

R-1052

最終報告書

試験表題：Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer のラットを用いた
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：R-1052

試験期間：2010年7月30日～2012年3月23日

試験施設

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

試験委託者

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

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

1. 目次

1. 目次	3
4. 要約	13
4.1 反復投与毒性	13
4.2 生殖発生毒性	13
5. 緒言	14
6. 試験材料及び方法	15
6.1 被験物質及び媒体	15
6.1.1 被験物質	15
6.1.2 媒体	16
6.2 投与液の調製及び保存方法	16
6.2.1 対照群投与液の採取	16
6.2.2 被験液の調製及び保存	16
6.2.3 被験液の安定性	17
6.2.4 被験液の濃度・均一性確認	17
6.3 試験動物種及び系統の選択理由	18
6.4 試験動物	18
6.5 飼育条件	19
6.6 動物の識別	20

6.7	投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間と それらの選択理由	20
6.8	投与方法	20
6.9	投与量及び群構成	20
6.10	投与量の設定根拠	21
6.11	観察及び検査の方法	21
6.11.1	一般状態の観察	21
6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	22
6.11.3	体重測定	23
6.11.4	摂餌量測定	23
6.11.5	腔垢検査	23
6.11.6	交配方法	23
6.11.7	分娩及び哺育観察	23
6.11.8	尿検査（摂水量測定を含む）	24
6.11.9	血液学検査	25
6.11.10	血液化学検査	26
6.11.11	血中ホルモン測定	27
6.11.12	病理学検査	27
6.12	統計解析	28
6.12.1	パラメータの算出	28
6.12.2	検定	29
7.	試験結果	31
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	31
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)	31
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	32
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	32
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、 Appendix 5-1~5-30）	33
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）	33
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10）	34
7.8	血中ホルモン（T3、T4 及び TSH）測定（Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5）	35
7.9	器官重量（Table 9-1~9-11、Appendix 9-1~9-42）	35
7.10	剖検所見（Table 10-1~10-6、Appendix 10-1~10-116）	36
7.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-16、Appendix 10-1~10-116）	36
7.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	36
7.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	36

7.14	分娩成績 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)	37
7.15	出生児の観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)	37
7.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)	37
7.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	37
7.18	出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)	37
8.	考察	38
8.1	反復投与毒性	38
8.2	生殖発生毒性	38
9.	文献	39

図

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

表

- Table 1-1~1-7 一般状態
Table 2-1~2-23 ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46 手に持つての観察
Table 2-47~2-69 オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74 機能検査
Table 2-75~2-79 握力測定
Table 2-80~2-84 自発運動量の測定
Table 3-1~3-7 体重

Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-16	尿検査(含、摂水量)
Table 6-1~6-10	血液学検査
Table 7-1~7-10	血液化学検査
Table 8-1~8-5	血中ホルモン測定
Table 9-1~9-11	器官重量
Table 10-1~10-6	剖検所見
Table 11-1~11-16	病理組織学検査
Table 12	性周期
Table 13	交配成績
Table 14	分娩成績
Table 15	出生児の性比及び外表観察
Table 16	出生児の生存率
Table 17	出生児の体重
Table 18	出生児の生後4日剖検所見

4. 要約

*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*は、化学物質等安全データシートによると、本剤の毒性情報についての知見はない¹⁾。

*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*の0（対照群：コーン油）、100、300及び1000 mg/kgを、Sprague-Dawley系SPFラット（交配群として雌雄各12匹/群、雌には非交配群として対照群及び1000 mg/kg投与群に各10匹を追加）の雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、交配群雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42~46日間）、非交配群雌には42日間強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び1000 mg/kg投与群の一部の動物（交配群雄5匹と非交配群雌5匹）については、42日間投与した後14日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

検査は、親動物について一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（摂水量測定を含む）、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン測定、器官重量、剖検所見及び病理組織学検査、さらに性周期、交配及び分娩・哺育観察、児動物について出生時の外表観察、出生時及び生後4日の雌雄体重並びに性比、生後4日の生存率及び剖検所見とした。

4.1 反復投与毒性

器官重量では、投与期間終了時検査で交配群雌の1000 mg/kg投与群に下垂体重量の高値が認められた。その他の検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

4.2 生殖発生毒性

親動物及び児動物のいずれの検査においても、被験物質投与の影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下で*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*を反復経口投与することにより、雌雄ともに毒性学的変化は認められなかつたが、交配群雌の1000 mg/kg投与群に下垂体重量の高値が認められた。したがつて、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg、無影響量は雄で1000 mg/kg、雌で300 mg/kgと判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する影響は認められなかつたことから、無影響量及び無毒性量はいずれも1000 mg/kgと判断した。

5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の委託により、
Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer のラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生
殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

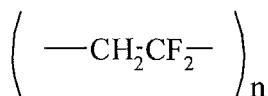
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer は三立ケミー株式会社から以下の情報とともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2294、添付資料1）。

購入元	:	三立ケミー株式会社
メーカー	:	Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company
名称	:	Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer
別名	:	Poly(vinylidene fluoride)
CAS番号	:	24937-79-9
官報公示整理番号	:	6-933
構造式又は示性式	:	



平均分子量	:	終点位置	Mn	Mw	分散度
		11.1 分(分子量 120 程度)	6,300	472,000	75
Mn: 数平均分子量、Mw: 重量平均分子量、分散度:Mw/Mn					
常温における性状	:	白色粉末			
融点/融解範囲	:	155-165°C			
比重 (20°C)	:	1.76			
溶融密度 (230°C、21.6 kg)	:	6-14 g/10 min			
屈折率	:	1.42			
誘電定数	:	8.0-9.5 (100 Hz)			
引張降伏強度	:	30-47 MPa			
ロット番号	:	H26Q29			
純度	:	100%			
融解粘度	:	28.38 K Poise			
入手量	:	2 kg (2 kg ; 1 本)			
保存方法	:	冷蔵、気密、乾燥、不活性状態 (窒素充填) 〔冷蔵庫内 (実測値 : 3~6°C) に保存した〕			
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室			
取扱い上の注意	:	作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護			

手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防止した。開封後は窒素充填をした。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをした。

- 安定性 : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で投与期間終了後に残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった（添付資料2）。
- 残量の処理 : 被験物質5gを保存試料として御殿場研究所被験物質保存室に保存した。残余の被験物質は動物試験終了後にすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

- 名称 : コーン油
製造者 : 和光純薬工業株式会社
ロット番号 : STN0989
保存方法 : 室温
保存場所 : 御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性・均一性試験（試験番号：A-2260）において、コーン油中での被験物質の安定性及び均一性に良好な結果が得られていることから、コーン油を選択した。

6.2 投与液の調製及び保存方法

6.2.1 対照群投与液の採取

被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に、対照群投与液として、必要量の媒体を褐色ガラス瓶に貼付したラベルを確認しながら分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

6.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに必要量の被験物質を秤取し、媒体に懸濁させた後、規定量にメスアップして、20、60及び200mg/mL液（低、中及び高用量群投与液）をそれぞれ調製した。調製は最大7日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：3~9°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

6.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 10.0 及び 200 mg/mL 溶液（媒体：コーン油）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2260、添付資料 3）。

6.2.4 被験液の濃度・均一性確認

雄の投与 1 週と投与 6 週の 2 回、投与に用いる各濃度の被験液について、投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で重量法により濃度及び均一性確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は 99.0~102.5%、変動係数は 0.2~1.5% であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%、均一性：CV10.0%以内）であった（添付資料 4、5）。分析法の概略を以下に示す。

[測定対象物質]

名称 : Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
クロロホルム	試薬特級	和光純薬工業株式会社

[使用機器]

1) 天秤

機器名及び型式	メーカー
分析用上皿電子天秤 AE240	Mettler-Toledo AG

2) その他の機器

機器名及び型式	メーカー
多本架低速冷却遠心機 RL-601	トミー工業株式会社
遠心濃縮機 CC-105	株式会社トミー精工
マグネチックスターラー MGM-66	柴田科学株式会社
ミキサー G-560	Scientific Industries, Inc.

[測定試料中濃度測定手順]

- 1) 測定試料の採取前に、使用する容器の重量（風袋）を測定した。
- 2) 測定試料を十分懸濁させた後にマグネチックスターラーで攪拌しながら、必要量（200 mg/mL 及び 20 mg/mL は 1 mL、60 mg/mL は 2 mL）を n=3（上層、中層、下層各 n=1）で採取した。
- 3) 採取した測定試料の 3 倍量のクロロホルムを添加し、混合した。
- 4) 遠心分離（1500 × g、10 分間、設定 10°C）した後、クロロホルムを除去した。

なお、白色沈殿物を吸い上げないようある程度のクロロホルムは残した。

- 5) 3) 及び 4) を 2 回繰り返したのち、残渣を遠心濃縮機（室温、10 分間）により乾固した。なお、クロロホルムの添加量は 1 回目の添加量と同量を添加した。
- 6) 乾固後、容器の重量（残渣+風袋）を測定した。
- 7) 以下の式により測定試料中被験物質濃度 (mg/mL) を算出した。なお、n=3 で測定した測定試料中被験物質濃度を平均し被験液濃度とした。

$$\text{測定試料中被験物質重量 (g)} = W_s - W_{st}$$

$$\text{測定試料中被験物質濃度 (mg/mL)} = \frac{[\text{測定試料中被験物質重量 (g)}] \times 1000}{\text{測定試料採取量 (mL)}}$$

W_{st} : 測定試料採取前の容器重量 (g)

W_s : 乾固後の容器（残渣+容器）重量 (g)

