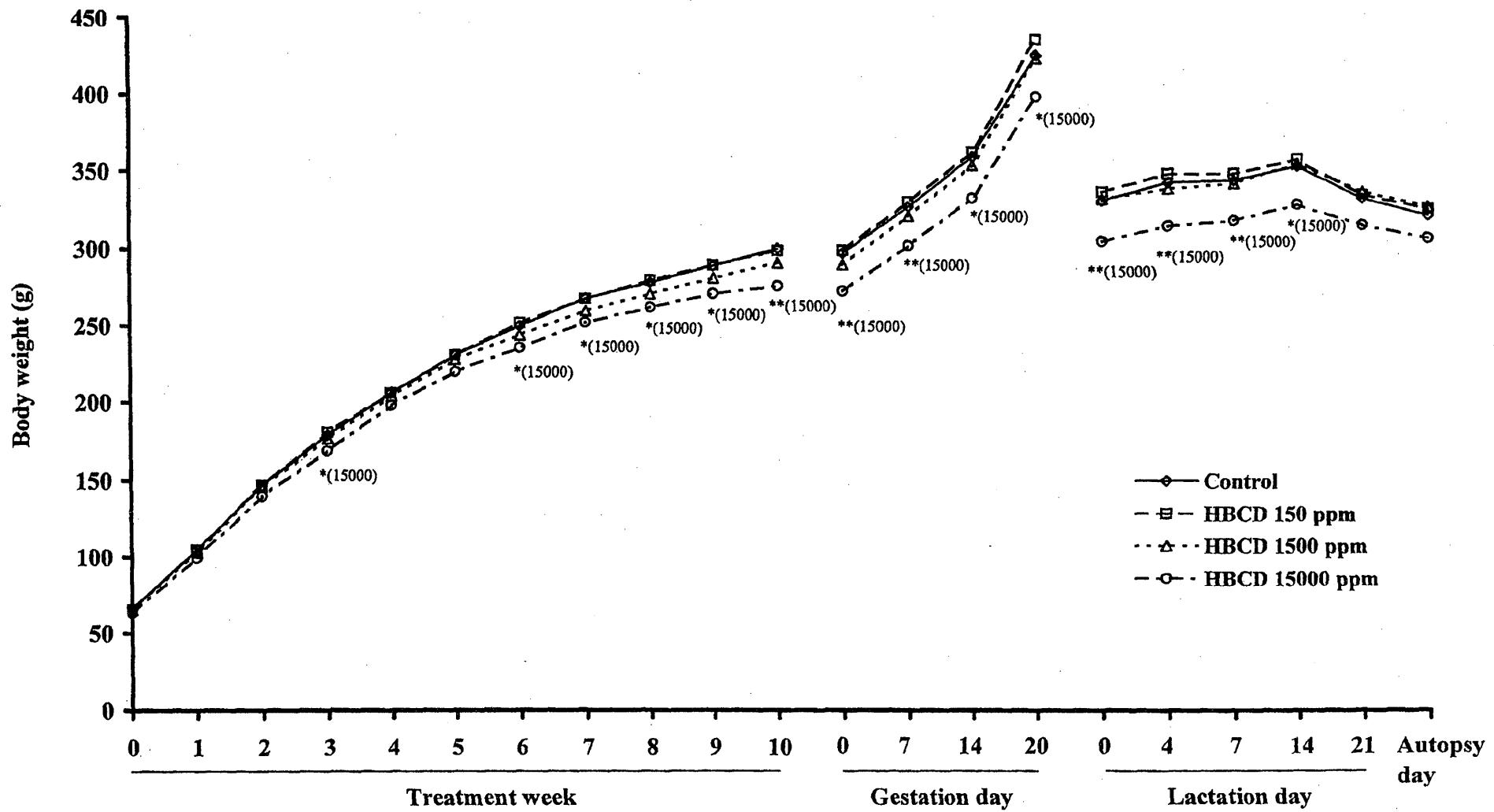


Figure 5 Body weights of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

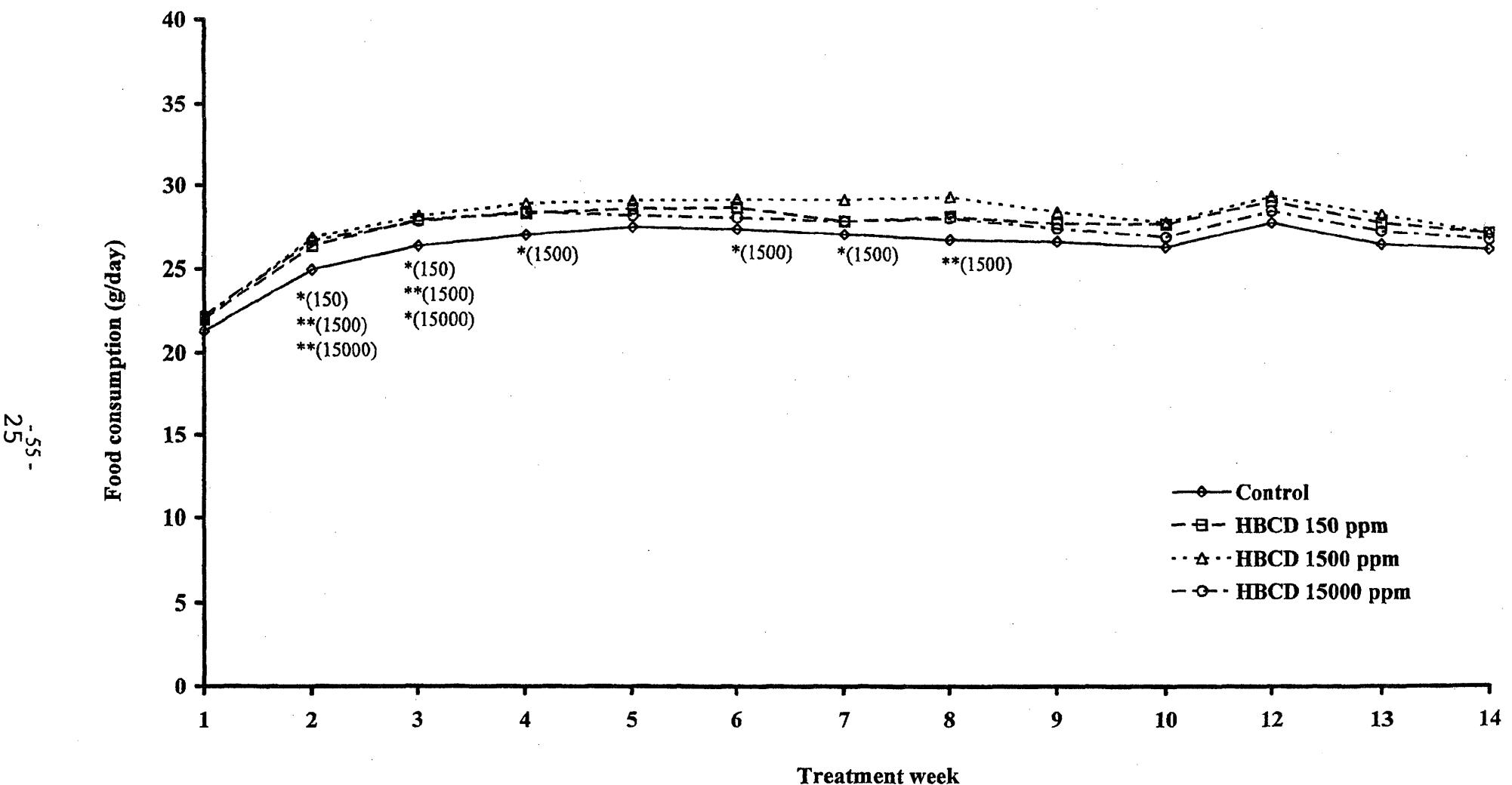


Figure 6 Food consumption of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

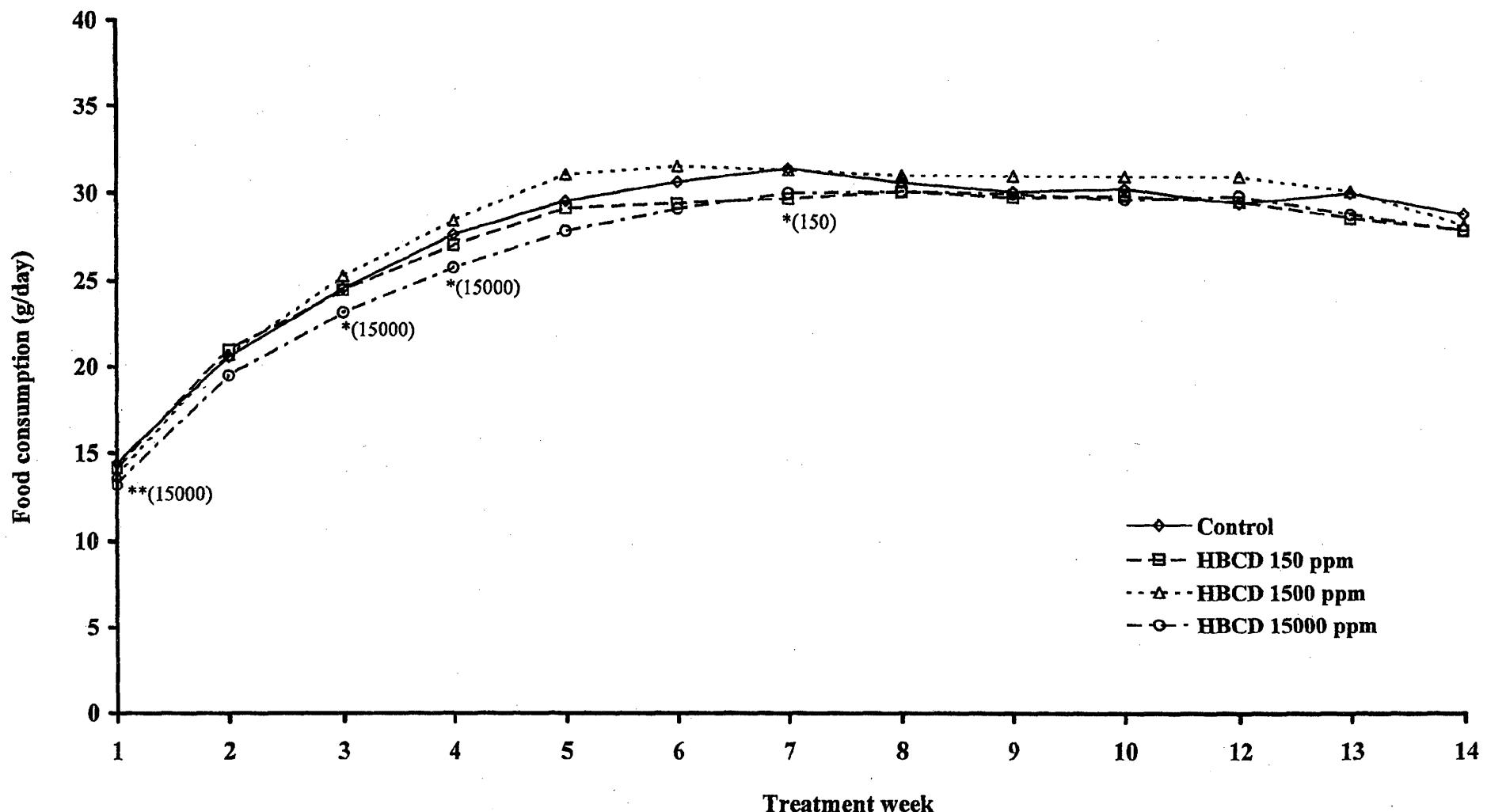


Figure 7 Food consumption of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

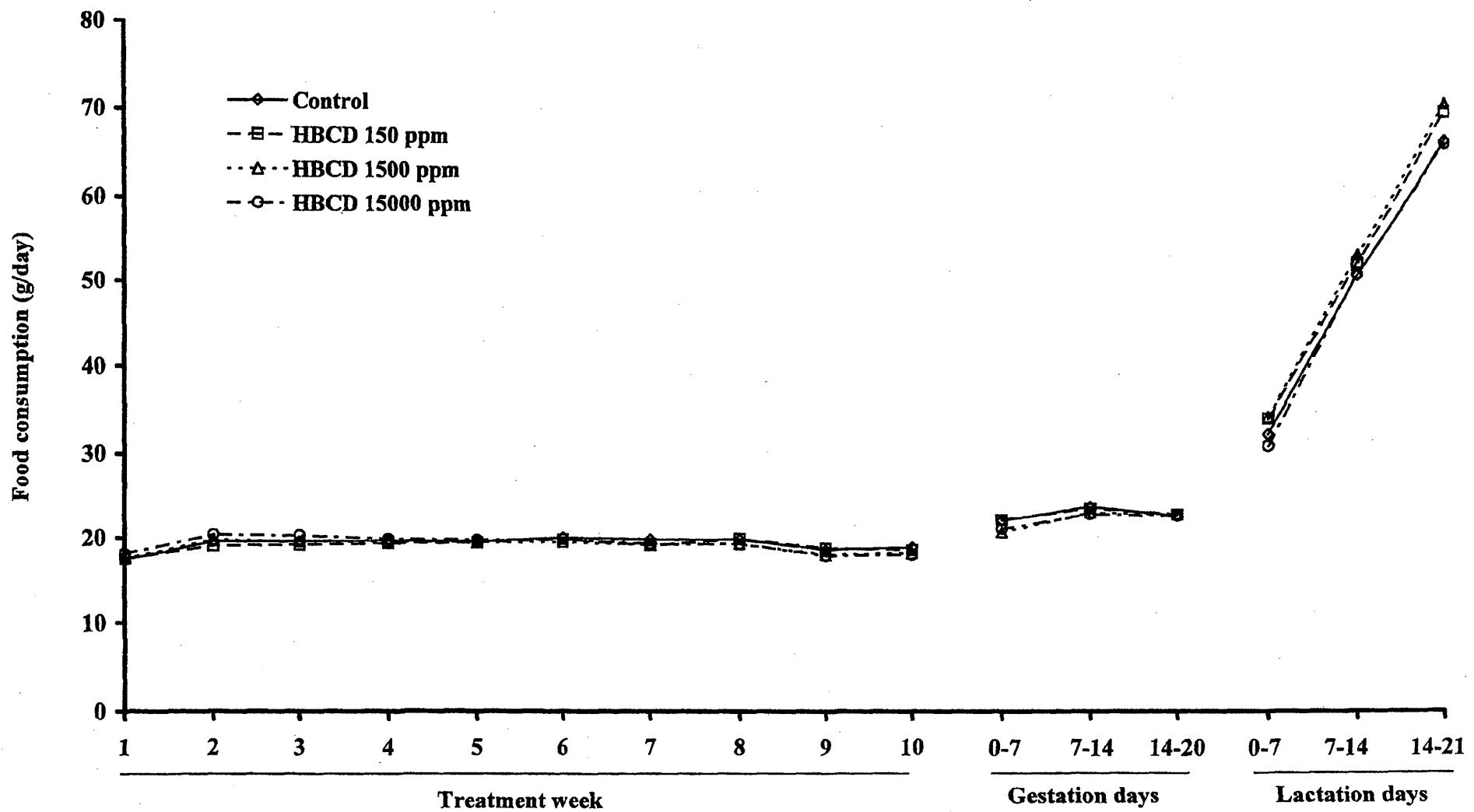


Figure 8 Food consumption of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