[数値の取扱い]

数値の取扱いについては以下の表に従った。

項目	単位	表示桁数	平均値	標準偏差 (SD)
秤量値	g	天秤の読み取り桁数 (小数点以下第 4 又は 5 位)	X	X
測定試料中被験物質濃度 ／被験液濃度	mg/mL	四捨五入により有効数字 3 桁	平均値の 有効桁数に 合わせる	
表示濃度に対する割合 均一性 (変動係数 : CV)	%	四捨五入により 小数点以下第 1 位	X	X

[再測定]

再測定は実施しなかった。

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた試験が必要とされていることからラットを選択した。また、この試験に使用された系統のラットは一般毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、かつ、その特性がよく知られており、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雄 62 匹及び雌 83 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 17 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1 回/日）、体重測定（馴化 1、3、10 及び 17 日の 4 回）、詳細な一般

状態の観察（馴化 15 日に 1 回）及び腔塙検査（馴化 4 から 16 日の 13 日間）を実施した。その結果、腔塙検査で性周期異常が雌 3 例と馴化 3 日の体重測定時における体重減少が雄 1 例にみられた。これらの異常例を除き、一般状態、詳細な一般状態及び性周期に異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 68 匹を選択し、10 週齢で投与に使用した。なお、性周期については、腔塙像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重～群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。投与開始時の体重範囲は雄で 353~423 g（平均体重：383 g）、雌は 224~270 g（平均体重：246 g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 3 匹は投与開始日に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、交配に用いなかったため、交配終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

注）：試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 80 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 83 匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は、温度 $23\pm3^{\circ}\text{C}$ （実測値：23~25°C）、相対湿度 $50\pm20\%$ （実測値：38~54%）、換気回数 10~15 回/時間、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：909 号室）でプラスチック製金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クリア株式会社）に 1 腹単位で収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100611、100713、100817）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料は Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice で定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社及び芝浦セムテック株式会社に定期的（年 4 回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.6 動物の識別

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

6.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、雄では42日間（交配前14日間、交配期間4日間、その後24日間）、交配群の雌では42~46日間（交配前14日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで）、非交配群の雌では42日間とした。ただし、授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物（動物番号：2103）、不妊であった動物（動物番号：2104）については38又は40日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1回/日（7回/週）とした。回復期間は投与終了後14日間とし、その間回復した。

6.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は5mL/kg体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を1日1回、9:03~12:18の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:28~14:30の間に投与した。対照群には媒体（コーン油）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1mL、小数第二位を四捨五入）は、最近時の体重を基準に算出した。

6.9 投与量及び群構成

投与量は100、300及び1000mg/kgの3用量とし、媒体を投与する対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は交配を行う交配群として各群で雌雄各12匹、交配しない非交配群として対照群及び高用量群で雌各10匹とした。なお、対照群及び高用量群における雄の群内番号8番以降、雌の群内番号18番以降の各5匹は、最終投与終了日以降、回復動物とした。群構成をText table 1-1及び1-2に示した。

Text table 1-1. 群構成表（雄）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群	
				動物数	動物番号
対照群	0	0	5	12	1001~1012 ^{注1}
低用量群	100	20	5	12	2001~2012
中用量群	300	60	5	12	3001~3012
高用量群	1000	200	5	12	4001~4012 ^{注1}

注 1：群内番号 8 番以降の 5 匹は、最終投与終了日以降、回復動物とした。

Text table 1-2. 群構成表（雌）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群		非交配群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	12	1101~1112	10	1113~1122 ^{注2}
低用量群	100	20	5	12	2101~2112	—	—
中用量群	300	60	5	12	3101~3112	—	—
高用量群	1000	200	5	12	4101~4112	10	4113~4122 ^{注2}

注 2：群内番号 18 番以降の 5 匹は、最終投与終了日以降、回復動物とした。

6.10 投与量の設定根拠

投与量は、先に実施した「Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer のラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）²⁾、株式会社ボゾリサーチセンター試験番号 C-R138、投与量：100、300 及び 1000 mg/kg/day、添付資料 6」の結果を参考に設定した。投与量設定試験では、1000 mg/kg 投与群においても一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検所見に被験物質投与の影響は認められなかった。したがって、本試験では、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 で投与限度量とされている 1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 で除して 300 及び 100 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

6.11 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、回復開始日（投与期間終了の翌日）を回復 1 日、回復 1 日から 7 日を回復 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を授乳 0 日、出産日（出生日）を哺育 0 日（生後 0 日）とし、以下に示す項目について、それぞれ記載の時期に観察及び検査を実施した。

6.11.1 一般状態の観察

全個体について、馴化期間中は毎日 1 回、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与約 2 時間後）、回復期間中は毎日 1 回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、投与 2 週以降の動物を手に持つ定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。

6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

全個体について、詳細な一般状態の観察は、投与開始前（馴化期間中）は1回、その後、雄及び非交配群は投与期間中及び回復期間中毎週1回、交配群雌は交配前投与期間中毎週1回、交配期間中、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（交尾動物は妊娠1、7、14及び20日、分娩動物は授乳4日）にそれぞれ行った。

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、雄で群内番号8~12番、交配群雌で分娩順に動物番号が若い順^{注1}、非交配群で群内番号18~22番のそれぞれ5匹について行った。投与期間中は交配群の雌で授乳4日（投与42~44日）に、その他は投与期間終了週（投与6週、投与40日）に、回復期間中は対照群及び高用量群の雌雄で回復期間終了週（回復2週、雌雄ともに回復12日）に行った。

上記の観察、検査及び測定は動物をランダムに配置し、観察者に対して投与量などの情報を制限（ブラインド化）した状態で行った。ただし、自発運動量の測定に関しては、ブラインド化を行わなかった。詳細な一般状態の観察及び機能検査の観察・検査結果について、実数データ以外はスコア化した評点法を用いて記録した。

注1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1102、1104、1105、1106、1108
低用量群	2101、2105、2107、2108、2109
中用量群	3104、3106、3107、3111、3112
高用量群	4102、4103、4104、4107、4112

1) 詳細な一般状態の観察

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

2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅について検査した。

3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-RX-5（アイコーデンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

4) 自発運動量の測定

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

6.11.3 体重測定

全個体について、馴化 1、3、10 及び 17 日に体重を測定した。交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、さらに、回復動物は回復 1、4、8、11、14 日及び剖検日に、交配群の雌は投与 1、4、8、11、15 日、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日、授乳 0 及び 4 日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定（14:03~16:57）を除き、08:03~11:26 の間に体重測定を行った。剖検日の体重は前日から約 16 時間絶食させた後、相対器官重量算出に備えて 07:46~08:25 の間に測定した。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、さらに、回復動物は回復 1、4、8、11 及び 14 日に、交配群の雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:23~11:47 の間に行なった。

6.11.5 膀胱検査

馴化期間中は全個体について、膀胱を採取し鏡検した。投与期間中は交配群の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膀胱を採取し、鏡検した。膀胱像は発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、馴化期間中は性周期異常の有無を、交配前投与期間中は発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

6.11.6 交配方法

交配前投与期間終了後、同じ投与群の交配群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 4 日間であった。

6.11.7 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

交尾の確認された雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 日から 25 日まで 1 日 2 回（午前と午後、妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）行い、妊娠期間を 0.5 日単位で表示し、1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、授乳 4 日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

分娩した母動物は授乳 5 日の時点で、対象動物は採血後に、それぞれ病理学検査に供した。

2) 出生児の観察

出生日（生後 0 日）に出生児数及び死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に哺育させた。出生児の生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

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

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

6.11.8 尿検査（摂水量測定を含む）

尿検査は投与終了週（投与 6 週、投与 36~37 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復 8~9 日）に行った。投与期間中は検査当日の投与後に、雄では群内番号 8~12 番、非交配群では群内番号 18~22 番の各群それぞれ 5 匹を、回復期間中は回復動物の全個体を、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取した。検査項目を Text table 2. に示した。採取した最初の 4 時間尿について pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行った。尿量は 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 1 日量を算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

Text table 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法
pH	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
たん白質	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ケトン体	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
グルコース	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
潜血	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーションステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4 時間量）	目盛付スピツツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	冰点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
尿量（20 時間量）	メスシリンドーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24 時間量）	重量測定
使用測定機器	
a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)	
b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030 (アークレイ株式会社)	

6.11.9 血液学検査

全例を最終投与翌日あるいは回復期間終了日の前日から一夜（16~20時間）絶食させた。そのうち対照群及び高用量群は全例、低及び中用量群は雌雄各5匹（動物番号が若い順、但し、交配群雌は分娩順の5匹）^{注1)}について、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈からEDTA-2K加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液約1mLを採取した。得られた血液について、次のText table 3.-1)に記載した項目及び方法により検査した。また、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液9容に対し1容の割合）に採取した血液（0.9mL）を遠心分離（約3,000 rpm、約1,600×g、約10分間）し、得られた血漿についてText table 3.-2)に記載の項目及び方法により検査した。なお、採血した全例について、May-Grünwald-Giemsa染色法による血液塗抹標本を作製した。妊娠25日未分娩動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については検査したが、その成績は統計解析から除外した。

注1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1101~1112
低用量群	2101、2105、2107、2108、2109
中用量群	3104、3106、3107、3111、3112
高用量群	4101~4112

Text table 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数(RBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン変法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値(Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{c)}	%
平均赤血球容積(MCV)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量(MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{c)}	pg
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{c)}	g/dL
網赤血球率(Reticulocyte)	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	%
血小板数(Platelet)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数(WBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	%
白血球各細胞の絶対数 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間(PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間(APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量 (Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
c) : 総合血液学検査装置 アドヴィア120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
d) : 血液凝固自動測定装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注) : 好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、单球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

6.11.10 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液約 6 mL(但し、動物番号 2103 は約 4 mL)を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採り、遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,670×g、約 10 分間）し、得られた血清について Text table 4.-1) に記載の項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液約 2 mL を遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血漿について Text table 4.-2) に記載の項目及び方法により検査した。なお、動物番号 2103 のトリグリセライド値が測定可能範囲の上限を超えた旨のエラー表示がなされたため、2 倍希釈試料を用いて再測定を行った。その結果、エラー表示されなかったことから、再測定値の 2 倍希釈換算値を採用した。

Text table 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール(T.cho)	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド(TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質(PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン(T.bilirubin)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース(Glucose)	グルコースデヒドログナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素(BUN)	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン(Creatinine)	Creatininase-creatinate-sarcosine oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム(Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム(K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素(Cl)	電量滴定法 ^{f)}	mmol/L
カルシウム(Ca)	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン(P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質(TP)	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン(Albumin)	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST(GOT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
ALT(GPT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{e)}	IU/L
使用測定機器		
e) : 臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形 (東芝メディカルシステムズ株式会社)		
f) : 全自動電解質分析装置 PVA-αII (株式会社エイアンドティー)		

6.11.11 血中ホルモン測定

6.11.10 の血液化学検査で得られた血清について、Text table 5.に記載の項目及び方法により検査した。可能な限り血清は約 0.5 mL×3 本をサンプルチューブに分注し、測定まで-80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-83～-72°C）に保存した。妊娠 25 日未分婉動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については、測定しなかった。血液化学検査後の残余の血清/血漿は血中ホルモン測定用の予備として保存した。

Text table 5. 血中ホルモン測定の項目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法	単位
T3	CLEIA 法 ^{g)}	ng/dL
T4	CLEIA 法 ^{g)}	μg/dL
TSH	CLEIA 法 ^{g)}	ng/mL
使用測定機器		
g) : 全自動免疫化学発光測定システム IMMULYZE (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		

6.11.12 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び回復期間終了日にすべての生存動物について、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定のために採血した動物は採血後に、その他の動物はエーテル麻酔下で、腹大動脈切断により放血致死させ、それぞれ体外表、頭部、胸部、腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、雄全例の精巣及び精巣上体、並びに血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定の採血を行った動物について、以下に示す器官の重量を測定した。それら器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、精巣及び精巣上体と*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、下垂体、甲状腺*（上皮小体を含む）、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、卵巣*、子宮

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す全検査対象器官/組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液を注入した。ただし、眼球、視神經はリン酸緩衝液で調製した 3 vol% グルタルアルデヒド・2.5 vol% ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換し保存した。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリソ・エオジ

ン (H・E) 染色を行った。鏡検は、まず投与終了時剖検群における対照群及び高用量群の全個体の全検査対象器官/組織並びに全動物の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、眼球、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓、大腿骨（骨髓を含む）及び乳腺（鼠径部）は左側、精巣、卵巣、精巣上体及び精嚢は両側並びに子宮は両角部を鏡検した。その結果、高用量群で被験物質投与による変化が認められなかつたことから、中及び低用量群の鏡検は行わなかつた。なお、視神経及び皮膚（鼠径部）は H・E 染色標本作製までとし、病理組織学検査は実施しなかつた。また、精巣については H・E 染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS 染色標本による観察は行わなかつた。また、腎臓所見で「好酸性小体」は観察されなかつたため、 α 2u グロブリンの免疫組織化学的染色による観察は行なわなかつた。

大脑、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髓（胸部）、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下線、肝臓、睥臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、腔、前立腺、精嚢、乳腺（鼠径部）、胸骨（骨髓を含む）、大腿骨（骨髓を含む）、大腿部骨格筋、皮膚（鼠径部）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳標を装着した耳介）
下線を施した器官・組織又は部位は摘出のみとした。

6.12 統計解析

6.12.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率は群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後 4 日生存率、生後 0 及び 4 日の出生児の性比は母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重は母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

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

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

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

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

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

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

$$\text{死産児率(%)} = (\text{死産児数}/\text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

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

$$\text{出生率(%)} = (\text{出生児数}/\text{着床痕数}) \times 100$$

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

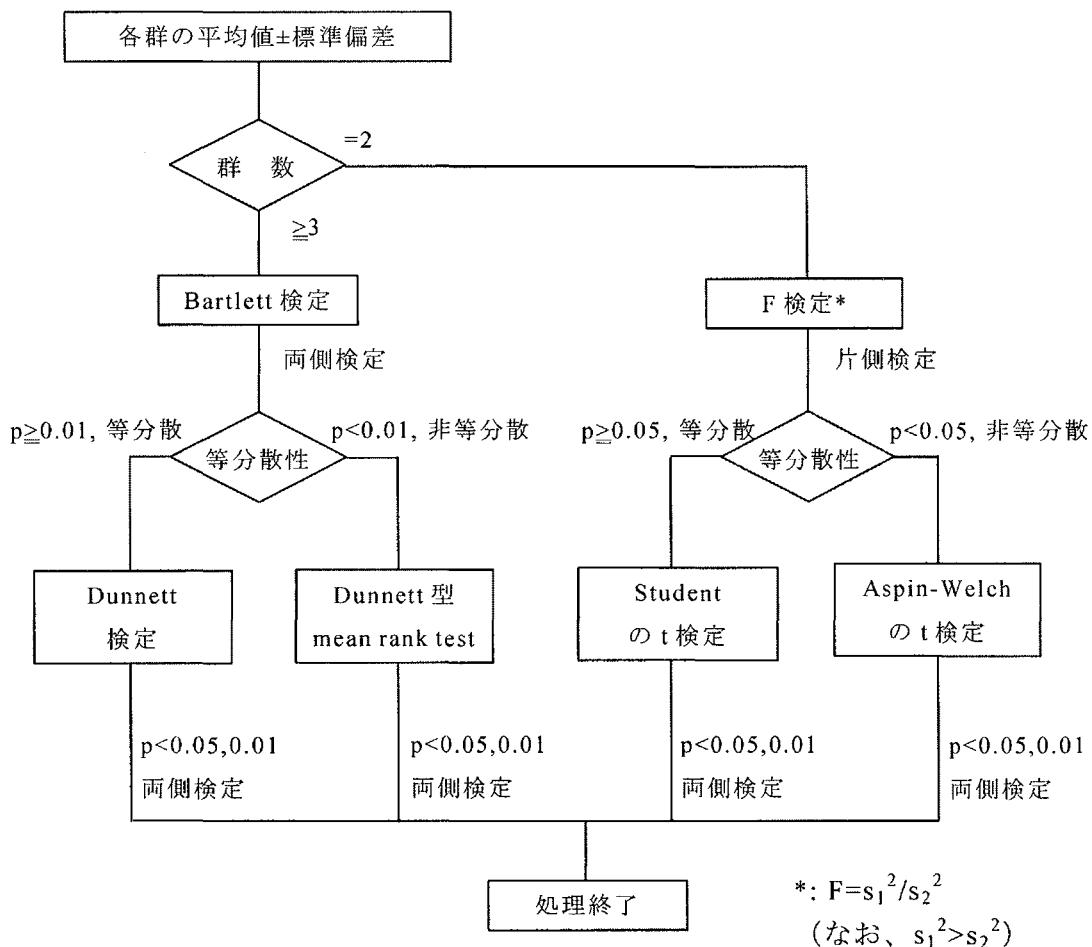
$$\text{生後 0 日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

6.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び非交配群雌：投与 1~42 日及び回復 1~14 日、交配群雌：投与 1~15 日、妊娠 0~20 日及び授乳 0~4 日、出生児：生後 0~4 日）、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後 0 及び 4 日）、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン及び器官重量（含、剖検時体重）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{3), 4), 5)}。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Dunnett 型 mean rank test により平均順位の差の検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）⁴⁾。

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

7. 試験結果

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

被験物質投与の影響は認められなかった。

なお、以下の所見がみられたが、発現状況から被験物質投与と関連しない偶発的な変化と判断した。

脊椎の結節（胸部脊髄を圧迫）による異常歩行が 100 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号 2005）で投与 33 日以降にみられた。なお、この動物はホームケージ内及びオープンフィールド内観察においても異常が確認された。また、皮膚の蒼白が 100 mg/kg 投与群の交配群雌 1 例（動物番号 2103）で授乳 1 日にみられ、同日に全哺育児が死亡した。

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

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

交配群雌及び非交配群雌の投与期間中並びに回復動物雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

雄では、100 mg/kg 投与群の 1 例（脊椎の結節（胸部脊髄を圧迫）により一般状態の観察で異常歩行がみられた個体、動物番号 2005）で投与 5 週以降に腹臥がみられたが、発現状況から偶発的変化と判断した。

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中並びに回復動物雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

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

雄では、100 mg/kg 投与群の 1 例（脊椎の結節（胸部脊髄を圧迫）により一般状態の観察で異常歩行がみられた個体、動物番号 2005）で投与 5 週以降に歩行異常がみられたが、発現状況から偶発的変化と考えられた。

雌では、対照群と比べ立ち上がり回数の有意な低値が交配群の 1000 mg/kg 投与群で妊娠 20 日に、非交配群の 1000 mg/kg 投与群で回復 1 週に認められたが、いずれも軽微であり、継続した変化でないことから、偶発的変化と判断した。