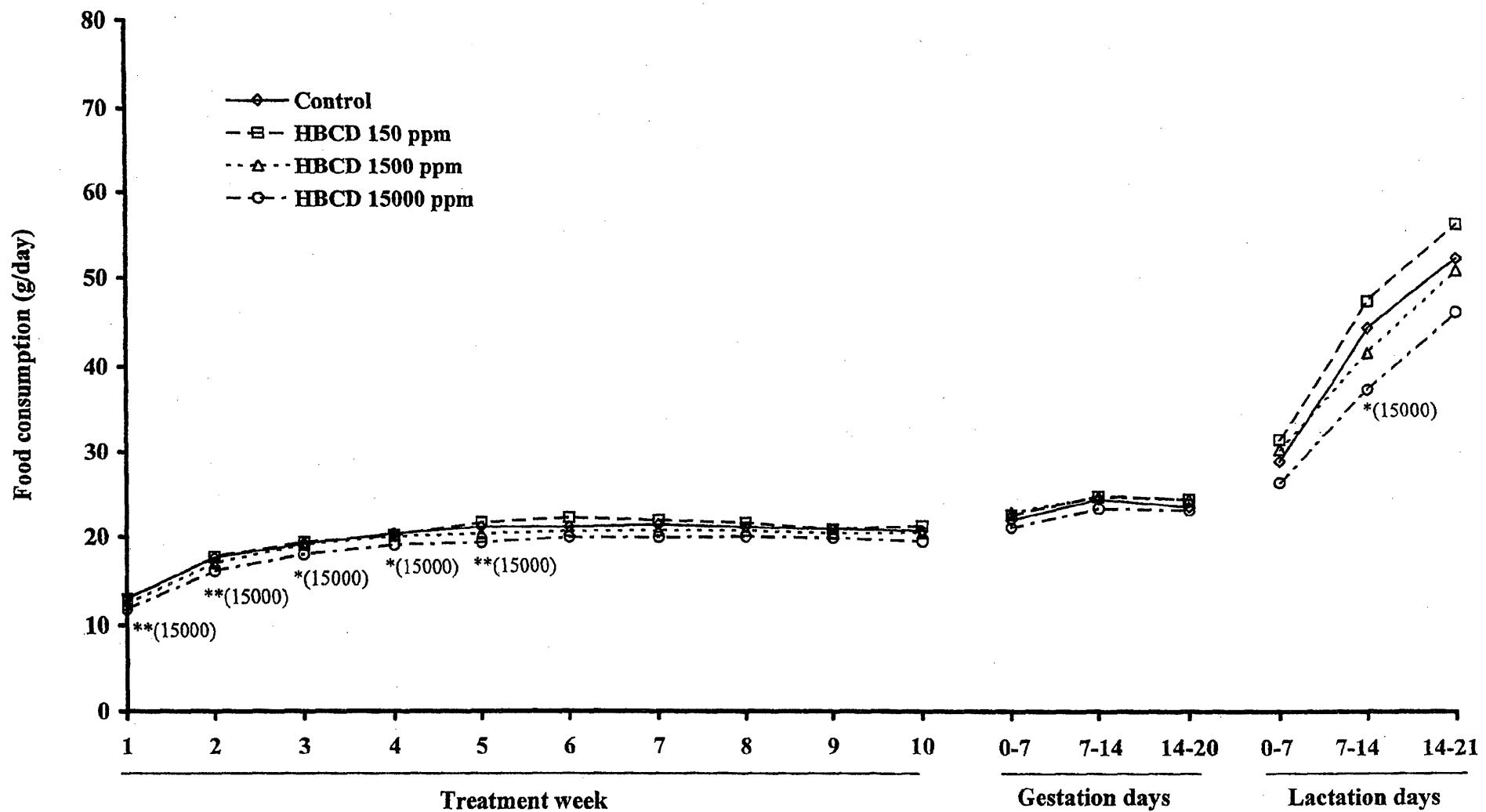


Figure 9 Food consumption of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

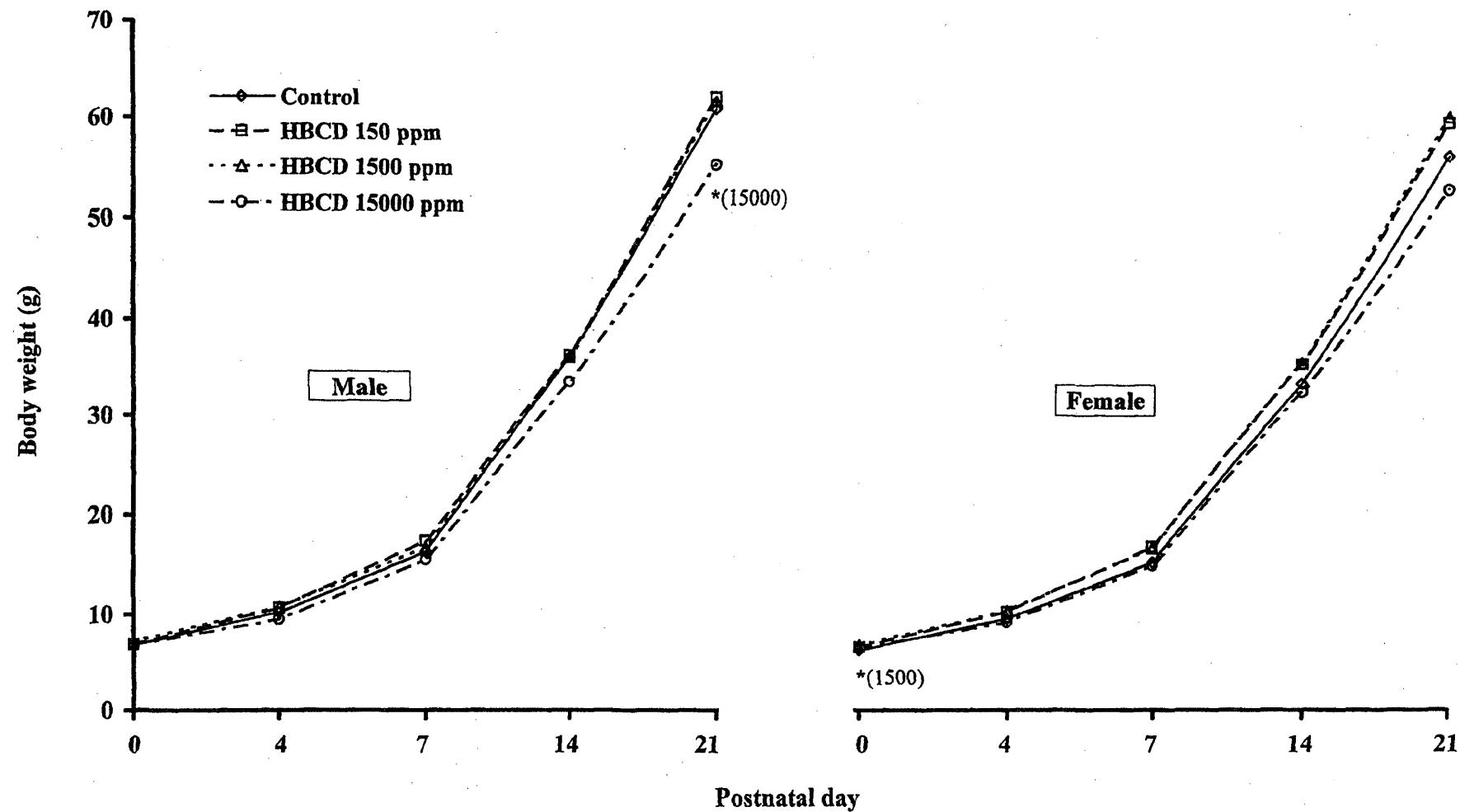


Figure 10 Body weights of F1 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

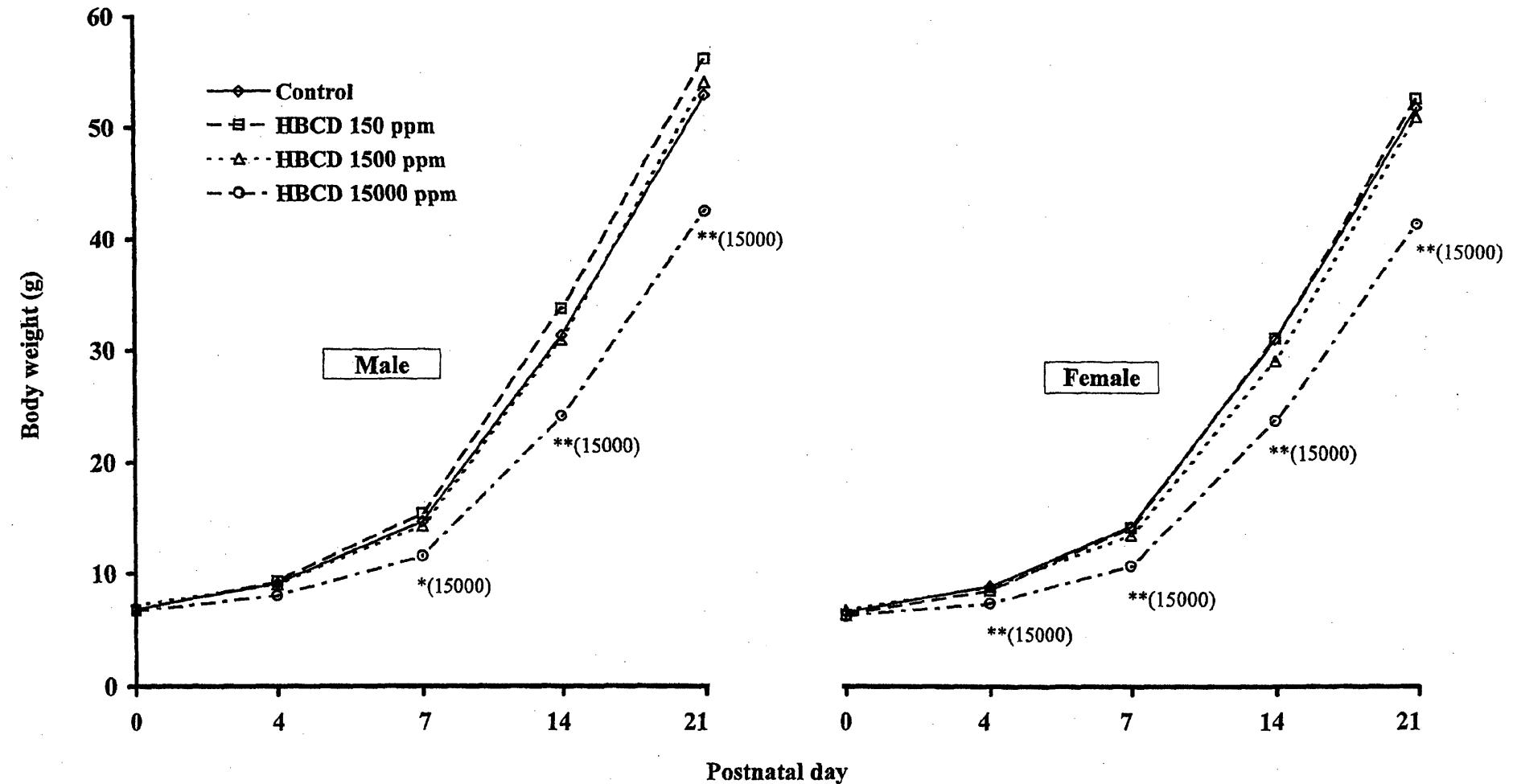


Figure 11 Body weights of F2 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) (SR04222)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

Two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (SR04222)

Tables (1/3)

- 1 General appearance in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 2 General appearance in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 3 Body weights of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 4 Body weights of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 5 Body weight gains of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 6 Body weight gains of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 7 Food consumption of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 8 Food consumption of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 9 Test substance intake of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 10 Test substance intake of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 11 Vaginal estrous cycles in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 12 Reproductive findings in F0 and F1 parental rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 13 Sperm number and motility in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 14 Abnormal sperm ratio in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 15 Sexual development in F1 parental rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 16 Locomotor activity count in F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 17 Locomotor activity count in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (SR04222)

Tables (2/3)

- 18 Data on learning tests in F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 19 Data on learning tests in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 20 Hematological findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 21 Hematological findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 22 Blood chemical findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 23 Blood chemical findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 24 Serum hormone levels in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 25 Serum hormone levels in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 26 Autopsy findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 27 Autopsy findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 28 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 29 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 30 Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 31 Histopathological findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 32 Number of primordial follicles in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Two-generation reproductive toxicity study in rats with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (SR04222)

Tables (3/3)

- 33 General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 34 General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 35 Body weights of F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 36 Anogenital distance of F1 and F2 rat pups on postnatal day 4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 37 Physical development in F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 38 Reflex response tests in F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 39 Autopsy findings in F1 and F2 male rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 40 Autopsy findings in F1 and F2 female rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 41 Autopsy findings in F1 and F2 male rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 42 Autopsy findings in F1 and F2 female rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 43 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 44 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 45 Histopathological findings in F1 and F2 male rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)
- 46 Histopathological findings in F1 and F2 female rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Table 1 General appearance in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Pre-mating period				Breeding period			
		HBCD (ppm)			HBCD (ppm)				
		Control	150	1500	15000	Control	150	1500	15000
F0	Number of animals examined	24	24	24	24	24	24	24	23
	Number of animals with abnormal findings	0	0	1	2	1	1	3	3
	Findings ^a								
	Deformation of the face with malocclusion	0	0	1	0	0	1	3	0
	Malocclusion	0	0	0	0	0	1	0	1
	Crushing of upper incisors	0	0	0	0	1	0	1	0
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0	1	2	0
	Subcutaneous mass	0	0	0	1	0	0	0	1
	Scab formation	0	0	0	1	0	0	0	1
	Hemorrhage from hard palate	0	0	0	0	0	0	0	1
	Moribund condition (euthanized)	0	0	0	0	0	0	0	1
	Found dead	0	0	0	1	0	0	0	0
F1	Number of animals examined	24	24	24	24	24	24	23	24
	Number of animals with abnormal findings	0	0	1	1	0	2	3	3
	Findings ^a								
	Enlargement of eyeball	0	0	0	1	0	0	0	0
	Trauma on cornea	0	0	0	1	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	0	0	0	1	0	0	0	1
	Deformation of the face with malocclusion	0	0	0	0	0	2	2	0
	Malocclusion	0	0	0	0	0	0	1	0
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0	2	2	0
	Mass	0	0	0	0	0	0	0	1
	Hematuria	0	0	0	0	0	0	0	1
	Found dead	0	0	1	0	0	0	1	0

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings during each period.