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに回復動物雌雄の回復期間終了週は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、着地開脚幅にも対照群と各被験物質投与群との間に有意差はなく、空中正向反射にも異常はみられなかった。

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに回復動物雌雄の回復期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

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

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で投与期間終了週に 50-60 分の間の運動量に对照群と比べ有意な低値が認められたが、一時的変化であり、0-60 分の間の運動量は对照群と差がなく、交配群雌に同変化がみられないことから、偶発的変化と判断した。

交配群雌雄の投与期間終了週及び回復動物雌雄の回復期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

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

1) 投与期間

交配群雌雄及び非交配群雌の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に对照群と比べ有意差は認められなかった。

2) 回復期間

雄では、1000 mg/kg 投与群で回復 1 及び 4 日に対照群と比べ有意な高値が認められたが、投与期間中は对照群と同等値を示していることから、被験物質投与との関連はないと判断した。

非交配群雌では、回復期間中の各測定時点の体重及び回復期間中の体重増加量に对照群と比べ有意差は認められなかった。

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

1) 投与期間

雄では、100 及び 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ投与 42 日に有意な高値が認められたが、軽度な一時的変化であり、用量との関連がないことから、被験物質投与との関連はないと判断した。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ妊娠 1 日及び授乳 4 日に有意な高値が認められたが、一時的な変動であり、被験物質投与との関連はないと判断した。

非交配群雌では、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ回復 8 日及に有意な低値が認められたが、一時的な変動であり、被験物質投与との関連はないと判断した。

非交配群雌では、回復期間中の各測定時点の摂餌量に对照群と比べ有意差は認められなかった。

7.5 尿検査（摂水量測定を含む）(Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30)

1) 投与期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも被験物質投与による異常はみられなかった。

定量項目については、非交配群雌で対照群と比べ尿浸透圧に有意な低値（対照群の2566 mOsm/kgに対し、1700 mOsm/kg）が認められたが、摂水量の高値に伴う尿浸透圧の低値であり、背景データ（平均値±標準偏差 2138±314 mOsm/kg、最小-最大平均値：1680–2446 mOsm/kg）^注から対照群の尿浸透圧が高値であったことによる偶発的変化と判断した。

^注: 2010~2011年 (Crl:CD(SD)、7試験、n=35、17週齢)

2) 回復期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも被験物質投与による異常はみられなかった。

定量項目については、いずれの検査項目においても雄及び非交配群雌の被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

7.6 血液学検査 (Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10)

1) 投与期間終了時検査

雄では、いずれの検査項目においても各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

交配群雌では、300、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量に有意な高値が認められたが、他の血液パラメータに変動がなく、用量との関連がないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

群	MCV (fL)	MCH (pg)
対照群	53.0	17.8
100 mg/kg 投与群	53.4	17.7
300 mg/kg 投与群	56.3*	19.0**
1000 mg/kg 投与群	55.4*	18.6*
背景データ 平均値±標準偏差（最小-最大平均値） ^注	54.4±1.4 (51.4–57.5)	18.8±0.6 (18.0–20.3)

*: p<0.05 ; **: p<0.01 (対照群との間に有意差有)

注: 2006~2011年 (Crl:CD(SD)、21試験、n=159、17~19週齢)

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ大型非染色球数及び比率に有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、偶発的変化と判断した。その他の項目には対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

いずれの検査項目においても 1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

7.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10)

1) 投与期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べトリグリセライドの有意な低値 (28 mg/dL) 及び塩素の有意な高値が認められた。しかし、トリグリセライドの有意な低値については、背景データ内 (平均値±標準偏差 : 35.9±8.0 mg/dL、最小-最大平均値 : 18–48 mg/dL)^{注1} の変化であり、リン脂質及び総コレステロールに有意差は認められないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。塩素の有意な高値については、ナトリウム及びカリウムに変動がないことから、偶発的変化と判断した。

その他、300 mg/kg 投与群で対照群と比べ γ -GTP の有意な高値が認められたが、用量との関連がないことから、偶発的変化と判断した。

交配群雌では、300、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ尿素窒素の有意な高値が認められたが、軽微な背景データ内の変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

注 1: 2006~2011 年 (Crl:CD(SD)、21 試験、n=123、17 週齢)

群	BUN (mg/dL)
対照群	11
100 mg/kg 投与群	12
300 mg/kg 投与群	15*
1000 mg/kg 投与群	15*
背景データ 平均値±標準偏差 (最小-最大平均値) ^{注2}	15±2 (11–18)

*: p<0.05 (対照群との間に有意差有)

注 2: 2006~2011 年 (Crl:CD(SD)、21 試験、n=159、17~19 週齢)

非交配群雌では、いずれの検査項目においても 1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ LDH の有意な高値 (51 IU/L) (背景データ、平均値±標準偏差 : 47.7±6.9 IU/L、最小-最大平均値 : 37–64 IU/L)^{注3} が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な背景データ内の変化であり、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ総たん白質の有意な高値 (6.7 g/dL) (背景データ、平均値±標準偏差 : 6.7±0.2 g/dL、最小-最大平均値 : 6.1–7.1 g/dL)^{注4} が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な背景データ内の変化であり、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

注: 2006~2011 年 (Crl:CD(SD)、21 試験、n=105、19 週齢)

7.8 血中ホルモン (T3、T4 及び TSH) 測定 (Table 8-1~8-5, Appendix 8-1~8-5)

1) 投与期間終了時検査

雄では、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

交配群雌では、対照群と比べ 300 mg/kg 投与群で T₄ の有意な高値が認められたが、1000 mg/kg 投与群に同変化は認められず、用量との関連がないことから、偶発的変化と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間終了時検査

雄及び非交配群雌では、被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

7.9 器官重量 (Table 9-1~9-11, Appendix 9-1~9-42)

1) 投与期間終了時検査

雄及び非交配群雌では、いずれの器官重量においても各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

交配群雌では、300 mg/kg 投与群で対照群と比べ脳の絶対重量に有意な高値、心臓、副腎の絶対及び相対重量に有意な高値、1000 mg/kg 投与群で脳、心臓及び副腎の絶対重量に有意な高値、下垂体の絶対及び相対重量に有意な高値が認められた。しかし、脳、心臓及び副腎については、背景データ内の変化であり、かつ明確な用量との関連がなく、組織学的变化を伴っていないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

器官・組織		背景データ注 ¹		対照群	300 mg/kg 投与群	1000 mg/kg 投与群
		最小-最大 平均値	平均値 ±標準偏差		2.00±0.06*	1.97±0.06*
脳	絶対 (g)	1.90-2.03	1.97±0.03	1.90±0.08	2.00±0.06*	1.97±0.06*
	相対 (g/100g BW)	0.60-0.67	0.64±0.02	0.63±0.06	0.65±0.03	0.63±0.04
心臓	絶対 (g)	0.91-1.10	0.99±0.06	0.94±0.07	1.03±0.06*	1.02±0.06*
	相対 (g/100g BW)	0.31-0.34	0.32±0.01	0.31±0.02	0.33±0.02*	0.33±0.02
副腎	絶対 (mg)	51-100	82±10	75±11	93±10*	88±11*
	相対 (mg/100g BW)	23-33	27±2	25±4	30±3*	28±4
下垂体	絶対 (mg)	15.5-20.1 注 ²	18.0±1.5 注 ²	16.9±2.1	17.3±1.3	19.5±1.0**
	相対 (mg/100g BW)	5.2-6.1 注 ²	5.8±0.4 注 ²	5.6±0.7	5.6±0.5	6.3±0.5*

*: p<0.05; **: p<0.01 (対照群と比べて有意差有)

注 1: 2006~2011年 (Crl:CD(SD)、21試験、n=160、17~19週齢)

注 2: 2010~2011年 (Crl:CD(SD)、7試験、n=75、17~19週齢)

2) 回復期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ肝臓の絶対重量に有意な高値が認められ

たが、相対重量に有意差はなく、投与期間終了時検査にみられないことから、偶発的変化と判断した。

非交配群雌では、いずれの器官重量においても各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

7.10 剖検所見 (Table 10-1~10-6、Appendix 10-1~10-116)

- 1) 雌不妊動物 (100 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 2104)) では、いずれの器官にも異常はなかった。
- 2) 全哺育児死亡母動物 (100 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 2103)) については、皮膚の蒼白化及び全身諸臓器の退色がみられたが、発現状況から偶発的変化と判断した。
- 3) 投与期間終了時及び回復期間終了時検査では、Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況から偶発性変化と判断した。

7.11 病理組織学検査 (Table 11-1~11-16、Appendix 10-1~10-116)

- 1) 雌不妊動物 (100 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 2104)) では、軽度な子宮内膜炎がみられたが、発現状況から偶発的変化と判断した。
- 2) 全哺育児死亡母動物 (100 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 2103)) では、網膜の軽微な出血、腎臓の尿細管上皮細胞の軽微な壊死及び軽度な空胞化、肝臓の軽微な小葉中心性肝細胞壊死、肺の炎症細胞浸潤を伴った軽微な限局性の出血、脾臓での顆粒球系造血を主とする軽度な髓外造血の亢進、胸腺の中等度な萎縮及び軽度な子宮内膜炎が認められたが、発現状況から偶発的変化と判断した。
- 3) 投与期間終了時及び回復期間終了時検査では、Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況及び病理組織学的性状から偶発性変化と考えられた。

7.12 性周期 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

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

7.13 交配成績 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

すべての組み合わせにおいて、交配開始後 4 日までに交尾が認められた。交尾は認められたものの、雌不妊動物が 100 mg/kg 投与群で 1 例 (動物番号 2104) みられたが、