Table 2 General appearance in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Breeding period												
		Pre-mating period				Gestation period ^a				Lactation period ^b				
		Control	HBCD (ppm)	150	1500	15000	Control	HBCD (ppm)	150	1500	15000	Control	HBCD (ppm)	150
F0	Number of animals examined ^c	24	24	24	24	24	24	22 (2)	20 (4)	19 (4)	24	21 (3)	20 (4)	18 (4)
	Number of animals with abnormal findings ^c	0	0	2	1	0	0	0 (0)	1 (1)	2 (0)	0	0 (0)	1 (1)	1 (0)
	Findings ^{c,d}													
	Deformation of the face with malocclusion	0	0	1	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Malocclusion	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0	0 (0)	0 (1)	0 (0)
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	2	1	0	0	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0	0 (0)	1 (0)	0 (0)
	Soil of perigenital fur	0	0	1	1	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nasal hemorrhage	0	0	1	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Alopecia	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)
	Moribund condition (euthanized)	0	0	0	1	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dystocia	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Found dead	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
F1	Number of animals examined ^c	24	24	24	24	23 (1)	23 (1)	21 (3)	21 (3)	23 (1)	23 (1)	20 (4)	21 (3)	
	Number of animals with abnormal findings ^c	0	0	1	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (1)	
	Findings ^{c,d}													
	Deformation of the face with malocclusion	0	0	1	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	1	0	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	
	Mass	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

a: Including the mating period and delivery.

b: Including the period from weaning to autopsy.

c: Values in parentheses represent the number of animals that unsuccessfully mated or were not pregnant in the gestation period; and animals that did not produce viable pups in the lactation period.

d: Values represent the number of animals that showed abnormal findings during each period.

Table 3 Body weights of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period												Breeding period					Autopsy day
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
F0	Control	24	Mean	142.4	208.4	266.2	320.1	362.0	397.4	428.4	451.0	472.5	491.0	504.5	513.5	531.0	542.9	553.1	566.0	
			S.D.	3.7	5.9	9.7	14.0	17.8	21.3	23.1	25.3	26.3	28.8	31.0	31.8	31.4	33.1	33.3	36.5	
	HBCD 150 ppm	24	Mean	142.5	211.3	271.0	324.1	370.9	405.4	436.8	460.5	482.7	502.0	518.4	529.3	546.0	560.0	570.4	584.2	
			S.D.	3.5	6.6	11.1	17.3	22.2	27.5	29.0	32.3	34.4	37.3	39.5	40.2	41.6	43.2	44.3	44.3	
F0	HBCD 1500 ppm	24	Mean	142.3	213.2	276.3 **	331.8 \$	379.2 *	417.9 **	450.5 *	478.2 **	502.4 **	522.9 **	535.0 *	545.2 *	557.7	574.8 *	585.9 *	597.7 *	
			S.D.	3.6	8.8	13.7	18.6	24.4	27.8	31.2	33.9	35.7	40.2	43.9	43.5	48.4	50.4	54.5	55.7	
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	142.4	213.3	274.5 *	329.0 \$	375.8	409.3 \$	437.4	463.4	485.8	502.3	514.8	522.9	539.4	548.7	560.0	572.5	
			S.D.	3.6	6.9	8.3	9.2	14.1	15.8	21.6	24.6	28.0	32.2	38.3	39.5	39.7	41.5	42.1	43.6	
F1	Control	24	Mean	70.9	119.7	181.0	243.8	308.0	364.0	409.7	446.4	478.3	506.1	527.4	541.0	556.6	578.2	590.1	605.6	
			S.D.	6.6	11.2	16.2	20.7	22.0	23.6	25.5	27.2	29.5	30.1	33.4	34.2	35.6	37.5	38.3	41.9	
	HBCD 150 ppm	24	Mean	71.0	119.4	182.6	243.6	305.3	358.1	397.6	432.2	462.8	490.5	512.9	514.4	528.7	546.6	561.7	576.7	
			S.D.	7.1	12.2	16.3	19.3	24.4	27.8	32.4	37.2	40.6	44.1	46.2	44.1	47.2	52.6	54.2	59.0	
F1	HBCD 1500 ppm	24	Mean	70.5	118.0	181.8	245.2	311.9	369.3	413.1	452.2	485.1	512.0	534.8	540.3	561.5	582.2	594.1	613.3	
			S.D.	6.7	10.7	14.7	17.9	21.3	25.9	28.2	31.3	34.5	37.4	38.7	54.8	53.8	54.4	62.8	59.2	
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	69.2	113.5	174.0	229.9 *	289.7 *	343.4 *	387.0 *	425.6	458.0	485.7	508.0	521.5	540.7	556.9	567.5	584.4	
			S.D.	7.3	13.2	17.9	19.5	24.3	25.0	28.3	30.4	33.6	34.4	38.1	38.8	44.0	46.3	49.6	54.9	

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.\$: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 4 Body weights of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period											
			Treatment week										Body weight (g)											
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	7	14	20	0	4	7	14	21	Autopsy day		
F0	Control	24	Mean	118.8	160.3	183.7	207.0	223.8	236.0	251.0	263.6	275.3	276.5	281.4	283.5	317.7	350.8	416.4	322.5	331.6	339.8	348.4	325.6	310.5
			S.D.	4.5	9.4	11.2	15.9	19.0	21.4	20.3	19.8	22.6	24.4	22.3	25.5	27.2	26.8	29.4	27.0	30.2	26.6	23.1	19.0	18.2
HBCD 150 ppm		24	Mean	119.1	160.5	183.7	205.3	224.9	239.7	253.7	262.0	275.3	278.8	284.3	283.9	320.3	350.6	415.6	320.6	339.1	344.3	346.6	323.0	309.3
			S.D.	4.4	10.5	12.8	16.4	18.9	23.5	24.5	23.6	25.3	27.9	27.0	27.2	25.7	25.4	31.9	31.4	31.2	27.9	25.9	22.2	22.7
HBCD 1500 ppm		24	Mean	118.9	159.8	184.8	208.0	223.5	237.8	249.9	263.7	271.4	274.4	280.3	272.5	305.2	337.6	409.4	314.3	331.4	334.5	344.2	322.2	304.8
			S.D.	4.5	9.1	15.1	18.1	22.1	25.8	28.9	30.5	31.8	34.2	39.5	28.6	29.8	29.8	30.3	28.7	29.0	25.0	27.1	23.6	25.8
HBCD 15000 ppm		24	Mean	118.8	164.7	192.3 *	214.6	231.0	244.3	258.0	268.3	277.8	278.7	283.0	287.6	318.2	345.9	414.1	320.5	331.4	339.5	347.5	330.7	313.4
			S.D.	4.5	7.1	8.7	9.3	13.8	16.6	20.0	19.7	21.1	22.0	21.8	28.3	29.2	31.2	32.6	27.4	28.6	26.1	21.5	18.5	24.2
F1	Control	24	Mean	65.5	104.5	146.8	179.3	206.5	231.0	249.9	267.9	278.5	289.3	300.2	297.7	328.0	360.4	425.9	332.5	344.4	345.6	355.0	334.0	322.9
			S.D.	7.2	9.3	11.5	14.9	16.2	20.3	23.4	25.4	26.3	26.7	29.1	28.1	29.7	31.1	38.4	28.8	31.7	29.7	28.7	25.9	25.9
HBCD 150 ppm		24	Mean	65.8	104.7	146.9	180.8	206.2	230.8	251.9	267.5	279.8	289.5	299.0	299.3	331.2	363.0	436.4	338.1	349.7	349.8	358.9	336.6	327.0
			S.D.	7.6	10.4	13.2	11.7	14.6	16.5	20.2	21.4	20.2	21.6	24.4	20.6	24.5	27.0	30.0	30.9	25.6	23.9	25.4	18.6	24.8
HBCD 1500 ppm		24	Mean	65.6	103.1	145.9	177.0	204.3	228.0	243.8	259.8	270.9	281.3	291.1	290.2	321.8	355.0	423.9	333.3	340.3	343.7	356.2	338.5	328.6
			S.D.	6.0	8.2	9.0	10.9	12.4	14.9	16.3	20.5	20.1	20.9	18.8	19.6	17.4	17.1	30.7	20.7	18.2	18.7	23.1	23.8	20.2
HBCD 15000 ppm		24	Mean	63.4	99.4	140.0	169.1 *	198.3	220.2	235.7 *	252.0 *	262.0 *	271.2 *	276.3 **	272.9 **	302.6 **	333.6 \$	399.2 *	305.6 **	315.9 **	319.4 **	329.9 *	316.5	307.8
			S.D.	7.5	12.0	12.3	13.6	17.1	17.7	20.2	22.4	22.4	25.8	23.0	22.2	29.2	31.7	35.1	30.0	28.7	30.5	32.5	32.9	30.5

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

\$: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 5 Body weight gains of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of ani- mals	Pre-mating period										Breeding period					0-Autopsy day
			Body weight gain (g) in treatment weeks															
			0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10	0-11	0-12	0-13	0-14		
F0	Control	24	Mean	66.0	123.8	177.7	219.6	255.0	286.0	308.6	330.1	348.6	362.1	371.1	388.6	400.5	410.7	423.6
			S.D.	5.2	9.0	13.3	16.9	20.4	22.4	24.3	25.3	27.9	30.3	30.8	30.6	32.1	32.3	35.4
	HBCD 150 ppm	24	Mean	68.8	128.5	181.5	228.4	262.8	294.3	318.0	340.1	359.5	375.8	386.7	403.4	417.4	427.9	441.7
			S.D.	5.0	10.5	17.1	22.4	28.0	29.6	32.8	34.8	37.7	40.0	40.7	42.0	43.6	44.8	44.5
F0	HBCD 1500 ppm	24	Mean	70.9 **	133.9 ^{ss}	189.4 ^{ss}	236.9 **	275.6 **	308.2 *	335.8 **	360.1 **	380.5 **	392.7 *	403.2 *	415.4	432.5 *	443.5 *	455.4 *
			S.D.	6.7	11.8	16.5	22.3	25.6	28.9	31.7	33.7	38.2	41.9	41.5	47.3	49.4	53.6	54.9
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	70.9 **	132.1 ^{ss}	186.6 ^s	233.4 *	266.9	295.0	321.0	343.3	359.8	372.4	380.5	397.0	406.5	417.5	430.4
			S.D.	4.6	6.4	8.3	14.3	16.6	21.8	25.0	28.5	32.4	38.5	39.6	39.9	42.3	42.7	44.1
F1	Control	24	Mean	48.8	110.2	173.0	237.1	293.1	338.8	375.5	407.4	435.2	456.5	470.2	485.8	507.3	519.2	534.7
			S.D.	6.8	12.1	17.1	18.4	20.4	23.5	26.8	29.9	30.8	34.2	35.1	37.3	39.4	40.1	43.2
	HBCD 150 ppm	24	Mean	48.3	111.5	172.6	234.2	287.0	326.6	361.1	391.8	419.5	441.9	443.3	457.7	475.5	490.6	505.7
			S.D.	6.2	11.2	15.4	20.8	25.2	30.6	35.8	39.8	43.6	45.8	43.0	46.2	51.5	53.1	57.8
F1	HBCD 1500 ppm	24	Mean	47.5	111.4	174.8	241.4	298.8	342.7	382.1	415.0	441.9	464.7	470.2	491.9	512.5	524.5	543.6
			S.D.	5.4	9.3	12.8	16.2	21.4	24.0	27.4	30.8	34.1	35.2	53.3	51.4	51.9	60.4	56.4
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	44.3 *	104.8	160.7 *	220.5 **	274.2 *	317.8 *	356.4	388.8	416.5	438.8	452.3	471.5	487.7	498.3	515.2
			S.D.	6.4	11.5	14.8	20.8	23.2	27.3	30.8	34.3	35.5	39.4	40.8	45.8	47.9	50.9	56.5

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 6 Body weight gains of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period								
			Treatment weeks										Body weight gain (g)			Gestation days			Lactation days		
			0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10	0-7	0-14	0-20	0-4	0-7	0-14	0-21	0-Autopsy day	
F0	Control	24	Mean	41.5	64.9	88.3	105.0	117.2	132.3	144.8	156.5	157.7	162.6	34.3	67.3	133.0	9.2	17.4	26.0	3.1	191.7
			S.D.	7.2	9.8	13.8	17.0	19.3	18.2	17.9	20.7	22.5	20.2	6.5	8.5	14.0	13.1	12.3	15.4	15.0	17.3
	HBCD 150 ppm	24	Mean	41.4	64.6	86.2	105.8	120.6	134.6	142.9	156.2	159.7	165.2	36.4	66.7	131.7	18.5 *	23.8	26.0	2.4	190.2
			S.D.	8.7	10.7	13.6	16.9	21.6	22.8	21.2	23.7	26.3	25.4	8.1	11.7	21.8	11.2	15.7	18.3	18.3	21.5
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	40.9	66.0	89.2	104.7	118.9	131.0	144.8	152.5	155.5	161.4	32.8	65.2	137.0	17.2	20.2	30.0	7.9	186.3
			S.D.	6.2	12.4	15.0	19.6	23.3	26.3	28.0	29.5	32.0	37.1	7.4	9.7	17.8	13.2	10.2	12.7	15.2	22.7
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	45.9 **	73.4 *	95.8 §	112.1	125.5	139.1	149.5	158.9	159.8	164.2	30.6	58.4 **	126.5	10.9	17.1	25.2	8.4	193.9
			S.D.	4.7	7.0	8.2	12.2	14.7	18.1	17.7	19.4	19.8	19.3	5.3	7.0	13.1	11.6	10.9	14.9	16.2	20.8
F1	Control	24	Mean	39.0	81.3	113.8	141.0	165.5	184.3	202.3	212.9	223.8	234.6	30.3	62.7	128.2	11.9	13.5	22.9	1.9	257.6
			S.D.	3.7	8.0	12.6	14.7	20.0	23.6	25.9	27.3	27.5	30.5	6.1	9.5	18.7	13.8	15.8	13.4	16.6	27.1
	HBCD 150 ppm	24	Mean	38.8	81.0	115.0	140.4	165.0	186.1	201.7	214.0	223.6	233.2	31.8	63.7	137.0	14.6	14.6	23.8	1.5	261.1
			S.D.	5.3	8.9	9.0	13.1	15.4	19.6	20.6	20.2	22.3	24.5	8.7	11.2	16.4	13.8	16.0	19.3	18.2	25.1
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	37.5	80.3	111.4	138.7	162.4	178.1	194.2	205.3	215.7	225.5	31.6	64.8	133.7	7.0	10.4	22.9	5.2	262.3
			S.D.	4.9	8.0	11.3	13.5	17.0	17.7	21.6	21.6	22.5	20.7	7.3	9.4	24.8	11.3	9.7	15.1	16.0	22.0
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	36.0	76.7	105.8 *	134.9	156.8	172.3	188.7	198.7	207.8	212.9 **	29.7	60.7	126.3	10.3	12.7	26.3	13.9	243.9
			S.D.	5.4	6.7	9.9	14.2	15.8	18.4	20.7	21.2	24.1	21.6	9.0	11.6	17.9	8.2	8.2	11.2	20.4	30.0