交尾率、受胎率及び授精率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

7.14 分娩成績 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

妊娠動物は妊娠 21~23 日に正常に分娩し、妊娠期間及び出産率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。また、出産児の生死数に異常はなく、黄体数、着床痕数、生存出生児数、着床率、死産児率及び出生率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

妊娠 25 日においても未分娩の動物が 100 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号 2104、不妊）でみられたが、用量との関連のないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

哺育児の全児死亡が 100 mg/kg 投与群で授乳 1 日に 1 例（動物番号 2103）みられた。一般状態において皮膚の蒼白がみられたことから、一般状態の悪化に起因する哺育不良が原因と考えられた。その他の投与群における母動物では営巣、児集め及び授乳行動などに異常はなかった。

7.15 出生児の観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

出生時及び生後 4 日の性比では、対照群と 100 及び 1000 mg/kg 投与群の間に有意差は認められなかった。なお、300 mg/kg 投与群の出生時及び生後 4 日の性比に対照群と比べ有意な高値が認められたが、用量との関連のないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

外表観察では、いずれの投与群においても異常はみられなかった。

7.16 出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)

授乳期間中の死亡児は対照群、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ 6、20、4 及び 1 例であり、生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

7.17 出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

7.18 出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)

全例において、異常はなかった。

8. 考察

*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*は、化学物質等安全データシートによると、本剤の毒性情報についての知見はない¹⁾。

*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*の0（対照群：コーン油）、100、300及び1000 mg/kgを、Sprague-Dawley系SPFラットの、雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、交配群雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42~46日間）、非交配群雌には42日間強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び1000 mg/kg投与群の一部の動物については、42日間投与した後14日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

8.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（摂水量測定を含む）、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン測定、剖検所見及び病理組織学検査には、被験物質投与の影響は認められなかった。

器官重量では、投与期間終了時検査で交配群雌の1000 mg/kg投与群に下垂体の絶対及び相対重量に高値が認められた。しかし、組織学的に異常はなく、背景データとの比較で相対重量のみが背景データを超える程度であり、内分泌器官への影響もみられないが、被験物質投与の影響を完全に否定できなかった。

8.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められることから、1000 mg/kg投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと判断した。

出生児では、出生時の外表観察、出生時及び生後4日の雌雄体重並びに性比、生後4日の生存率及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下で*Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer*を反復経口投与することにより、雌雄ともに毒性学的变化は認められなかつたが、交配群雌の1000 mg/kg投与群に下垂体重量の高値が認められた。したがつて、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg、無影響量は雄で1000 mg/kg、雌で300 mg/kgと判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する影響は認められなかつたことから、無影響量及び無毒性量はいずれも1000 mg/kgと判断した。

9. 文献

- 1) Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer (CAS #: 24937-79-9), Material Safety Data Sheet, Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, 2009. Web site: www. alfa.com
- 2) Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer のラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）, 株式会社ボゾリサーチセンター, 試験番号 : C-R138
- 3) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 4) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 5) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価－計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

R-1052

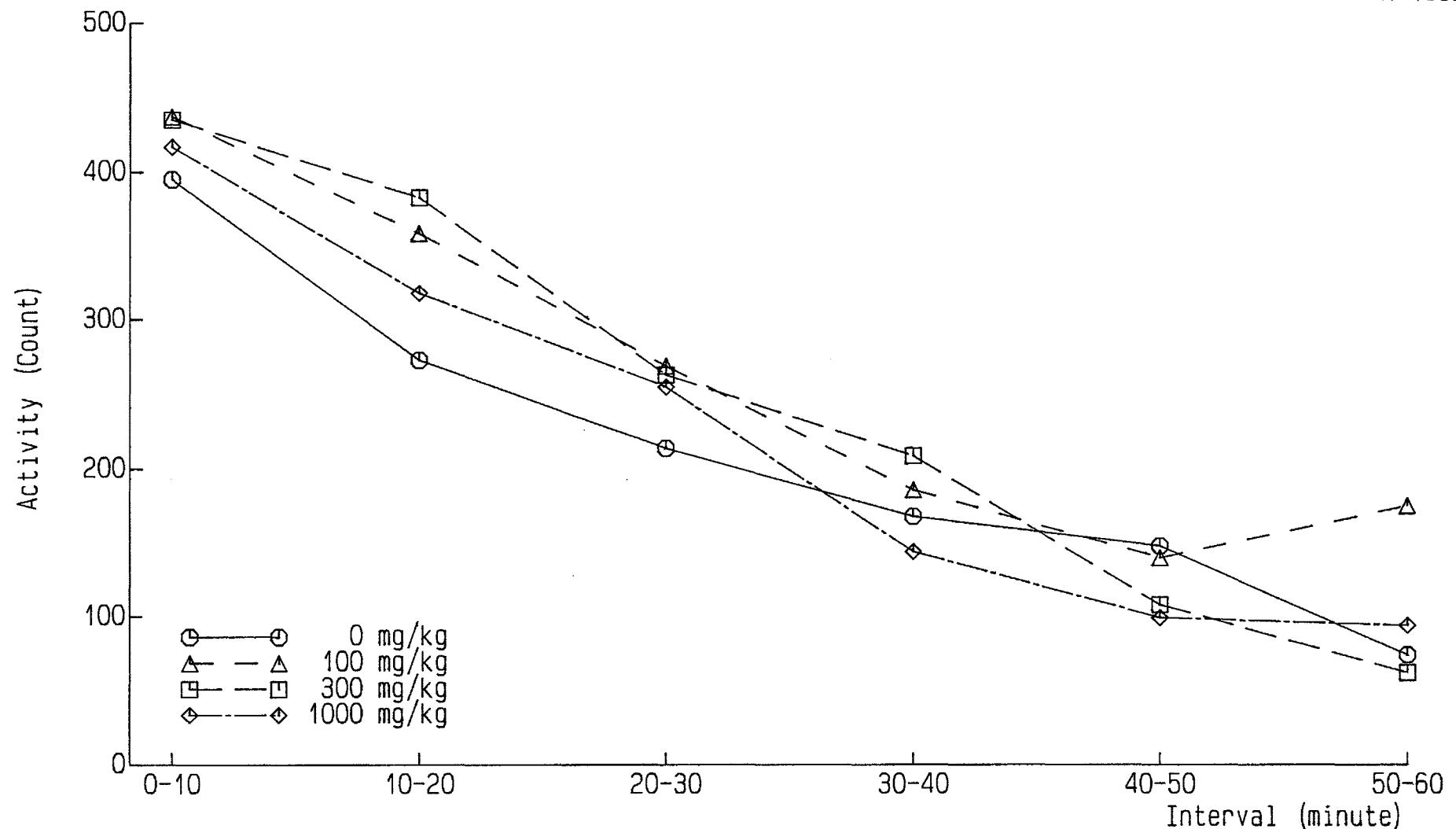


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

R-1052

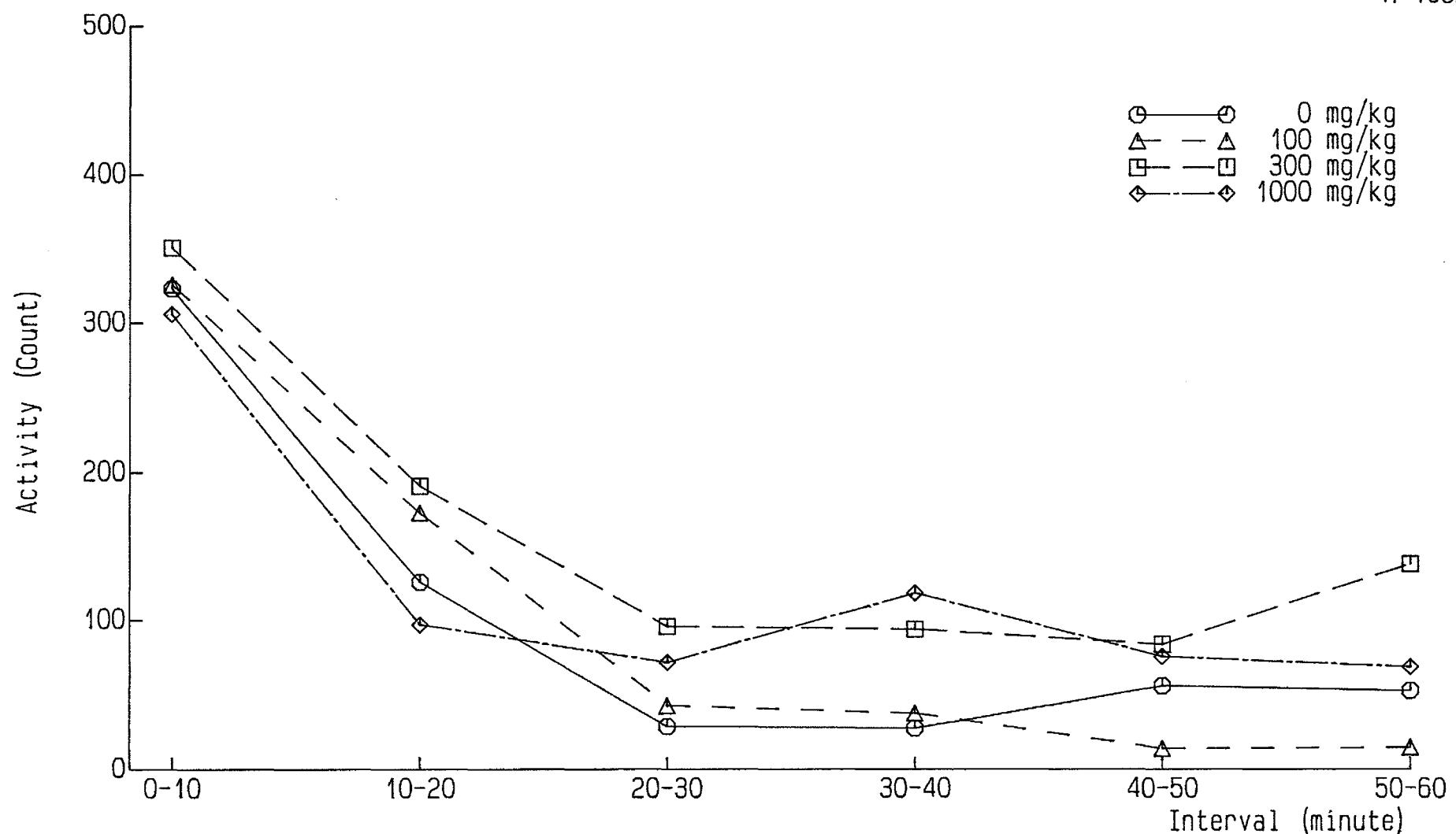


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

R-1052

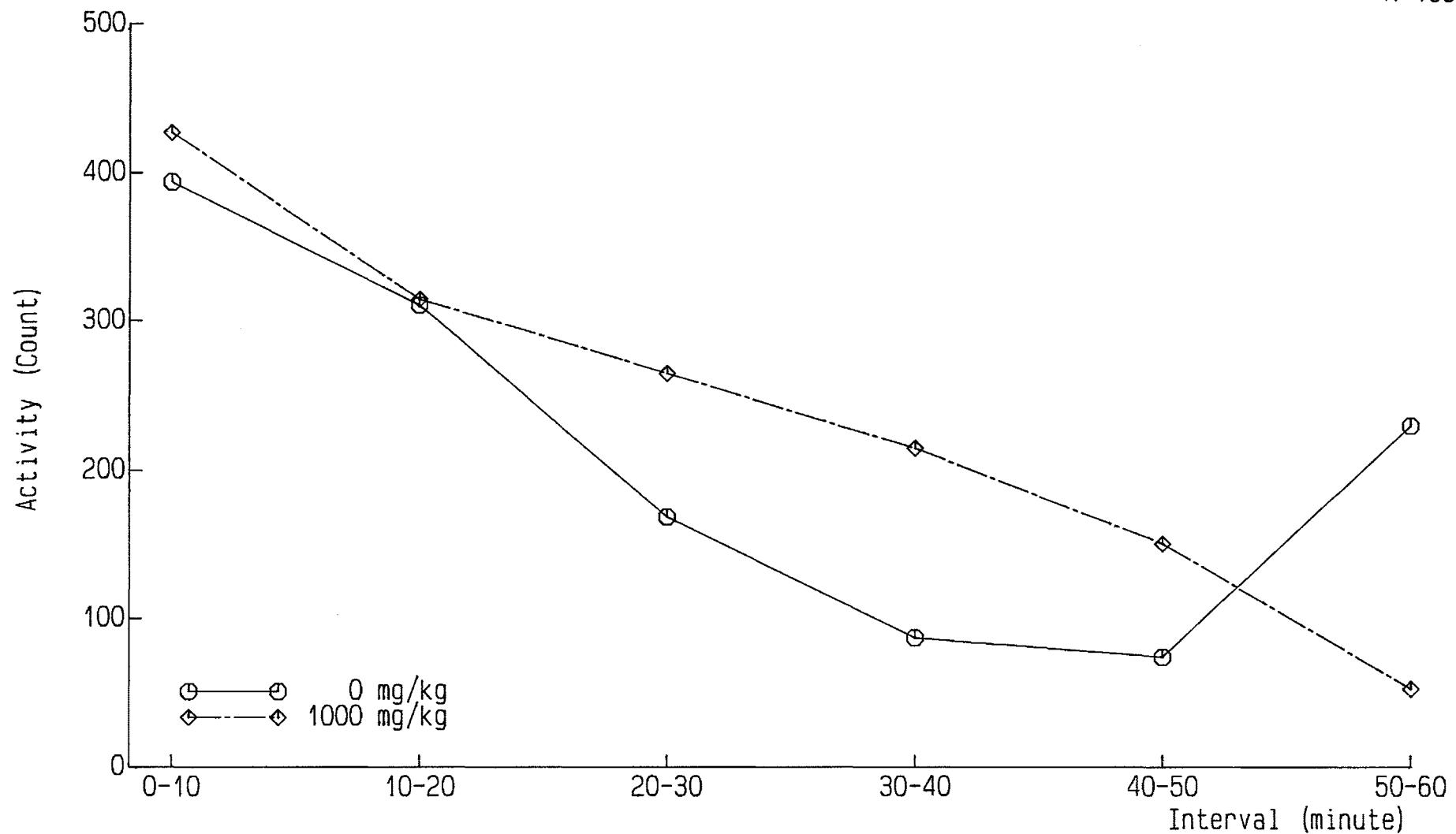


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

R-1052

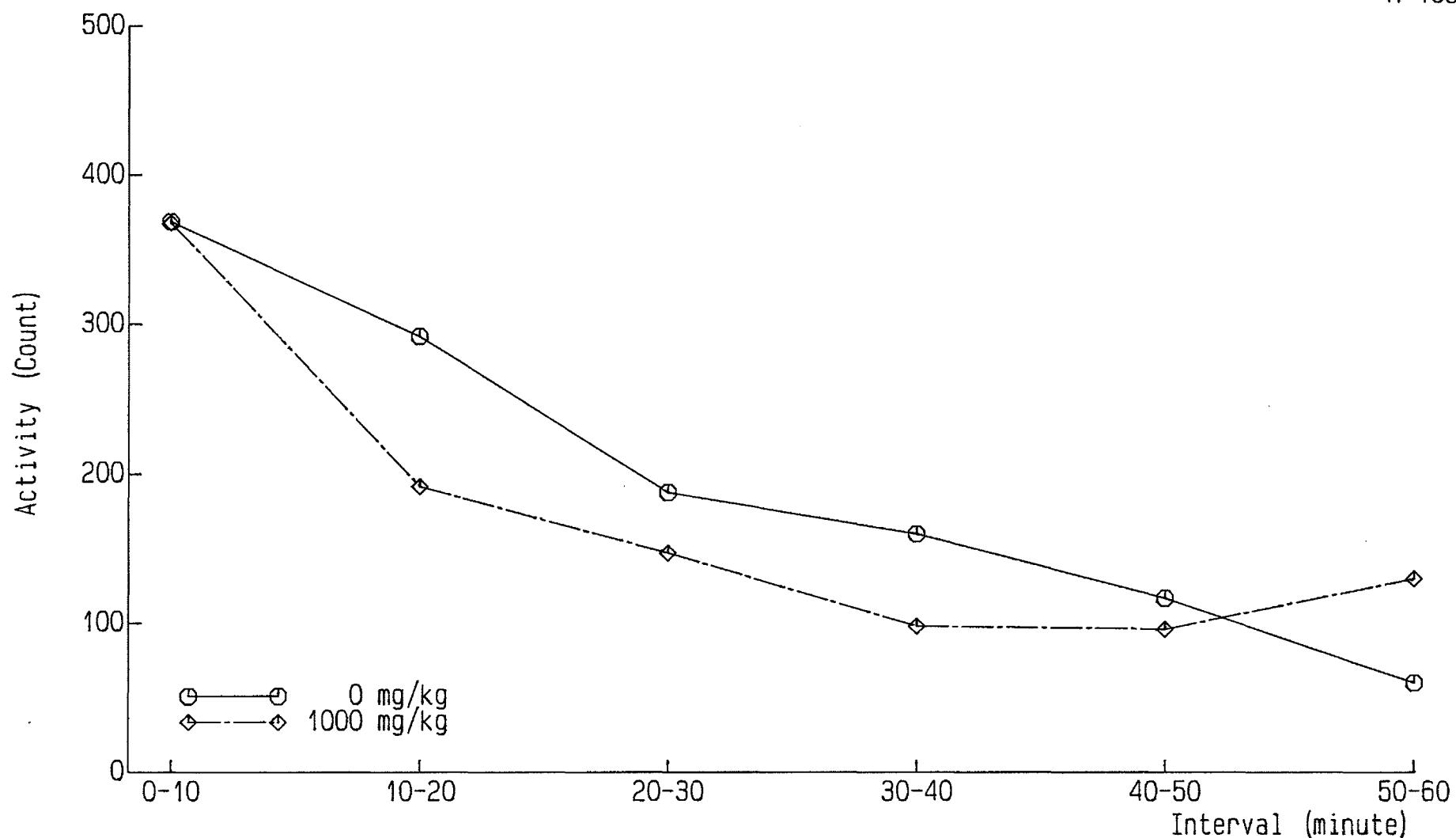