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.§: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 7 Food consumption of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period			
			Food consumption (g/day) in treatment week										(22)	(22)	26.4	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
F0	Control	24	Mean	21.3	25.0	26.4	27.1	27.6	27.5	27.2	26.9	26.8	26.5	28.0	26.7	26.4
			S.D.	1.2	1.8	2.0	2.6	2.9	2.9	2.9	2.8	3.0	2.9	2.9	2.1	2.1
	HBCD 150 ppm	24	Mean	22.0	26.4 *	28.0 *	28.4	28.7	28.8	28.0	28.3	27.9	27.9	29.3	28.0	27.4
			S.D.	1.0	1.4	2.1	2.3	2.6	2.6	2.6	2.4	2.7	2.9	2.4	2.8	2.6
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	22.1	26.9 **	28.2 **	29.0 *	29.2	29.3 *	29.3 *	29.5 **	28.6	28.0	29.6	28.5	27.4
			S.D.	1.6	1.9	2.2	2.3	2.3	2.2	2.4	3.0	2.9	3.3	2.9	2.9	3.6
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	22.2	26.7 **	27.9 *	28.5	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(20)	(20)	(20)
			S.D.	1.3	1.9	1.7	1.6	1.9	2.3	2.4	2.7	2.9	3.3	2.6	2.4	2.4
F1	Control	24	Mean	14.4	20.6	24.6	27.7	29.6	30.7	31.5	30.7	30.2	30.4	29.6	30.2	29.0
			S.D.	1.2	1.8	2.0	2.0	1.9	2.2	2.3	2.2	1.9	2.3	2.1	2.6	2.1
	HBCD 150 ppm	24	Mean	14.2	21.0	24.5	27.1	29.2	29.5	29.8 *	30.2	29.9	30.0	29.7	28.8	28.1
			S.D.	1.0	1.7	2.1	2.4	2.6	2.5	2.7	3.3	3.3	3.2	3.0	2.9	2.9
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	13.8	20.7	25.3	28.5	31.1	31.6	31.4	31.1	31.1	31.1	31.1	30.3	28.4
			S.D.	1.4	1.8	1.6	2.1	2.7	2.5	2.3	2.3	2.3	2.1	2.4	3.4	5.2
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	13.2 **	19.5	23.2 *	25.8 *	27.9	29.2	30.1	30.2	30.1	29.8	30.0	29.0	28.1
			S.D.	1.5	2.1	2.2	2.7	2.7	2.8	2.6	2.7	2.8	2.9	3.6	2.9	3.3

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 8 Food consumption of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period						
			Food consumption (g/day)										Gestation days			Lactation days			
			Treatment week										0-7	7-14	14-20	0-7	7-14	14-21	
F0	Control	24	Mean	17.4	19.6	19.6	19.7	19.6	20.1	19.9	19.9	18.7	19.0	22.2	23.9	22.8	32.5	51.0	66.8
			S.D.	1.3	1.7	2.1	1.9	1.8	2.2	1.8	1.9	2.0	2.3	2.3	2.3	2.3	4.4	5.2	9.7
	HBCD 150 ppm	24	Mean	17.5	19.1	19.2	19.4	19.5	19.9	19.2	20.0	18.9	18.7	(22)	(22)	(22)	(21)	(21)	(21)
			S.D.	1.7	1.7	2.0	2.2	2.4	2.8	2.8	3.2	3.0	2.4	2.5	2.4	2.8	4.8	5.0	7.6
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	17.5	19.8	19.6	19.6	19.5	19.6	19.3	19.4	18.1	18.3	(23)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
			S.D.	1.3	2.0	2.2	2.2	2.4	2.3	2.2	2.6	3.4	2.6	2.2	2.7	2.2	4.0	4.7	6.8
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	18.1	20.4	20.3	19.9	19.8	19.9	19.4	19.4	18.0	18.1	(19)	(19)	(19)	(17)	(17)	(17)
			S.D.	1.3	1.6	1.9	1.9	2.1	2.1	2.0	2.3	2.1	3.5	2.3	2.6	2.6	3.8	4.4	6.4
F1	Control	24	Mean	13.0	17.6	19.2	20.4	21.2	21.2	21.5	21.2	21.0	20.8	(23)	(23)	(23)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	1.0	1.1	1.5	1.6	2.2	2.0	2.2	2.1	2.3	2.2	2.3	2.1	2.1	4.5	8.2	11.5
	HBCD 150 ppm	24	Mean	12.9	17.7	19.4	20.2	21.7	22.3	22.0	21.7	21.0	21.4	(23)	(23)	(23)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	1.0	1.5	1.6	1.8	2.4	2.5	2.1	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	2.3	4.8	6.4	7.9
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	12.4	17.0	19.1	20.1	20.4	20.7	20.8	20.8	20.5	20.6	(21)	(21)	(21)	(20)	(20)	(20)
			S.D.	1.4	1.4	1.3	1.6	1.7	1.8	3.1	1.8	2.0	1.5	1.8	1.6	1.9	4.1	10.6	13.3
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	11.8 **	16.1 **	18.0 *	19.1 *	19.4 **	20.0	20.0	20.1	20.0	19.6	(21)	(21)	(21)	(19)	(14)	(13)
			S.D.	1.1	1.2	1.4	1.8	1.8	2.4	2.4	2.0	2.4	2.3	3.3	3.0	2.7	3.1	9.3	11.4

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 9 Test substance intake of F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period				All the periods		
			Test substance intake (mg/kg/day) in treatment week										Min	-	Max	Mean			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
F0	HBCD 150 ppm	24	15.6	14.6	13.0	11.5	10.6	9.9	9.1	8.8	8.3	8.1	8.0	7.5	7.2	-	15.6	10.2	
	HBCD 1500 ppm	24	155	146	127	115	105	98	92	88	82	79	80	74	70	-	155	101	
	HBCD 15000 ppm	24	1561	1459	1272	1138	1037	967	906	871	824	790	798	752	723	-	1561	1008	
F1	HBCD 150 ppm	24	17.8	17.3	15.1	13.3	12.2	11.1	10.3	9.8	9.1	8.8	8.4	7.9	7.5	7.5	-	17.8	11.4
	HBCD 1500 ppm	24	175	171	155	137	126	115	104	96	91	87	83	78	72	72	-	175	115
	HBCD 15000 ppm	24	1744	1681	1514	1336	1219	1132	1061	989	930	880	832	781	743	743	-	1744	1142

Table 10 Test substance intake of F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period						All the periods					
			Treatment week										Test substance intake (mg/kg/day)			Gestation days			Lactation days			Min	Max	Mean
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0-7	7-14	14-20	0-7	7-14	14-21	Min	Max	Mean			
F0	HBCD 150 ppm	24	16.4	15.6	14.0	12.9	12.2	11.8	11.0	10.9	10.2	9.9	10.4	10.1	8.3	14.9	22.7	32.6	8.3	-	32.6	14.0		
	HBCD 1500 ppm	24	164	161	141	132	123	118	110	107	99	98	102	103	84	155	233	331	84	-	331	141		
	HBCD 15000 ppm	24	1648	1591	1419	1292	1216	1157	1085	1048	969	959	999	997	826	1378	2206	3016	826	-	3016	1363		
F1	HBCD 150 ppm	24	18.5	18.1	16.1	14.7	14.1	13.3	12.3	11.6	10.9	10.7	10.3	10.3	8.5	13.6	20.0	25.3	8.5	-	25.3	14.3		
	HBCD 1500 ppm	24	180	175	162	148	134	127	120	115	109	106	107	105	87	133	177	227	87	-	227	138		
	HBCD 15000 ppm	24	1781	1725	1597	1445	1322	1273	1190	1151	1106	1064	1051	1057	876	1249	1714	2209	876	-	2209	1363		

Table 11 Vaginal estrous cycles in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Estrous cyclicity		
			Normality		Length (days)
			Incidence (%) ^a	Mean	
F0	Control	24	22/24 (91.7)	Mean S.D.	4.24 0.83
	HBCD 150 ppm	24	23/24 (95.8)	Mean S.D.	4.17 0.62
	HBCD 1500 ppm	24	21/24 (87.5)	Mean S.D.	4.10 (22) 0.26
	HBCD 15000 ppm	23	20/23 (87.0)	Mean S.D.	4.58 1.17
F1	Control	24	23/24 (95.8)	Mean S.D.	4.11 0.25
	HBCD 150 ppm	24	22/24 (91.7)	Mean S.D.	4.35 0.88
	HBCD 1500 ppm	24	22/24 (91.7)	Mean S.D.	4.43 0.76
	HBCD 15000 ppm	24	22/24 (91.7)	Mean S.D.	4.22 0.64

Values in parentheses are the number of animals examined.

a: Incidence of females with the normal estrous cycle (%) = (number of females cycling normally/number of females examined) x 100.

The normal estrous cycle is defined as having a mean cycle length between 4.0 and 6.0 days.

Table 12 Reproductive findings in F0 and F1 parental rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Copulation index		Fertility index		Gestation index		Pre- coital interval (days)	Gesta- tion length (days)	Number of implanta- tions	Delivery index (%) ^a	Number of pups delivered	Sex ratio	Number			Viability index (%) ^b on postnatal day
		Male (Inci- dence, %)	Female (Inci- dence, %)	Male (Inci- dence, %)	Female (Inci- dence, %)	Inci- dence, %)	Mean S.D.							0	4	21	
F0	Control	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	Mean S.D.	3.4 3.9	22.1 0.3	14.2 2.1	92.0 7.7	13.0 2.3	0.524	99.6 1.9	95.6 8.6	93.2 17.3	F1 pup data
	HBCD 150 ppm	24/24 (100)	24/24 (100)	22/24 (91.7)	22/24 (91.7)	21/22 (95.5)	Mean S.D.	3.1 3.3	22.3 0.5	13.7 3.3	89.3 20.9	13.3 1.7	0.471	97.5 8.5	98.7 2.8	99.4 2.7	
	HBCD 1500 ppm	22/24 (91.7)	22/24 (91.7)	20/22 (90.9)	20/22 (90.9)	20/20 (100)	Mean S.D.	2.7 1.4	22.6 ^{ss} 0.5	14.5 1.4	90.7 13.8	13.3 2.6	0.426 *	98.8 2.8	98.7 4.4	98.1 4.6	
	HBCD 15000 ppm	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	18/21 (85.7)	19/22 (86.4)	18/19 (94.7)	Mean S.D.	3.5 4.3	22.2 0.4	14.5 2.7	93.6 7.3	13.5 2.8	0.572	99.2 2.5	95.8 10.3	93.8 23.6	
F1	Control	24/24 (100)	24/24 (100)	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	23/23 (100)	Mean S.D.	2.6 1.6	22.5 0.5	14.3 2.5	91.4 12.3	13.2 3.4	0.523	98.6 5.3	86.9 24.8	85.0 22.0	F2 pup data
	HBCD 150 ppm	24/24 (100)	24/24 (100)	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	23/23 (100)	Mean S.D.	3.4 4.1	22.4 0.6	14.7 3.4	94.8 6.0	13.9 3.3	0.492	97.7 4.9	87.3 21.1	89.6 13.9	
	HBCD 1500 ppm	23/23 (100)	24/24 (100)	20/23 (87.0)	21/24 (87.5)	20/21 (95.2)	Mean S.D.	3.3 3.7	22.4 0.5	14.0 3.2	88.1 22.7	13.4 2.4	0.517	96.0 9.5	92.1 12.8	71.3 26.9	
	HBCD 15000 ppm	24/24 (100)	24/24 (100)	21/24 (87.5)	21/24 (87.5)	21/21 (100)	Mean S.D.	2.3 1.3	22.4 0.5	14.3 2.8	92.6 8.0	13.1 2.4	0.486	97.8 5.1	68.4 ^s 33.5	49.7 ^{ss} 41.1	

Copulation index (%) = (number of animals with successful copulation/number of animals paired) x 100.

Fertility index (%) = (number of animals that impregnated a female or were pregnant/number of animals with successful copulation) x 100.

Gestation index (%) = (number of females that delivered live pups/number of pregnant females) x 100.

Delivery index (%) = (number of pups delivered/number of implantations) x 100.

Sex ratio = total number of male pups/total number of pups.

Viability index on postnatal day 0 (%) = (number of live pups on postnatal day 0/number of pups delivered) x 100.

Viability index on postnatal day 4 (%) = (number of live pups on postnatal day 4/number of live pups on postnatal day 0) x 100.

Viability index on postnatal day 21 (%) = (number of live pups on postnatal day 21/number of live pups selected for use on postnatal day 4) x 100.

a and b: The litter is the unit evaluated.

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 13 Sperm number and motility in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Number of testis sperms		Number of epididymal sperms		% Motile	% Pro- gressiv	Swimming speed			Swimming pattern				
			10 ⁶ /testis	10 ⁶ /g testis	10 ⁶ /cauda	10 ⁶ /g cauda			VAP	VSL	VCL	ALH	BCF	STR	LIN	
F0	Control	24	Mean	164.0	104.2	276.3	873.2	88.9	57.0	140.3	83.7	309.6	20.3	26.5	59.2	26.8
			S.D.	23.0	14.9	56.0	133.6	5.7	15.7	11.8	14.1	34.2	0.8	2.1	6.4	2.3
	HBCD 150 ppm	24	Mean	168.5	104.0	225.9	738.9 *	83.7	51.7	132.8	77.8	289.6	19.3	25.7	55.6	25.6
			S.D.	48.5	26.1	82.9	212.9	20.8	21.8	32.4	23.3	73.9	4.3	6.1	13.3	5.9
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	171.1	105.2	259.0	873.8	91.2	57.9	139.6	82.1	307.8	20.4	25.7	58.3	26.5
			S.D.	36.7	18.6	42.9	157.4	4.7	16.6	10.4	14.7	31.4	0.7	1.8	6.6	2.5
	HBCD 15000 ppm	22	Mean	163.5	106.4	254.2	860.4	89.6	52.4	140.4	78.8	304.6	20.9 ^s	26.5	55.5	25.4
			S.D.	37.5	19.8	51.3	162.5	6.4	16.2	12.4	14.5	33.1	1.0	2.5	6.0	2.4
F1	Control	24	Mean	200.2	118.4	274.0	857.9	87.3	64.1	149.8	97.2	344.4	20.3	27.6	64.4	28.1
			S.D.	29.6	20.7	49.8	98.0	6.5	12.8	12.6	13.2	31.3	0.9	1.7	4.8	1.9
	HBCD 150 ppm	24	Mean	187.0	114.3	273.5	876.7	86.2	64.7	152.2	100.1	347.6	20.7	26.7	65.6	28.8
			S.D.	28.0	15.9	75.4	213.0	8.4	11.9	12.8	13.6	34.5	1.3	1.6	5.3	2.3
	HBCD 1500 ppm	22	Mean	183.7	113.3	251.1	859.3	86.2	64.3	151.1	100.2	349.1	20.3	27.8	65.6	28.6
			S.D.	32.4	19.2	74.3	198.5	7.9	13.1	15.2	14.9	39.2	1.1	2.2	4.4	1.9
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	191.1	119.3	257.6	836.7	87.5	64.9	150.0	97.4	347.0	20.1	27.2	64.5	27.9
			S.D.	38.2	20.0	61.5	170.3	7.7	16.0	12.2	16.6	32.9	0.9	2.6	7.1	2.9

VAP: Mean path velocity ($\mu\text{m/sec}$).

VSL: Straight line average velocity ($\mu\text{m/sec}$).

VCL: Mean curvilinear velocity ($\mu\text{m/sec}$).

ALH: Mean lateral head displacement (μm).

BCF: Mean beat cross frequency (Hz).

STR: Mean straightness (%) = VSL/VAP $\times 100$.

LIN: Mean linearity (%) = VSL/VCL $\times 100$.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 14 Abnormal sperm ratio in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of ani- mals	Total	Abnormal sperm ratio (%)											
				Head						Neck and middle piece				Tail	
				Tailless sperm	Small sized	Banana shaped	Hooked shaped	Truncated shaped	Amorphous shaped	Two heads	Flexion	Two necks	Enlarge- ment	Fragmen- tation	Two tails
F0	Control	24	Mean	1.6	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	1.1	1.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	HBCD 150 ppm	23	Mean	4.9	4.5	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
			S.D.	16.5	15.3	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	1.6	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	0.9	0.9	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
	HBCD 15000 ppm	22	Mean	2.3	1.9	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
			S.D.	1.8	1.7	0.0	0.3	0.0	0.2	0.2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
F1	Control	24	Mean	1.1	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	0.7	0.7	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HBCD 150 ppm	24	Mean	1.3	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	0.8	0.7	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	HBCD 1500 ppm	22	Mean	2.1	1.9	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
			S.D.	2.1	1.9	0.0	0.4	0.0	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	1.7	1.4	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			S.D.	1.1	1.1	0.1	0.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0

L4
L11

Table 15 Sexual development in F1 parental rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Male				Female			
		Number of animals	Age at preputial separation (days)	Body weight (g) on the day at preputial separation	Number of animals	Age at vaginal opening (days)	Body weight (g) on the day at vaginal opening		
F1	Control	24	Mean S.D.	42.8 1.7	225.6 17.1	24	Mean S.D.	30.9 2.0	106.0 13.8
	HBCD 150 ppm	24	Mean S.D.	41.7 1.8	219.6 20.0	24	Mean S.D.	30.3 2.6	102.9 13.8
	HBCD 1500 ppm	24	Mean S.D.	42.8 2.2	235.0 20.8	24	Mean S.D.	30.1 1.8	106.0 10.6
	HBCD 15000 ppm	24	Mean S.D.	43.7 1.5	226.5 16.2	24	Mean S.D.	30.8 2.2	100.7 13.0

Table 16 Locomotor activity count in F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Locomotor activity count							
			Determination time (minutes)							
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	0-60	
F1	Control	10	Mean	141.9	86.1	39.9	15.6	13.8	4.8	302.1
			S.D.	63.5	59.3	49.4	19.1	21.5	15.2	170.7
	HBCD 150 ppm	10	Mean	240.9	116.8	58.2	29.5	5.7	0.8	451.9
			S.D.	116.7	86.3	66.8	45.0	18.0	2.5	276.1
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	127.4	71.7	11.8	2.9	0.0	0.0	213.8
			S.D.	79.2	44.4	11.4	5.9	0.0	0.0	125.6
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	162.4	53.3	8.8	7.1	1.0	5.7	238.3
			S.D.	124.9	53.7	13.9	11.9	2.5	18.0	186.5

Table 17 Locomotor activity count in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Locomotor activity count							
			Determination time (minutes)							
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	0-60	
F1	Control	10	Mean	196.9	77.6	40.4	13.0	5.4	0.8	334.1
			S.D.	75.8	50.0	44.7	30.9	14.2	1.9	174.2
	HBCD 150 ppm	10	Mean	194.1	70.7	52.1	15.4	2.3	1.3	335.9
			S.D.	112.7	64.3	62.3	42.0	7.3	3.5	213.2
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	176.7	84.7	39.5	5.6	9.9	4.9	321.3
			S.D.	93.8	66.2	49.4	12.3	31.3	12.4	198.3
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	172.6	35.2	17.7	15.8	3.6	5.0	249.9
			S.D.	101.9	31.8	31.2	22.0	11.4	11.2	130.4

Table 18 Data on learning tests in F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Time for maze trials (sec)				Number of errors for maze trials				
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	
F1	Control	10	Mean	8.3	48.7	38.9	27.5	0.1	9.6	6.0	2.0
			S.D.	2.5	19.1	14.8	12.3	0.1	5.0	3.4	1.3
	HBCD 150 ppm	10	Mean	8.0	43.5	27.8	30.4	0.0	8.4	3.1	3.1
			S.D.	1.1	18.4	8.8	12.3	0.0	3.9	1.5	2.5
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	6.9	33.2	32.4 ^s	28.0	0.0	6.9	5.2	2.5
			S.D.	1.3	12.0	37.3	24.7	0.0	2.9	6.0	1.8
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	8.3	40.8	18.4 ^{ss}	19.6	0.1	8.0	2.1 ^{ss}	2.0
			S.D.	2.5	17.4	4.9	5.2	0.1	4.1	1.2	1.9

Day 1 : Used a straight channel.

Days 2-4 : Used a multiple T-maze.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 19 Data on learning tests in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Time for maze trials (sec)				Number of errors for maze trials				
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	
F1	Control	10	Mean	12.2	49.1	42.1	28.3	0.4	8.6	5.5	2.7
			S.D.	4.7	18.2	32.6	8.1	0.4	2.8	4.1	1.7
	HBCD 150 ppm	10	Mean	10.8	43.4	35.1	31.6	0.2	7.7	5.3	3.8
			S.D.	4.0	17.1	15.8	19.6	0.2	3.4	3.1	4.4
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	8.8	40.7	34.5	30.7	0.1	7.2	5.0	4.0
			S.D.	4.4	14.2	23.3	13.0	0.1	2.7	3.8	2.6
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	10.5	39.2	31.5	25.4	0.3	8.3	5.3	4.0
			S.D.	2.3	12.2	19.4	10.1	0.3	2.7	2.7	2.1

52
 Day 1 : Used a straight channel.
 Days 2-4 : Used a multiple T-maze.

Table 20 Hematological findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	WBC $10^2/\mu\text{L}$	Differential count of WBC %							
				Neutrophil		Eosino- phil	Baso- phil	Mono- cyte	Lympho- cyte	Others	
				Stab form	Seg- mented						
F0	Control	10	Mean	104	0.48	8.00	0.84	0.00	2.20	88.5	0.00
			S.D.	26	0.73	5.24	1.12	0.00	0.78	6.5	0.00
	HBCD 150 ppm	10	Mean	105	0.36	8.24	0.60	0.00	2.04	88.8	0.00
			S.D.	34	0.30	1.98	0.54	0.00	0.87	2.4	0.00
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	109	0.64	7.68	0.52	0.00	2.32	88.8	0.00
			S.D.	34	0.28	3.26	0.42	0.00	1.16	3.9	0.00
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	96	0.56	8.68	1.16	0.00	2.08	87.5	0.00
			S.D.	28	0.51	4.61	0.79	0.00	0.86	4.6	0.00
F1	Control	10	Mean	108	0.68	8.64	0.64	0.04	1.84	88.2	0.00
			S.D.	24	0.46	3.57	0.39	0.13	0.66	4.4	0.00
	HBCD 150 ppm	10	Mean	104	0.36	6.92	0.52	0.00	1.28	90.9	0.00
			S.D.	24	0.40	2.68	0.46	0.00	0.70	2.7	0.00
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	130	0.48	9.76	0.52	0.00	1.52	87.7	0.00
			S.D.	35	0.53	4.76	0.46	0.00	0.80	5.9	0.00
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	112	0.68	9.80	1.00	0.00	1.24	87.3	0.00
			S.D.	28	0.42	4.91	0.57	0.00	0.61	5.7	0.00

Table 21 Hematological findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	WBC $10^3/\mu\text{L}$	Differential count of WBC %						
				Neutrophil		Eosino- phil	Baso- phil	Mono- cyte	Lympho- cyte	Others
				Stab form	Seg- mented					
F0	Control	10	Mean	85	1.32	21.68	1.48	0.00	3.04	72.5
			S.D.	30	0.57	8.08	1.05	0.00	0.63	8.7
	HBCD 150 ppm	10	Mean	85	0.60 *	10.56 **	1.12	0.00	2.76	85.0 **
			S.D.	23	0.39	4.19	0.67	0.00	1.15	5.0
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	76	0.84	16.84	1.24	0.04	2.60	78.4
			S.D.	13	0.55	9.19	0.74	0.13	1.55	9.5
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	81	1.12	23.28	0.88	0.04	3.88	70.8
			S.D.	21	0.70	8.13	0.75	0.13	1.36	9.0
F1	Control	10	Mean	111	0.80	12.72	0.60	0.00	2.32	83.6
			S.D.	40	0.57	8.21	0.66	0.00	0.49	9.4
	HBCD 150 ppm	10	Mean	108	1.12	18.88	0.60	0.00	3.24	76.2
			S.D.	25	0.49	9.19	0.47	0.00	1.56	9.6
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	88	0.80	12.88	1.00	0.00	1.72	83.6
			S.D.	26	0.50	7.46	0.66	0.00	1.61	8.3
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	92	1.24	22.44	0.64	0.00	2.68	73.0
			S.D.	26	0.87	11.17	0.39	0.00	1.25	11.6

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 22: Blood chemical findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	Globulin g/dL
F0	Control	10	Mean	5.98	2.30	3.68
			S.D.	0.22	0.12	0.21
	HBCD 150 ppm	10	Mean	6.05	2.33	3.72
			S.D.	0.30	0.09	0.25
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	6.30 **	2.28	4.02 **
			S.D.	0.19	0.10	0.13
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	6.40 **	2.39	4.01 **
			S.D.	0.17	0.07	0.19
F1	Control	10	Mean	5.95	2.25	3.70
			S.D.	0.08	0.10	0.12
	HBCD 150 ppm	10	Mean	5.87	2.22	3.65
			S.D.	0.29	0.14	0.25
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	6.04	2.23	3.81
			S.D.	0.27	0.13	0.20
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	6.27 **	2.29	3.98 **
			S.D.	0.26	0.14	0.21

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 23 Blood chemical findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	Globulin g/dL
F0	Control	10	Mean	5.85	2.47	3.38
			S.D.	0.39	0.18	0.28
	HBCD 150 ppm	10	Mean	6.33 *	2.63	3.70 *
			S.D.	0.26	0.14	0.19
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	6.19	2.59	3.60
			S.D.	0.43	0.22	0.29
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	6.54 **	2.60	3.94 **
			S.D.	0.48	0.18	0.33
F1	Control	10	Mean	6.05	2.47	3.58
			S.D.	0.25	0.14	0.19
	HBCD 150 ppm	10	Mean	6.25	2.52	3.73
			S.D.	0.37	0.19	0.23
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	5.97	2.48	3.49
			S.D.	0.51	0.15	0.37
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	6.36	2.53	3.83
			S.D.	0.32	0.13	0.28

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 24 Serum hormone levels in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals		Testosterone (ng/mL)	DHT (pg/mL)	LH ^a (ng/mL)	FSH (ng/mL)	T3 (ng/dL)	T4 (μ g/dL)	TSH (ng/mL)
F0	Control	8	Mean	0.76	70.7	0.81 (1)	8.90	143.6	4.04	16.15
			S.D.	0.48	20.8	-	1.25	29.0	1.42	3.78
	HBCD 150 ppm	8	Mean	1.18	68.8	- (0)	8.69	138.2	3.98	16.18
			S.D.	0.63	27.0	-	3.32	21.6	0.89	8.61
F1	HBCD 1500 ppm	8	Mean	0.90	48.7	- (0)	7.52 ** 0.37	121.6	2.97	19.14
			S.D.	0.55	13.8	-	15.6	0.76	6.02	
	HBCD 15000 ppm	8	Mean	1.02	54.8	0.87 (1)	7.99	126.9	2.49 **	23.26
			S.D.	0.50	14.6	-	1.03	16.3	0.59	10.90
F1	Control	8	Mean	0.79	59.1	1.56	11.14	122.1	3.54	11.93
			S.D.	0.42	19.9	0.50	1.80	9.9	0.29	4.62
	HBCD 150 ppm	8	Mean	0.55	75.8	1.35 (7)	9.68	123.0	3.44	11.50
			S.D.	0.17	25.7	0.36	1.36	13.7	0.86	2.94
F1	HBCD 1500 ppm	8	Mean	0.76	96.6 *	1.28 (7)	9.76	123.6	3.32	15.78
			S.D.	0.37	34.4	0.33	1.07	22.6	0.98	6.48
	HBCD 15000 ppm	8	Mean	0.71	83.3	1.24	10.62	122.3	3.18	15.54
			S.D.	0.18	21.6	0.16	1.15	20.4	0.48	5.76

a: Values in parentheses are the number of data available; the actual measurement of LH was below the lower limit of quantification (<0.80 ng/mL) in 7, 8, 8 and 7 animals in the control, 150, 1500 and 15000 ppm groups, respectively, in the F0 generation and 1 animal each in the 150 and 1500 ppm groups in the F1 generation.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

ss: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 25 Serum hormone levels in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Generation	Group	Number of animals		Estradiol (pg/mL)	Progesterone (ng/mL)	LH ^a (ng/mL)	FSH (ng/mL)	T3 (ng/dL)	T4 (μg/dL)	TSH (ng/mL)
F0	Control	8	Mean	56.2	8.45	0.98 (2)	4.17	133.1	2.84	10.68
			S.D.	13.3	2.56	0.06	0.51	15.9	0.61	1.35
	HBCD 150 ppm	8	Mean	65.8	8.22 (0)	-	4.84	140.9	3.14	14.83 **
			S.D.	10.2	7.43	-	0.63	16.3	0.48	2.47
F1	HBCD 1500 ppm	8	Mean	57.8	7.51 (0)	-	4.88	146.5	3.00	15.37 **
			S.D.	21.1	3.62	-	1.05	29.5	0.77	2.17
	HBCD 15000 ppm	8	Mean	59.0	6.06 (1)	1.11	5.86 **	134.7	1.96 *	21.59 **
			S.D.	23.6	2.91	-	1.11	25.6	0.55	8.87
F1	Control	8	Mean	66.5	7.04 (7)	1.38	5.89	146.7	3.59	10.35
			S.D.	14.2	3.31	0.22	1.60	17.5	1.08	2.04
	HBCD 150 ppm	8	Mean	75.3	7.10 (7)	1.43	6.07	143.3	3.56	15.36
			S.D.	24.7	3.63	0.30	0.60	18.1	0.53	4.18
F1	HBCD 1500 ppm	8	Mean	57.6	6.91	1.22	6.33	132.1	3.39	18.09 **
			S.D.	32.4	3.77	0.27	0.82	26.2	1.21	5.23
	HBCD 15000 ppm	8	Mean	59.0	9.19	1.17	6.52	130.4	2.58	17.28 *
			S.D.	9.1	5.30	0.16	0.95	17.8	0.37	5.58

a: Values in parentheses are the number of data available; the actual measurement of LH was below the lower limit of quantification (<0.80 ng/mL) in 6, 8, 8 and 7 animals in the control, 150, 1500 and 15000 ppm groups, respectively, in the F0 generation and 1 animal each in the control and 150 ppm groups in the F1 generation.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 26 Autopsy findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control				HBCD (ppm)											
		150				1500				15000							
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F0	Number of animals examined	24	0	0	24	22	2	0	24	20	4	0	24	18	5	1	24
	Number of animals with abnormal findings	2	-	-	2	2	1	-	3	4	1	-	5	3	1 ^b	1	5
	Findings ^a																
	Harderian gland: Yellowish green mass	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	1	0	0	1
	Incisor: Malocclusion/fracture	0	-	-	0	1	0	-	1	0	1	-	1	1	0	0	1
	Maxilla: Deformity/fracture	0	-	-	0	0	0	-	0	0	1	-	1	0	1 ^b	0	1
	Hard palate: Hemorrhage	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1 ^b	0	1
	Nasal skin: Edema, subcutis	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1 ^b	0	1
	Cervical adipose tissue: Edematous	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Cerebrum: Dilatation, ventricle	0	-	-	0	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	0	0
	Pituitary gland: Cyst	1	-	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	Liver: Hypertrophy	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Dark red discoloration	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Yellowish white patch	0	-	-	0	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	0	0
	Thoracic cavity: Hydrothorax	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Abdominal cavity: Ascites	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Stomach: Dark red contents	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1 ^b	0	1
	Ileum: Diverticulum	0	-	-	0	0	1	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0	-	-	0	1	0	-	1	2	0	-	2	1	0	0	1
	Fine white granule, renal pelvis	0	-	-	0	1	0	-	1	0	0	-	0	1	0	0	1
	Testis: Small size	1	-	-	1	0	1	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0
	Epididymis: Small size	0	-	-	0	0	1	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0
	Hypoplasia	1	-	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	Seminal vesicle: Small size	1	-	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0

(to be continued)

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that unsuccessfully mated or did not impregnate a female; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Euthanized in treatment week 13 because of fracture of the nasal bone due to an accident in the cage.