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

R-1052

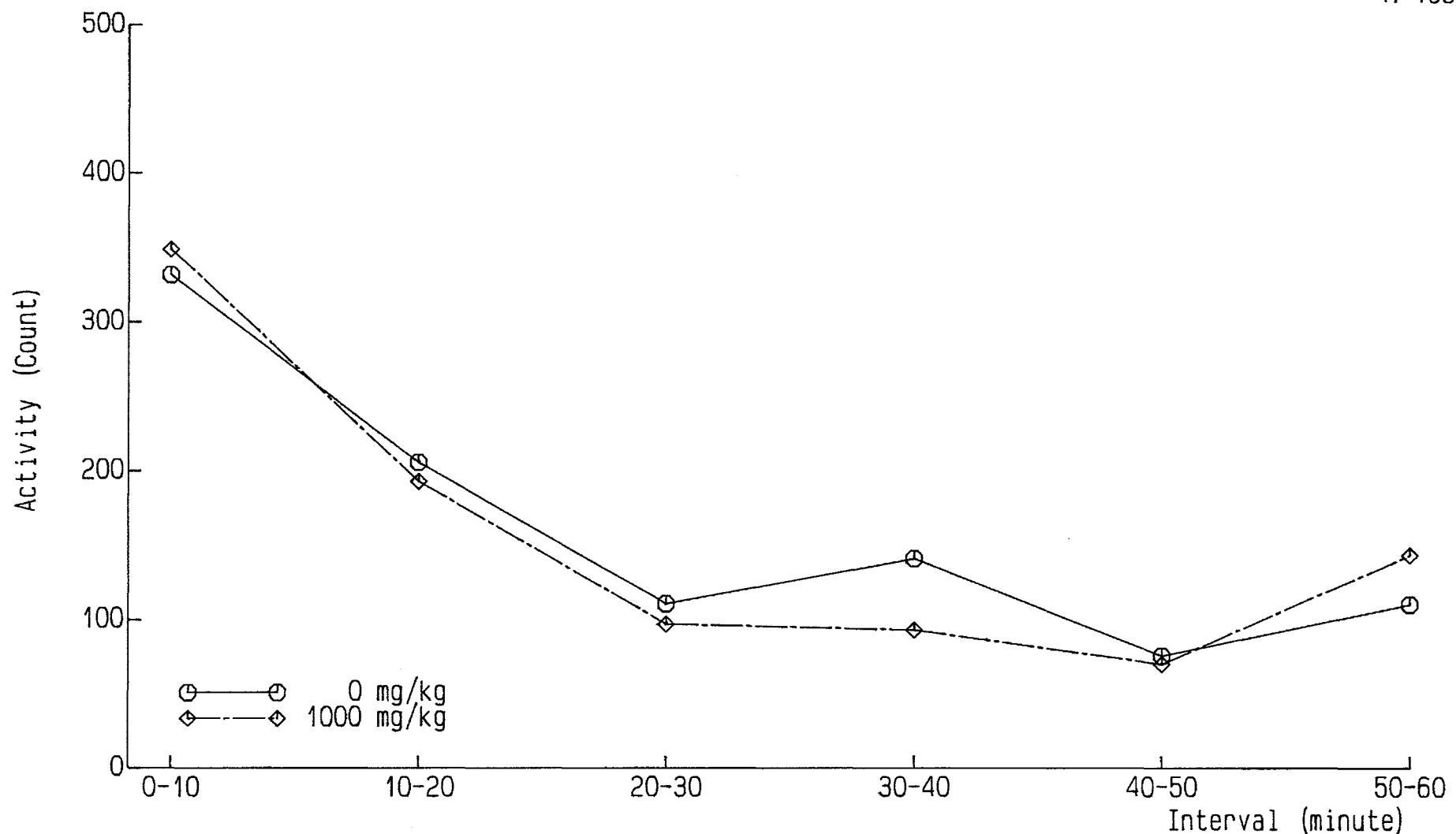


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

R-1052

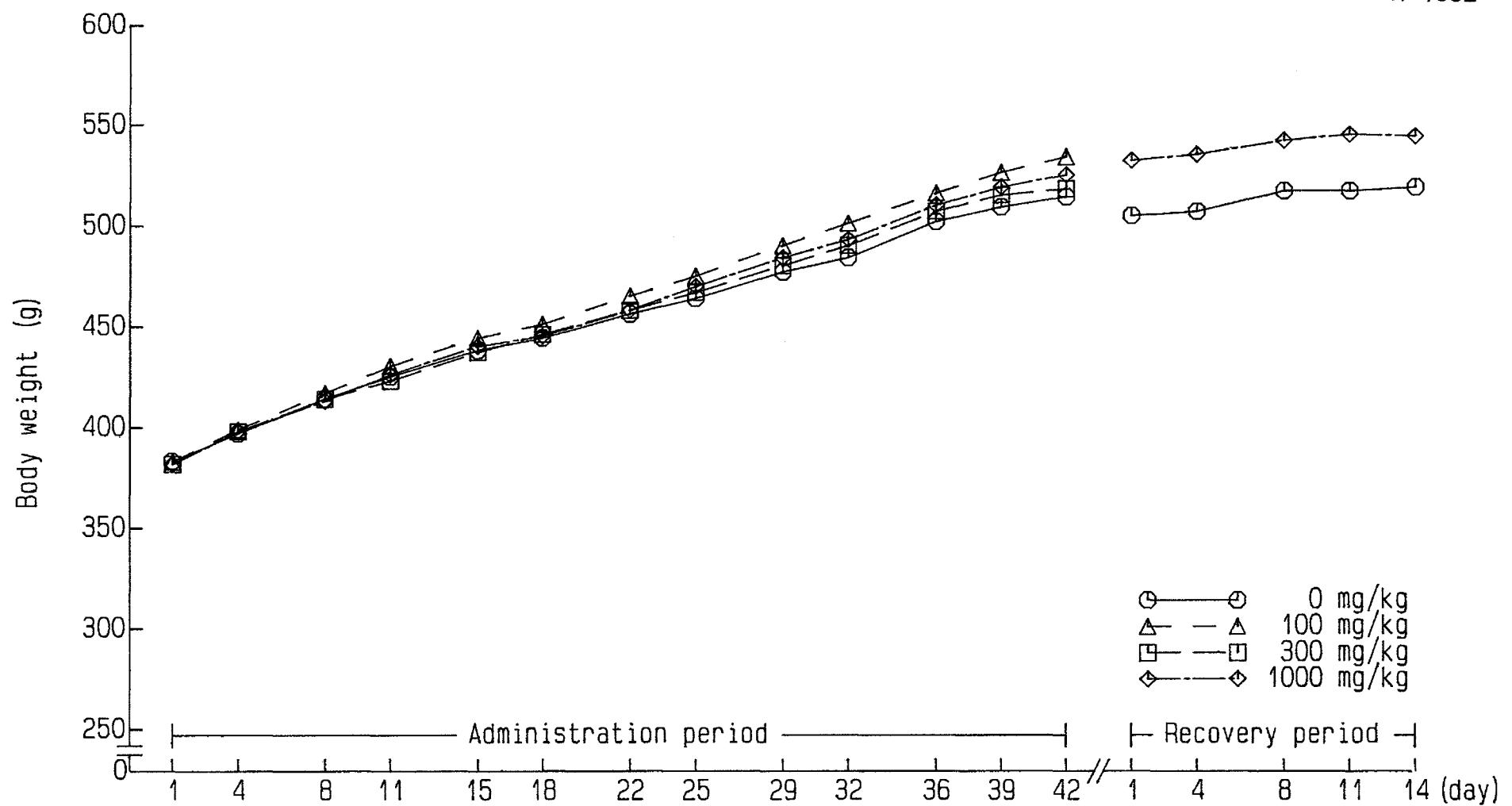


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Body weight of male rats

R-1052

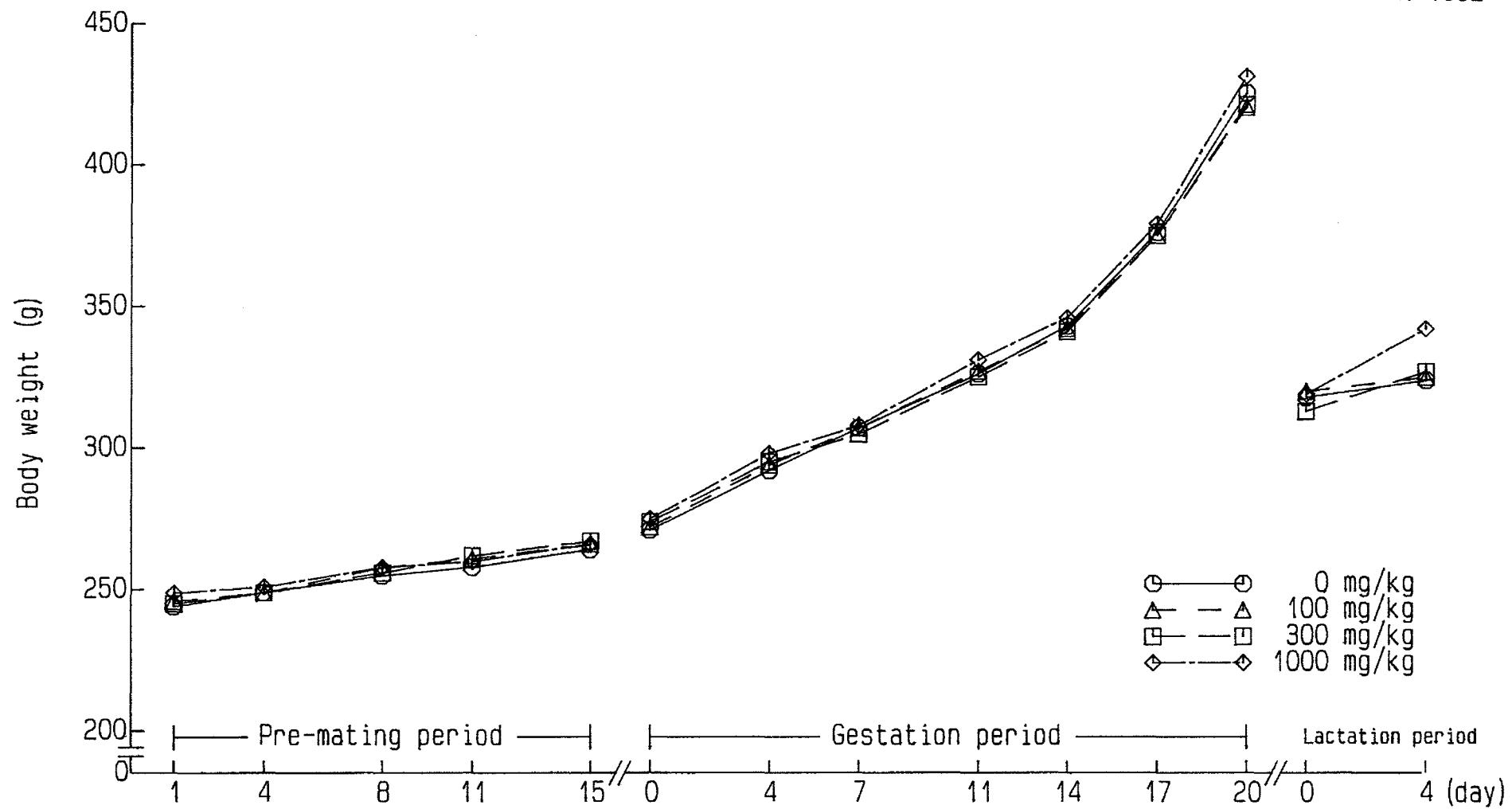