-: Not applicable.

Table 26 (continued) Autopsy findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control				HBCD (ppm)											
		150				1500				15000							
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F1	Number of animals examined	23	1	0	24	23	1	0	24	19	3	2	24	21	3	0	24
	Number of animals with abnormal findings	4	1	-	5	2	0	-	2	8	2	2	12	12	3	-	15 **
	Findings ^a																
	Eyeball: Opacity	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	1	0	-	1
	Incisor: Malocclusion	0	0	-	0	2	0	-	2	2	0	1	3	0	0	-	0
	Nasal bone: Deformity	0	0	-	0	2	0	-	2	1	0	1	2	0	0	-	0
	Spleen: Atrophy	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1	0	0	-	0
	Liver: Hypertrophy	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1	0	0	-	0
	Yellowish white patch	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1	-	1
	Digestive tract: Retention, gas	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1	0	0	-	0
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	2	1	-	3	0	0	-	0	5	2	0	7	10	1	-	11 *
	Fine white granule, renal pelvis	2	1	-	3	0	0	-	0	2	0	0	2	6	2	-	8
	Rough surface	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	1	0	-	1
	Testis: Atrophy	1	0	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Epididymis: Atrophy	1	0	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that did not impregnate a female; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Fisher's exact probability test.

Table 27 Autopsy findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control					HBCD (ppm)									
		A	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T
F0	Number of animals examined	24	0	0	0	24	21	1	2	0	24	20	0	4	0	24
	Number of animals with abnormal findings	1	-	-	-	1	0	1	0	-	1	0	-	2	-	2
	Findings ^a															
	Incisor: Malocclusion	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	1	-	1
	Pituitary gland: Hypertrophy	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	1	-	1
	Cyst	1	-	-	-	1	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Thoracic cavity: White mass	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Hydrothorax	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Thymus: Atrophy	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Lung: Dark red discoloration	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Spleen: Swelling	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Lymph node: Swelling (submandibular, axillary, pancreaticosplenic, mesenteric, renal, lumbar and inguinal lymph nodes)	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Ovary: Dark red cyst	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0
	Uterine horn: Yellowish white mass	0	-	-	-	0	0	1	0	-	1	0	-	0	-	0
	Dark red mass	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	0	-	0	-	0

(to be continued)

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that did not produce viable pups or weanlings; C, animals that unsuccessfully mated or were not pregnant; D, animals that were euthanized or died during the study; T, total (A+B+C+D).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

-: Not applicable.

Table 27 (continued) Autopsy findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	HBCD (ppm)															
		Control				150				1500				15000			
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F1	Number of animals examined	22	1	1	24	22	1	1	24	20	1	3	24	13	8	3	24
	Number of animals with abnormal findings	2	0	0	2	2	0	0	2	4	0	0	4	0	0	3	3
	Findings ^a																
	Incisor: Malocclusion	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	Nasal bone: Deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	Thyroid: Aplasia (unilateral)	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	Glandular stomach: Black patch, mucosa	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Liver: Hepatodiaphragmatic nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	Deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	Fine white granule, renal pelvis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Uterus: Dilatation, lumen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Retention, yellowish white fluid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Vagina: Dilatation, lumen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Retention, yellowish white fluid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that did not produce viable pups or weanlings; C, animals that were not pregnant; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

Table 28 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Body weight		Pituitary gland		Thyroid ^a		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen			
			g	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
F0	Control	24	Mean	566.0	2.18	0.386	13.2	2.33	24.2	4.28	323	57.4	18.31	3.23	3.51	0.619	848	150
			S.D.	36.5	0.09	0.022	1.6	0.20	3.8	0.71	88	16.7	2.24	0.26	0.36	0.044	136	19
	HBCD 150 ppm	24	Mean	584.2	2.17	0.374	13.4	2.30	24.3	4.17	305	52.3	19.50	3.33	3.55	0.610	828	142
			S.D.	44.3	0.08	0.026	1.6	0.26	4.5	0.77	82	14.0	2.29	0.24	0.27	0.046	109	21
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	597.7 *	2.18	0.369 ^s	13.2	2.22	24.3	4.09	299	50.3	20.49 *	3.41 *	3.58	0.601	855	143
			S.D.	55.7	0.08	0.041	1.5	0.25	4.2	0.73	64	10.6	3.24	0.31	0.43	0.068	160	25
	HBCD 15000 ppm	22	Mean	572.5	2.15	0.378	12.6	2.20	29.6 **	5.17 **	315	54.8	23.27 **	4.06 **	3.65	0.640	843	148
			S.D.	43.6	0.08	0.027	1.2	0.15	5.9	1.00	71	10.6	2.34	0.22	0.27	0.059	248	46
F1	Control	24	Mean	605.6	2.19	0.363	13.1	2.16	24.3	4.03	344	56.7	19.83	3.27	3.74	0.618	885	146
			S.D.	41.9	0.08	0.028	1.5	0.22	4.9	0.79	72	10.8	2.06	0.18	0.34	0.037	168	26
	HBCD 150 ppm	24	Mean	576.7	2.22	0.388 *	13.6	2.37 **	24.2	4.22	305	52.8	19.36	3.34	3.59	0.625	840	146
			S.D.	59.0	0.08	0.036	1.6	0.23	3.0	0.63	92	14.3	3.13	0.26	0.36	0.052	147	22
	HBCD 1500 ppm	22	Mean	613.3	2.18	0.358	13.2	2.17	25.4	4.15	368	59.8	20.73	3.37	3.77	0.619	878	143
			S.D.	59.2	0.09	0.034	1.4	0.22	4.7	0.72	100	14.4	3.01	0.25	0.33	0.074	163	22
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	584.4	2.11 **	0.363	13.3	2.28	29.0 ^{ss}	4.96 **	341	58.3	22.61 **	3.86 **	3.77	0.645	851	146
			S.D.	54.9	0.07	0.032	1.2	0.23	5.6	0.87	76	11.1	3.04	0.28	0.58	0.080	113	17

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 28 (continued) Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Adrenal ^a				Testis ^a				Epididymis ^a				Seminal vesicle		Prostate	
			mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
F0	Control	24	Mean	53.4	9.4	3.34	0.592	1300	230	2.39	0.423	734	130					
			S.D.	9.6	1.4	0.32	0.065	172	33	0.29	0.056	109	21					
	HBCD 150 ppm	24	Mean	55.1	9.5	3.38	0.582	1268	218	2.30	0.394	722	124					
			S.D.	7.9	1.4	0.64	0.116	194	35	0.35	0.051	165	28					
	HBCD 1500 ppm	24	Mean	54.8	9.2	3.47	0.585	1299	219	2.20	0.369 **	755	126					
			S.D.	9.2	1.7	0.25	0.066	89	22	0.29	0.044	173	25					
	HBCD 15000 ppm	22	Mean	54.6	9.6	3.29	0.579	1272	224	2.20	0.385 *	735	129					
			S.D.	6.9	1.3	0.36	0.082	115	30	0.28	0.052	144	25					
F1	Control	24	Mean	59.7	9.9	3.63	0.602	1346	223	2.36	0.391	834	137					
			S.D.	11.0	1.6	0.33	0.069	107	24	0.26	0.051	195	28					
	HBCD 150 ppm	24	Mean	63.1	10.9	3.52	0.614	1328	232	2.28	0.398	779	135					
			S.D.	15.8	2.3	0.27	0.049	104	24	0.22	0.050	217	34					
	HBCD 1500 ppm	22	Mean	60.3	9.9	3.51	0.576	1282	210	2.33	0.382	803	131					
			S.D.	10.7	1.8	0.35	0.062	109	19	0.29	0.051	175	30					
	HBCD 15000 ppm	24	Mean	59.4	10.2	3.45	0.593	1357	234	2.38	0.409	789	135					
			S.D.	6.7	1.1	0.36	0.065	104	23	0.22	0.045	159	22					

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 29 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Body weight		Pituitary gland		Thyroid ^a		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen			
			g	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
F0	Control	24	Mean	310.5	2.04	0.658	15.6	5.04	19.7	6.38	232	75.2	14.52	4.69	2.44	0.787	588	189
			S.D.	18.2	0.06	0.043	2.5	0.79	2.3	0.89	38	13.2	1.51	0.52	0.24	0.056	75	19
	HBCD 150 ppm	21	Mean	309.3	2.04	0.664	16.1	5.21	18.5	5.99	238	77.3	14.66	4.76	2.34	0.759	577	187
			S.D.	22.7	0.07	0.045	2.2	0.65	4.2	1.27	63	20.9	1.68	0.65	0.18	0.062	83	24
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	304.8	2.04	0.673	16.3	5.37	19.6	6.47	252	82.6	14.82	4.88	2.36	0.777	570	188
			S.D.	25.8	0.07	0.051	1.8	0.58	3.6	1.32	73	21.3	1.50	0.48	0.21	0.056	89	28
	HBCD 15000 ppm	17	Mean	313.4	2.00	0.643	15.3	4.90	22.5 ^b	7.20	200	64.4	19.01 **	6.07 **	2.39	0.764	584	187
			S.D.	24.2	0.07	0.052	1.8	0.46	4.1	1.30	64	21.1	2.16	0.47	0.20	0.045	72	22
F1	Control	22	Mean	322.9	2.07	0.645	14.7	4.56	19.3	6.01	250	77.4	13.49	4.18	2.36	0.732	632	195
			S.D.	25.9	0.09	0.045	1.5	0.43	3.3	1.01	62	17.4	1.59	0.42	0.23	0.054	124	33
	HBCD 150 ppm	22	Mean	327.0	2.06	0.634	15.8	4.83	19.8	6.08	233	71.6	14.30	4.39	2.31	0.710	595	183
			S.D.	24.8	0.07	0.053	2.7	0.81	3.5	1.05	62	19.9	1.29	0.44	0.19	0.068	68	24
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	328.6	2.06	0.630	15.5	4.72	21.5	6.54	276	83.8	14.35	4.38	2.39	0.729	624	190
			S.D.	20.2	0.08	0.045	1.8	0.59	4.6	1.36	80	21.8	1.41	0.47	0.18	0.070	93	27
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	307.8	1.97 **	0.646	14.3	4.62	23.9 **	7.76 **	259	83.9	15.58 **	5.05 **	2.23	0.726	578	188
			S.D.	30.5	0.06	0.056	3.0	0.68	4.5	1.36	76	22.2	2.38	0.50	0.26	0.051	70	16

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^b: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 29 (continued) Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Adrenal ^a		Ovary ^a		Uterus		
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
F0	Control	24	Mean	65.7	21.2	101.9	32.8	959	309
			S.D.	8.0	2.7	14.9	4.3	154	46
	HBCD 150 ppm	21	Mean	66.9	21.8	103.1	33.4	960	313
			S.D.	10.0	3.8	13.2	4.3	151	62
F1	HBCD 1500 ppm	20	Mean	69.1	22.7	106.3	35.0	978	323
			S.D.	9.0	2.5	13.2	4.4	151	57
	HBCD 15000 ppm	17	Mean	72.5 *	23.2	111.4	35.7	920	296
			S.D.	8.4	3.0	16.6	5.6	179	66
F1	Control	22	Mean	70.8	22.0	102.4	31.8	966	299
			S.D.	10.4	3.1	12.9	4.2	216	64
	HBCD 150 ppm	22	Mean	73.9	22.6	106.4	32.6	913	282
			S.D.	10.5	3.1	13.2	3.9	188	65
F1	HBCD 1500 ppm	20	Mean	74.8	22.8	108.6	33.1	955	291
			S.D.	9.6	2.8	18.0	5.3	204	64
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	71.7	23.3	104.9	34.1	949	313
			S.D.	13.4	3.5	16.9	4.2	156	69

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 30 Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	HBCD (ppm)															
		Control				150				1500				15000			
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F0	Number of animals examined	24	0	0	24	22	2	0	24	20	4	0	24	18	5 ^d	1	24 ^e
Findings in organs/tissues examined^{a,b,c}																	
	Liver: Microgranuloma	11	-	-	11	-	0	-	0	0	1	-	1	11	4	0	15
	Congestion	0	-	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	Fatty change, periportal	1	-	-	1	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	Focal necrosis, granulation and mineralization	0	-	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1	0	0	0	0
	Thyroid: Small size, follicle	0	-	-	0	0	0	-	0	6	0	-	6 *	15	5 ^d	-	20 **
	Hypertrophy of follicular cell	0	-	-	0	0	0	-	0	3	0	-	3	1	0	-	1
	Bone marrow: Hyperplasia, myeloid	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	0	1
	Testis: Atrophy of seminiferous tubule	1	-	-	1	-	1	-	1	-	0	-	0	0	0	0	0
	Hyperplasia of interstitial cell	0	-	-	0	-	1	-	1	-	0	-	0	0	0	0	0
	Necrosis and retention in spermatid	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	0	1
	Decrease in spermatid	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	2	0	0	2
	Multinucleated giant cell formation	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	0	1
	Edema in interstitium	1	-	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	0	1
	Epididymis: Decrease in spermatozoa	0	-	-	0	-	1	-	1	-	0	-	0	0	0	0	0
	Cell debris in lumen	0	-	-	0	-	1	-	1	-	0	-	0	1	0	0	1
	Hypoplasia	1	-	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0
	Prostate: Cellular infiltration of inflammatory cell	14	-	-	14	-	1	-	1	-	2	-	2	5	2	1	8
	Pituitary gland: Cyst on pars nervosa	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0
Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed^a																	
	Number of animals examined	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	3	2	0	1	3
	Cerebrum: Dilatation of ventricle	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
	Harderian gland: Purulent inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	Kidney: Dilatation of renal pelvis	-	-	-	-	1	-	-	1	2	-	-	2	1	-	-	1
	Calculus in renal pelvis and hyperplasia of renal pelvic mucosa	-	-	-	-	0	-	-	0	0	-	-	0	1	-	-	1
	Mineralization in papilla	-	-	-	-	1	-	-	1	0	-	-	0	0	-	-	0
	Pyelitis	-	-	-	-	0	-	-	0	1	-	-	1	0	-	-	0
	Cervical adipose tissue: Cellular infiltration of inflammatory cell and edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1		

(to be continued)

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that unsuccessfully mated or did not impregnate a female; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Statistical analyses were made between the control and 15000 ppm groups, except for the thyroid between the control and all treated groups, based on the total number of animals examined.

c: Organs/tissues examined were the liver, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, testis, epididymis, seminal vesicles, coagulating glands, prostate, mammary gland and pituitary gland.

d: Including the animal that was euthanized in treatment week 13 because of fracture of the nasal bone due to an accident in the cage.

e: The number of animals examined on the thyroids was 23 due to autolysis.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Fisher's exact probability test.

Table 30 (continued) Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	HBCD (ppm)																													
		Control				150				1500				15000																	
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T														
F1	Number of animals examined	23	1	0	24	23	1	0	24	19	3	2	24 ^d	21	3	0	24														
Findings in organs/tissues examined^{a,b,c}																															
Liver: Microgranuloma														14	1	-	15	-	0	-	0	-	3	1	4	12	1	-	13		
Congestion														0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	1	0	0	-	0		
Focal fibrosis														0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0	1	-	1	
Thyroid: Small size, follicle														0	0	-	0	0	0	-	0	2	0	-	2	10	1	-	11 **		
Spleen: Atrophy of white pulp														0	0	-	0	-	0	-	0	1	1	0	0	-	0	0	-	0	
Testis: Atrophy of seminiferous tubule, spermatic granuloma and edema in interstitium														1	0	-	1	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0	0	-	0	
Epididymis: Decrease in spermatozoa and cell debris in lumen														1	0	-	1	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0	0	-	0	
Prostate: Cellular infiltration of inflammatory cell														12	1	-	13	-	1	-	1	-	3	-	3	9	2	-	11		
Pituitary gland: Tubular structure, pars intermedia														0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	-	1		
Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed^d																															
Number of animals examined														4	1	0	5	0	0	0	0	6	2	0	8	12	2	0	14		
Eyeball: Deposit of hemosiderin and fibrosis in cornea														-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1			
Adhesion between cornea and iris, and mineralization in lens														-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1			
Kidney: Dilatation of renal pelvis														2	1	-	3	-	-	-	-	5	2	-	7	10	1	-	11		
Mineralization in renal pelvic mucosa/cortex/cortico-medullary junction														0	0	-	0	-	-	-	-	1	0	-	1	2	1	-	3		
Hyperplasia of renal pelvic mucosa														1	0	-	1	-	-	-	-	2	0	-	2	1	0	-	1		
Dilatation of tubule														0	0	-	0	-	-	-	-	2	0	-	2	1	0	-	1		
Regeneration of tubular epithelium														1	0	-	1	-	-	-	-	2	1	-	3	3	1	-	4		
Cellular infiltration of inflammatory cell in renal pelvic mucosa/cortex														0	1	-	1	-	-	-	-	0	1	-	1	1	0	-	1		
Hyaline droplet in proximal tubular epithelium														3	1	-	4	-	-	-	-	3	2	-	5	11	2	-	13		
Eosinophilic body in proximal tubular epithelium														0	0	-	0	-	-	-	-	3	1	-	4	9	2	-	11		
Fibrosis														0	0	-	0	-	-	-	-	0	0	-	0	1	0	-	1		
Cast, hyaline														0	0	-	0	-	-	-	-	0	1	-	1	1	0	-	1		
Cyst														0	0	-	0	-	-	-	-	0	1	-	1	0	0	-	0		

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that did not impregnate a female; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Statistical analyses were made between the control and 15000 ppm groups, except for the thyroid between the control and all treated groups, based on the total number of animals examined.

c: Organs/tissues examined were the liver, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, testis, epididymis, seminal vesicles, coagulating glands, prostate, mammary gland and pituitary gland.

d: The number of animals examined on the thyroids was 22 due to autolysis.

-: Not applicable.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Fisher's exact probability test.

Table 31 Histopathological findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control					HBCD (ppm)														
							150					1500					15000				
		A	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T
F0	Number of animals examined	24	0	0	0	24	21	1	2	0	24	20	0	4	0	24	17	1	4	2	24 ^d
Findings in organs/tissues examined ^{a,b,c}																					
Liver: Microgranuloma																					
Liver: Focal necrosis																					
Thymus: Infiltration of thymic lymphoma																					
Thymus: Atrophy of cortex																					
Thymus: Thymic lymphoma																					
Thyroid: Small size, follicle																					
Thyroid: Hypertrophy of follicular cell																					
Thyroid: Infiltration of thymic lymphoma																					
Spleen: Infiltration of thymic lymphoma																					
Adrenal: Cystic degeneration																					
Adrenal: Infiltration of thymic lymphoma																					
Bone marrow: Infiltration of thymic lymphoma																					
Mesenteric lymph node: Infiltration of thymic lymphoma																					
Peyer's patch: Infiltration of thymic lymphoma																					
Ovary: Atrophy																					
Ovary: Follicular cyst																					
Ovary: Parovarian cyst																					
Ovary: Infiltration of thymic lymphoma																					
Uterine horn: Cyst																					
Uterine horn: Focal necrosis of endometrium																					
Uterine cervix: Infiltration of thymic lymphoma																					
Mammary gland: Dilatation of duct																					
Mammary gland: Infiltration of thymic lymphoma																					
Pituitary gland: Cyst on pars intermedia																					
Pituitary gland: Infiltration of thymic lymphoma																					
Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed ^a																					
Number of animals examined		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Lung: Congestion, thrombosis and edema		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Infiltration of thymic lymphoma		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Lymph node: Infiltration of thymic lymphoma (submandibular, axillary, pancreaticosplenic, renal, lumbar and inguinal lymph nodes)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

(to be continued)

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that did not produce viable pups or weanlings; C, animals that unsuccessfully mated or were not pregnant; D, animals that were euthanized or died during the study; T, total (A+B+C+D).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Statistical analyses were made between the control and 15000 ppm groups, except for the thyroid between the control and all treated groups, based on the total number of animals examined.

c: Organs/tissues examined were the liver, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, ovaries, uterus, vagina, mammary gland and pituitary gland.

d: The number of animals examined on the thyroids was 23 due to autolysis.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Fisher's exact probability test.

Table 31 (continued) Histopathological findings in F0 and F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control				HBCD (ppm)											
		150				1500				15000							
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F1	Number of animals examined	22	1	1	24	22	1	1	24	20	1	3	24	13	8	3	24
Findings in organs/tissues examined^{a,b,c}																	
Liver: Microgranuloma																	
Thyroid: Small size, follicle																	
Uterine horn: Cellular infiltration of inflammatory cell																	
Vagina: Cellular infiltration of inflammatory cell																	
Mammary gland: Cellular infiltration of inflammatory cell																	
Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed^a																	
Number of animals examined																	
Glandular stomach: Erosion																	
Kidney: Dilatation of renal pelvis																	
Calculus in renal pelvis																	
Dilatation of tubule, fibrosis and cellular infiltration of inflammatory cell in cortex																	

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that did not produce viable pups or weanlings; C, animals that were not pregnant; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Statistical analyses were made between the control and 15000 ppm groups, except for the thyroid between the control and all treated groups, based on the total number of animals examined.

c: Organs/tissues examined were the liver, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, ovaries, uterus, vagina, mammary gland and pituitary gland.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Fisher's exact probability test.

Table 32 Number of primordial follicles in F1 parental female rats treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Number of primordial follicles ^a	
F1	Control	10	Mean	316.3
			S.D.	119.5
	HBCD 150 ppm	10	Mean	294.2
			S.D.	66.3
	HBCD 1500 ppm	10	Mean	197.9 *
			S.D.	76.9
	HBCD 15000 ppm	10	Mean	203.4 *
			S.D.	79.5

a: Counted based on a 5% nonrandom sample (every twentieth serial section) from right ovary of each animal.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 33 General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal day 0				
		Control	HBCD (ppm)	150	1500	15000
F1	Number of litters examined	24		21	20	18
	Number of pups examined	164		132	113	139
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)		3 (2.38)	2 (2.92)	1 (1.11)
	Findings ^a					
	Rudimentary tail	0 (0.00)		1 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Found dead	0 (0.00)		2 (1.79)	2 (2.92)	1 (1.11)
F2	Number of litters examined	23		22	20	21
	Number of pups examined	159		157	139 ^b	134
	Number of pups with abnormal findings	2 (1.48)		1 (0.57)	6 (4.11)	4 (2.75)
	Findings ^a					
	Found dead	2 (1.48)		1 (0.57)	6 (4.11)	4 (2.75)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

b: Including one animal that was not distinguished its sex because of maternal cannibalism.

Table 33 (continued-1) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 1-4			
		HBCD (ppm)			
		Control	150	1500	15000
F1	Number of litters examined	24	21	20	18
	Number of pups examined	164	130	111	138
	Number of pups with abnormal findings	11 (5.34)	3 (2.15)	1 (0.56)	6 (3.33)
	Findings ^a				
	Rudimentary tail	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Found dead/lost	11 (5.34)	2 (1.47)	1 (0.56)	6 (3.33)
F2	Number of litters examined	23	22	20	21
	Number of pups examined	157	156	133	130
	Number of pups with abnormal findings	19 (11.83)	13 (8.54)	14 (11.42)	36 (29.16)
	Findings ^a				
	Found dead/lost	19 (11.83)	13 (8.54)	14 (11.42)	36 (29.16)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 33 (continued-2) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 5-21			
		HBCD (ppm)			
		Control	150	1500	15000
F1	Number of litters examined	24	21	20	18
	Number of pups examined	99	81	76	80
	Number of pups with abnormal findings	9 (9.38)	0 (0.00)*	2 (2.50)	5 (5.56)
	Findings ^a				
	Moribund condition	4 (4.17)	0 (0.00)	2 (2.50)	0 (0.00)
	Found dead/lost	9 (9.38)	0 (0.00)*	2 (2.50)	5 (5.56)
F2	Number of litters examined	22	22	20	19
	Number of pups examined	82	88	77	70
	Number of pups with abnormal findings	11 (12.27)	9 (10.00)	25 (35.50)*	33 (49.91)**
	Findings ^a				
	Enlargement of eyeball	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)
	Found dead/lost	11 (12.27)	9 (10.00)	25 (35.50)*	32 (48.60)**

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated.

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 33 (continued-3) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 22-26			
		Control	HBCD (ppm)		
F1	Number of litters examined	23	21	20	17
	Number of weanlings examined	90	80	70	72
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	22	22	18	13
	Number of weanlings examined	71	79	52	38
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.39)	2 (4.49)
	Findings ^a				
	Enlargement of eyeball	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.39)	1 (2.56)
	Opacity of eyeball	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)

Values in parentheses represent the means of incidences of weanlings with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of weanlings that showed abnormal findings.

Table 34 General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal day 0			
		Control	150	1500	15000
F1	Number of litters examined	23	21	20	18
	Number of pups examined	149	148	152	104
	Number of pups with abnormal findings	1 (0.87)	5 (3.07)	1 (0.71)	2 (1.73)
	Findings ^a				
	Kinked tail	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.62)
	Found dead	1 (0.87)	5 (3.07)	1 (0.71)	1 (1.11)
F2	Number of litters examined	23	23	20	21
	Number of pups examined	145	162	129	142
	Number of pups with abnormal findings	1 (1.09)	6 (3.97)	6 (3.33)	3 (1.87)
	Findings ^a				
	Black discoloration of tail	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.60)
	Found dead	1 (1.09)	6 (3.97)	6 (3.33)	2 (1.28)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 34 (continued-1) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 1-4			
		HBCD (ppm)			
		Control	150	1500	15000
F1	Number of litters examined	23	21	20	18
	Number of pups examined	148	143	151	103
	Number of pups with abnormal findings	5 (3.80)	2 (1.16)	3 (1.93)	5 (6.17)
	Findings ^a				
	Kinked tail	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.62)
	Found dead/lost	5 (3.80)	2 (1.16)	3 (1.93)	4 (5.56)
F2	Number of litters examined	23	23	20	21
	Number of pups examined	144	156	123	140
	Number of pups with abnormal findings	26 (15.20)	16 (13.45)	9 (6.87)	47 (32.12)
	Findings ^a				
	Black discoloration of tail	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.60)
	Found dead/lost	26 (15.20)	16 (13.45)	9 (6.87)	47 (32.12)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated.

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

7
107

Table 34 (continued-2) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 5-21			
		Control	HBCD (ppm)	150	1500
F1	Number of litters examined	23	21	20	18
	Number of pups examined	92	87	81	62
	Number of pups with abnormal findings	4 (4.35)	1 (0.79)	1 (1.25)	4 (6.94)
	Findings ^a				
	Moribund condition	1 (1.09)	1 (0.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Found dead/lost	4 (4.35)	1 (0.79)	1 (1.25)	4 (6.94)
F2	Number of litters examined	22	22	20	20
	Number of pups examined	84	87	83	66
	Number of pups with abnormal findings	15 (17.05)	9 (11.14)	21 (25.35)	30 (48.33)*
	Findings ^a				
	Found dead/lost	15 (17.05)	9 (11.14)	21 (25.35)	30 (48.33)*

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 34 (continued-3) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Postnatal days 22-26			
		Control	HBCD (ppm)	150	1500
F1	Number of litters examined	23	21	20	17
	Number of weanlings examined	88	85	73	55
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	21	22	20	13
	Number of weanlings examined	69	78	62	36
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of weanlings with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

79
60

Table 35 Body weights of F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of litters	Male					Female				
			Body weight (g) on postnatal day					Body weight (g) on postnatal day				
			0	4	7	14	21	0	4	7	14	21
F1	Control	24	Mean	6.8	10.2	16.4	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	0.5	1.7	3.1	4.8	7.1	0.5	1.4	2.8	5.3
	HBCD 150 ppm	21	Mean	6.9	10.7	17.5	36.3	62.3	6.6	10.3	17.0	35.5
			S.D.	0.6	1.8	2.4	3.6	6.5	0.7	1.8	2.5	6.4
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	7.2	10.8	16.9	36.1	61.9	6.8 *	10.4	16.9	35.7
			S.D.	0.7	1.6	2.2	3.9	6.5	0.6	1.5	2.3	5.9
	HBCD 15000 ppm	18	Mean	6.8	9.5	15.6	33.5	55.4 *	6.5	9.2	15.1	32.6
			S.D.	0.6	1.8	2.0	2.6	4.0	0.7	1.6	1.6	4.7
F2	Control	23	Mean	6.8	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(21)	(21)	(21)
			S.D.	0.8	2.3	3.9	8.0	12.6	0.8	2.3	3.5	6.5
	HBCD 150 ppm	23	Mean	6.7	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	0.7	1.3	2.8	5.0	6.7	0.6	1.3	2.8	5.1
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	7.1	9.0	14.3	31.0	54.1	6.7	8.8	13.5	29.3
			S.D.	0.6	1.8	3.6	7.2	10.1	0.6	1.8	3.9	10.8
	HBCD 15000 ppm	21	Mean	6.6	(19)	(17)	(14)	(13)	(20)	(17)	(13)	(13)
			S.D.	0.6	1.3	2.9	6.6	8.3	0.6	1.3	2.6	8.4

Values in parentheses are the number of litters examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

ss: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 36 Anogenital distance of F1 and F2 rat pups on postnatal day 4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of litters	Male		Female	
			AGD (mm)	AGD/(BW) ^{1/3}	AGD (mm)	AGD/(BW) ^{1/3}
F1	Control	24	Mean	5.37	2.49	(23)
			S.D.	0.41	0.11	1.22
	HBCD 150 ppm	21	Mean	5.44	2.48	2.67
			S.D.	0.36	0.10	1.23
F1	HBCD 1500 ppm	20	Mean	5.38	2.44	2.62
			S.D.	0.32	0.12	1.20
	HBCD 15000 ppm	18	Mean	5.20	2.46	2.57
			S.D.	0.51	0.14	1.23
F2	Control	22	Mean	5.12	2.46	2.69
			S.D.	0.54	0.12	1.30
	HBCD 150 ppm	22	Mean	5.12	2.44	2.71
			S.D.	0.41	0.13	1.33
F2	HBCD 1500 ppm	20	Mean	5.04	2.43	2.71
			S.D.	0.42	0.08	1.32
	HBCD 15000 ppm	20	Mean	(19)	(19)	2.54
			S.D.	4.84	2.42	1.32

Values in parentheses are the number of litters examined.

AGD: Anogenital distance.

BW: Body weight.

Table 37 Physical development in F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of litters	Male			Female		
			Pinna detachment (%)	Incisor eruption (%)	Eye opening (%)	Pinna detachment (%)	Incisor eruption (%)	Eye opening (%)
F1	Control	24	Mean	86.0	(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	26.5	91.6 17.6	48.2 41.5	85.8 29.5	49.3 11.4
	HBGD 150 ppm	21	Mean	92.5	96.4	56.7	94.7	66.7
			S.D.	16.5	12.0	37.9	14.7	41.3
F1	HBCD 1500 ppm	20	Mean	93.6	92.1	77.1 *	97.3	92.5
			S.D.	15.7	17.0	36.3	7.5	82.9 ** 20.0
	HBCD 15000 ppm	18	Mean	81.3	(17) 89.7	(17) 45.8	86.4	(17) 92.2
			S.D.	27.9	19.9	34.6	23.8	54.9 15.4
F2	Control	23	Mean	(22) 79.9	(22) 86.4	(22) 72.7	(21) 73.6	(21) 85.7
			S.D.	36.4	25.3	40.0	39.6	82.9 26.9
	HBGD 150 ppm	22	Mean	90.5	92.8	62.5	90.6	90.9
			S.D.	22.8	19.6	40.6	22.8	72.7 26.2
F2	HBCD 1500 ppm	20	Mean	82.1	97.2	47.2	81.5	97.5
			S.D.	29.8	11.8	44.8	31.1	53.8 * 11.2
	HBCD 15000 ppm	21	Mean	(20) 70.1	(14) 86.3	(14) 33.9 **	66.8	(15) 90.0
			S.D.	39.2	27.7	34.7	40.9	48.1 * 28.0

Pinna detachment, incisor eruption and eye opening were observed on postnatal day 3, 11 and 14, respectively.

Values in parentheses are the number of litters examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 38 Reflex response tests in F1 and F2 rat pups treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Male						Female					
			Surface righting reflex		Negative geotaxis reflex		Mid-air righting reflex		Surface righting reflex		Negative geotaxis reflex		Mid-air righting reflex	
			Success rate (%)	Response time (sec)	Completion ratio (%)	Response time (sec)	Success rate (%)	Response time (sec)	Success rate (%)	Response time (sec)	Completion ratio (%)	Response time (sec)	Success rate (%)	Response time (sec)
F1	Control	24	Mean	100.0	2.3	24/24	17.7	100.0	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	0.0	1.1	(100.0)	7.1	0.0		0.0	23/23	13.9	100.0	0.0
	HBCD 150 ppm	21	Mean	100.0	2.0	21/21	16.8	100.0	100.0	2.4	21/21	11.5	100.0	0.0
			S.D.	0.0	0.6	(100.0)	8.0	0.0	0.0	1.5	(100.0)	6.2	100.0	
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	100.0	1.8	20/20	15.2	100.0	100.0	2.9	20/20	12.7	100.0	0.0
			S.D.	0.0	0.5	(100.0)	7.8	0.0	0.0	2.6	(100.0)	6.3	100.0	
	HBCD 15000 ppm	17	Mean	100.0	1.6 ^{ss}	17/17	19.4	100.0	100.0	2.6	17/17	17.0	100.0	0.0
			S.D.	0.0	0.3	(100.0)	5.9	0.0	0.0	2.6	(100.0)	6.9	100.0	
F2	Control	22	Mean	100.0	2.1	22/22	17.3	100.0	100.0	2.3	21/21	(21)	(21)	100.0
			S.D.	0.0	1.7	(100.0)	8.6	0.0	0.0	0.9	(100.0)	5.3	100.0	0.0
	HBCD 150 ppm	22	Mean	100.0	2.0	21/22	14.7	100.0	100.0	2.4	22/22	12.0	100.0	0.0
			S.D.	0.0	1.5	(95.5)	6.8	0.0	0.0	1.7	(100.0)	5.2	100.0	
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	100.0	2.8	19/19	15.2	98.2	100.0	2.1	20/20	16.7	95.0	0.0
			S.D.	0.0	2.5	(100.0)	6.4	7.8	0.0	0.9	(100.0)	6.4	16.3	
	HBCD 15000 ppm	19	Mean	100.0	2.2	13/16	14.1	100.0	88.9	(18)	(16)	(15)	(13)	79.5 *
			S.D.	0.0	2.3	(81.3)	6.7	0.0	32.3	3.7	(88.2)	6.6	39.8	

Surface righting reflex, negative geotaxis reflex and mid-air righting reflex were examined on postnatal day 5, 8 and 18, respectively.

Completion ratio (%) = (number of animals showing positive response/number of animals examined) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 39 Autopsy findings in F1 and F2 male rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of litters examined	19	19	16	16
	Number of pups examined	60	50	37	63 ^b
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.25)	2 (4.17)
	Findings ^a				
	Lung: White mass	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.08)
	Liver: Fine yellowish white patch, multifocal	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.08)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)
	External: Rudimentary tail	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	19	21	17	17
	Number of pups examined	66	67	58 ^c	40
	Number of pups with abnormal findings	1 (2.63)	1 (1.59)	3 (3.43)	1 (1.96)
	Findings ^a				
	Liver: Yellowish white discoloration	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.96)
	Digestive tract: Retention, gas	1 (2.63)	1 (1.59)	3 (3.43)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

b: Including pups that were euthanized because of maternal death during delivery.

c: Including one animal that was not distinguished its sex because of maternal cannibalism.

Table 40 Autopsy findings in F1 and F2 female rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of litters examined	21	19	18	12
	Number of pups examined	57	61	70	43 ^b
	Number of pups with abnormal findings	1 (1.19)	3 (3.38)	2 (3.70)	3 (7.92)
	Findings ^a				
	Liver: Yellowish brown discoloration	1 (1.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Dark red mass, multifocal	0 (0.00)	1 (0.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Jejunum: Obliteration	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	2 (2.51)	2 (3.70)	1 (2.08)
	Abdominal cavity: Ascites	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
	External: Kinked tail	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)
F2	Number of litters examined	18	22	13	18
	Number of pups examined	48	68	43	55
	Number of pups with abnormal findings	3 (4.17)	4 (6.44)	2 (5.77)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Digestive tract: Retention, gas	2 (2.78)	4 (6.44)	2 (5.77)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

b: Including pups that were euthanized because of maternal death during delivery.

Table 41 Autopsy findings in F1 and F2 male rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of litters examined	24	21	20	17
	Number of animals examined	72	57	51	51
	Number of animals with abnormal findings	3 (4.17)	2 (3.17)	7 (12.50)	11 (22.16)*
	Findings ^a				
	Ileum: Diverticulum	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	3 (4.17)	2 (3.17)	6 (10.83)	11 (22.16)*
F2	Number of litters examined	22	22	19	16
	Number of animals examined	75	81	64	52
	Number of animals with abnormal findings	1 (1.14)	2 (2.27)	4 (5.26)	3 (4.69)
	Findings ^a				
	Eyeball: Swelling	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.56)
	Opacity	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.56)
	Ileum: Diverticulum	1 (1.14)	0 (0.00)	3 (3.95)	1 (1.56)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	2 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of animals with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 42 Autopsy findings in F1 and F2 female rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of litters examined	23	21	20	14
	Number of animals examined	67	63	57	35
	Number of animals with abnormal findings	0 (0.00)	2 (3.17)	0 (0.00)	3 (7.14)
	Findings ^a				
	Spleen: Hypertrophy	0 (0.00)	1 (1.59)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	1 (1.59)	0 (0.00)	3 (7.14)
F2	Number of litters examined	22	22	20	19
	Number of animals examined	78	81	71	53
	Number of animals with abnormal findings	2 (2.27)	1 (1.14)	2 (2.50)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Ileum: Diverticulum	1 (1.14)	1 (1.14)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	1 (1.14)	0 (0.00)	2 (2.50)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of animals with abnormal findings (%), the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

8117

Table 43 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Body weight		Brain		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
			g	g	%		mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
F1	Control	23	Mean	85.7	1.64	1.94	342	398	3.94	4.60	996	1165	336	394
			S.D.	10.9	0.09	0.19	68	55	0.63	0.37	125	74	62	64
	HBCD 150 ppm	21	Mean	89.6	1.66	1.87	339	379	4.12	4.60	1035	1155	327	366
			S.D.	8.1	0.05	0.17	50	45	0.48	0.32	131	92	41	42
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	87.7	1.62	1.86	369	421	4.43 *	5.05 **	1004	1146	334	383
			S.D.	9.2	0.07	0.18	59	55	0.59	0.32	109	70	43	46
	HBCD 15000 ppm	17	Mean	78.3 *	1.55 **	1.99	317	405	4.71 **	6.00 **	894 *	1140	309	395
			S.D.	5.8	0.06	0.13	57	70	0.58	0.44	99	78	69	81
F2	Control	22	Mean	82.2	1.62	2.08	343	414	3.87	4.72	965	1201	360	443
			S.D.	17.1	0.13	0.58	92	97	0.90	0.59	167	173	83	77
	HBCD 150 ppm	22	Mean	84.6	1.65	1.96	336	397	4.02	4.74	958	1134 **	361	429
			S.D.	8.7	0.08	0.16	57	54	0.55	0.35	99	56	54	64
	HBCD 1500 ppm	18	Mean	81.3	1.60	2.01	360	441	4.12	5.04 §	933	1155	346	426
			S.D.	13.4	0.10	0.29	88	69	0.83	0.40	135	85	78	69
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	64.7 **	1.46 **	2.31 **	282	434	3.88	6.00 **	749 **	1170	263 **	411
			S.D.	11.2	0.09	0.33	71	81	0.68	0.25	100	96	50	66

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

§: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 43 (continued) Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Adrenal ^a		Testis ^a		Epididymis ^a		Prostate		
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
F1	Control	23	Mean	23.9	28.0	488	565	73.2	85.9	40.0	46.4
			S.D.	3.0	2.6	100	65	9.5	9.8	12.0	10.3
	HBCD 150 ppm	21	Mean	25.0	28.0	550 *	614 *	77.4	86.7	42.0	47.1
			S.D.	3.3	3.9	70	56	9.8	10.3	7.7	8.8
F1	HBCD 1500 ppm	20	Mean	26.1	29.9	541	615 *	78.3	89.3	42.1	48.2
			S.D.	3.7	4.3	92	61	9.9	7.5	7.1	7.3
	HBCD 15000 ppm	17	Mean	22.8	29.2	494	631 **	70.1	89.9	34.8	44.5
			S.D.	3.6	4.8	70	73	11.6	15.3	9.4	11.1
F2	Control	22	Mean	23.4	28.7	476	574	73.7	90.7	40.6	50.2
			S.D.	5.1	4.4	138	123	16.8	14.1	9.7	9.3
	HBCD 150 ppm	22	Mean	25.1	29.7	510	600	73.6	87.2	42.3	50.2
			S.D.	3.6	3.2	81	55	10.7	10.6	9.5	10.7
F2	HBCD 1500 ppm	18	Mean	24.3	29.9	475	572	71.8	87.3	41.7	50.8
			S.D.	5.2	4.0	136	93	17.5	9.6	12.1	9.6
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	19.6 *	30.4	385	589	61.7 ^s	96.2	29.5 **	47.3
			S.D.	3.2	2.0	92	54	9.5	10.5	6.8	15.8

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 44 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Body weight		Brain		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
			g	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
F1	Control	23	Mean	78.9	1.58	2.04	335	423	3.61	4.57	932	1189	311	399
			S.D.	10.6	0.09	0.23	64	58	0.55	0.35	102	85	53	75
	HBCD 150 ppm	21	Mean	83.2	1.61	1.96	330	397	3.83	4.59	945	1136	306	370
			S.D.	9.7	0.07	0.19	58	63	0.55	0.28	112	63	44	51
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	83.9	1.59	1.91	370	441	4.22 **	5.02 **	958	1143	304	363
			S.D.	8.3	0.08	0.14	58	53	0.56	0.32	115	81	59	67
	HBCD 15000 ppm	14	Mean	72.1	1.51 *	2.10	305	422	4.37 **	6.07 **	815 **	1129	280	388
			S.D.	5.3	0.06	0.16	31	33	0.41	0.36	85	72	40	48
F2	Control	21	Mean	75.3	1.57	2.14	338	447	3.55	4.70	916	1226	325	436
			S.D.	12.5	0.11	0.37	85	81	0.64	0.27	131	93	59	61
	HBCD 150 ppm	22	Mean	75.8	1.58	2.11	324	429	3.57	4.70	885	1169	302	399
			S.D.	8.5	0.07	0.20	50	57	0.48	0.28	98	65	42	43
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	73.1	1.55	2.17	331	451	3.63	4.94	868	1194	299	412
			S.D.	12.8	0.12	0.35	69	51	0.74	0.32	144	84	62	61
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	57.9 **	1.41 **	2.48 **	260 **	445	3.42	5.89 **	679 **	1177	225 **	392
			S.D.	11.6	0.15	0.34	80	83	0.77	0.44	138	103	45	53

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 44 (continued) Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Group	Number of animals	Adrenal ^a		Ovary ^a		Uterus		
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
F1	Control	23	Mean	21.9	27.8	20.8	26.5	57.0	73.6
			S.D.	3.5	3.8	3.7	4.5	10.9	17.5
	HBCD 150 ppm	21	Mean	23.7	28.7	22.8	27.5	62.0	74.9
			S.D.	2.8	4.0	3.6	4.1	14.1	17.7
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	24.2	28.9	21.0	25.0	64.1	76.0
			S.D.	3.8	4.0	4.0	3.8	18.6	18.4
	HBCD 15000 ppm	14	Mean	20.9	28.9	20.9	28.9	51.9	71.9
			S.D.	3.4	4.1	3.4	3.7	12.4	16.2
F2	Control	21	Mean	22.1	29.5	20.0	26.9	60.8	80.9
			S.D.	4.2	4.1	3.9	5.1	16.1	16.3
	HBCD 150 ppm	22	Mean	21.5	28.4	22.9 *	30.5 ^s	63.6	84.4
			S.D.	2.6	3.4	2.6	3.9	15.1	21.0
	HBCD 1500 ppm	20	Mean	21.5	29.4	20.9	28.8	57.0	78.7
			S.D.	4.3	3.1	3.9	4.2	15.7	21.7
	HBCD 15000 ppm	13	Mean	17.6 **	30.7	18.2	32.1 ^s	47.6 *	83.7
			S.D.	3.1	2.6	4.0	7.5	11.4	20.3

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 45 Histopathological findings in F1 and F2 male rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of weanlings examined ^a	23	21	20	17
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	1
Findings^b					
	Liver: Necrosis, focal	0	0	0	1
F2	Number of weanlings examined ^a	22	22	18	13
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	0

a: Weanlings were examined on the thyroid in the all groups and on the liver in the control and 15000 ppm groups.

b: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

922 -

Table 46 Histopathological findings in F1 and F2 female rat weanlings treated with 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the two-generation reproductive toxicity study (SR04222)

Gener- ation	Item	Control	HBCD (ppm)		
			150	1500	15000
F1	Number of weanlings examined ^a	23	21	20	14
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	0
F2	Number of weanlings examined ^a	21	22	20	13
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	0

a: Weanlings were examined on the thyroid in the all groups and on the liver in the control and 15000 ppm groups.