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Body weight of female rats (Main group)

R-1052

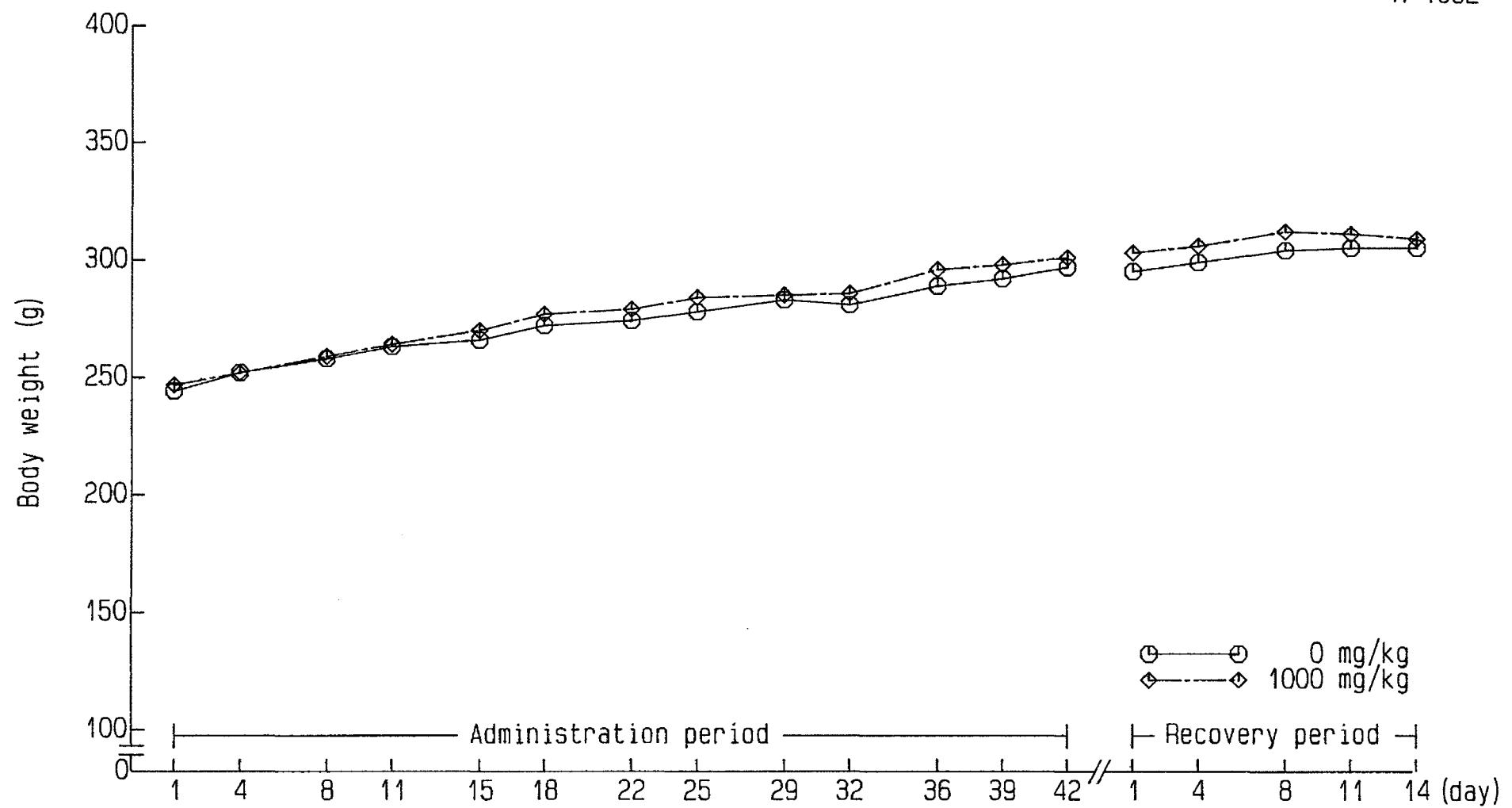


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Body weight of female rats (Satellite group)

R-1052

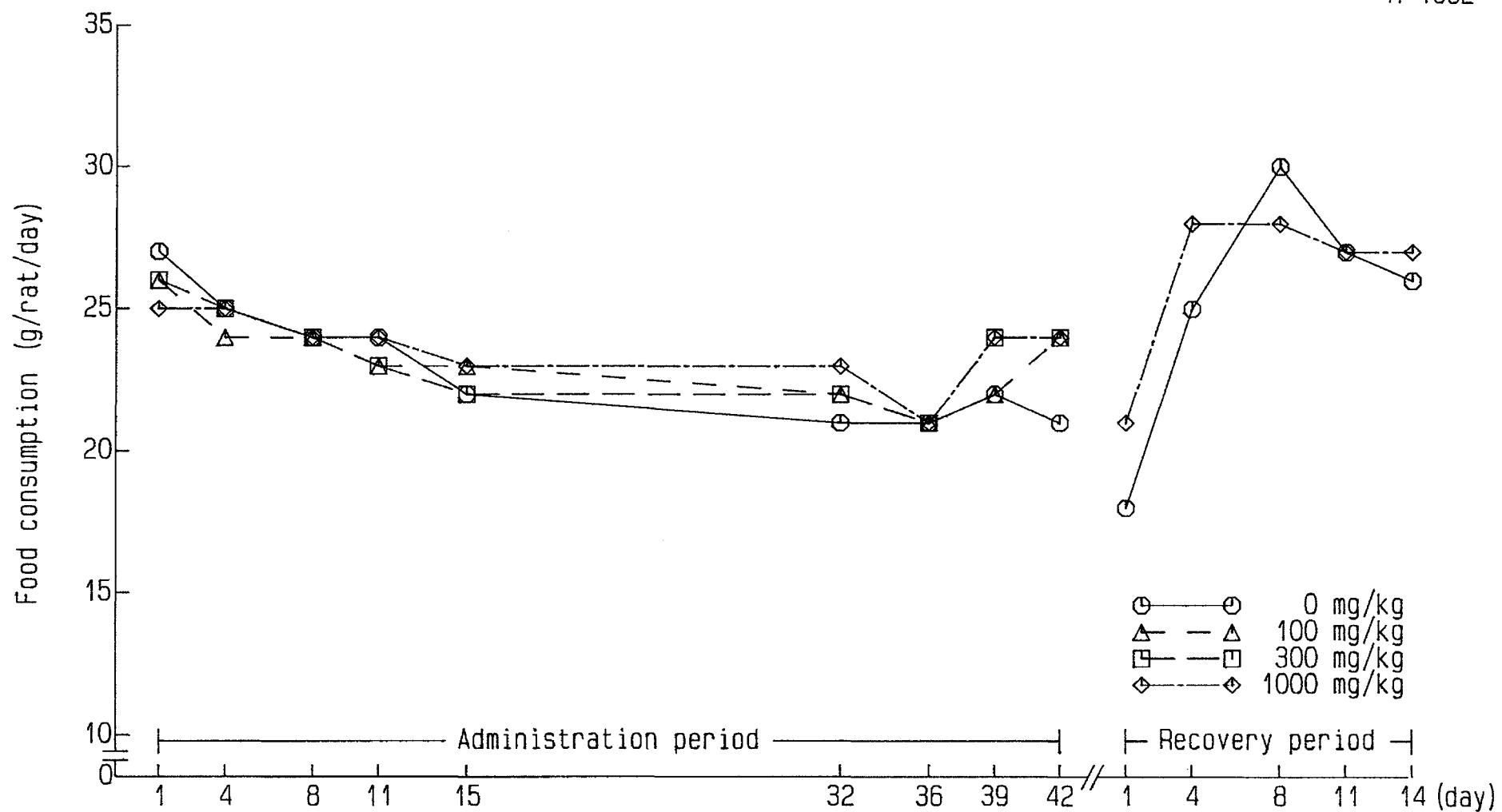


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Food consumption of male rats

R-1052

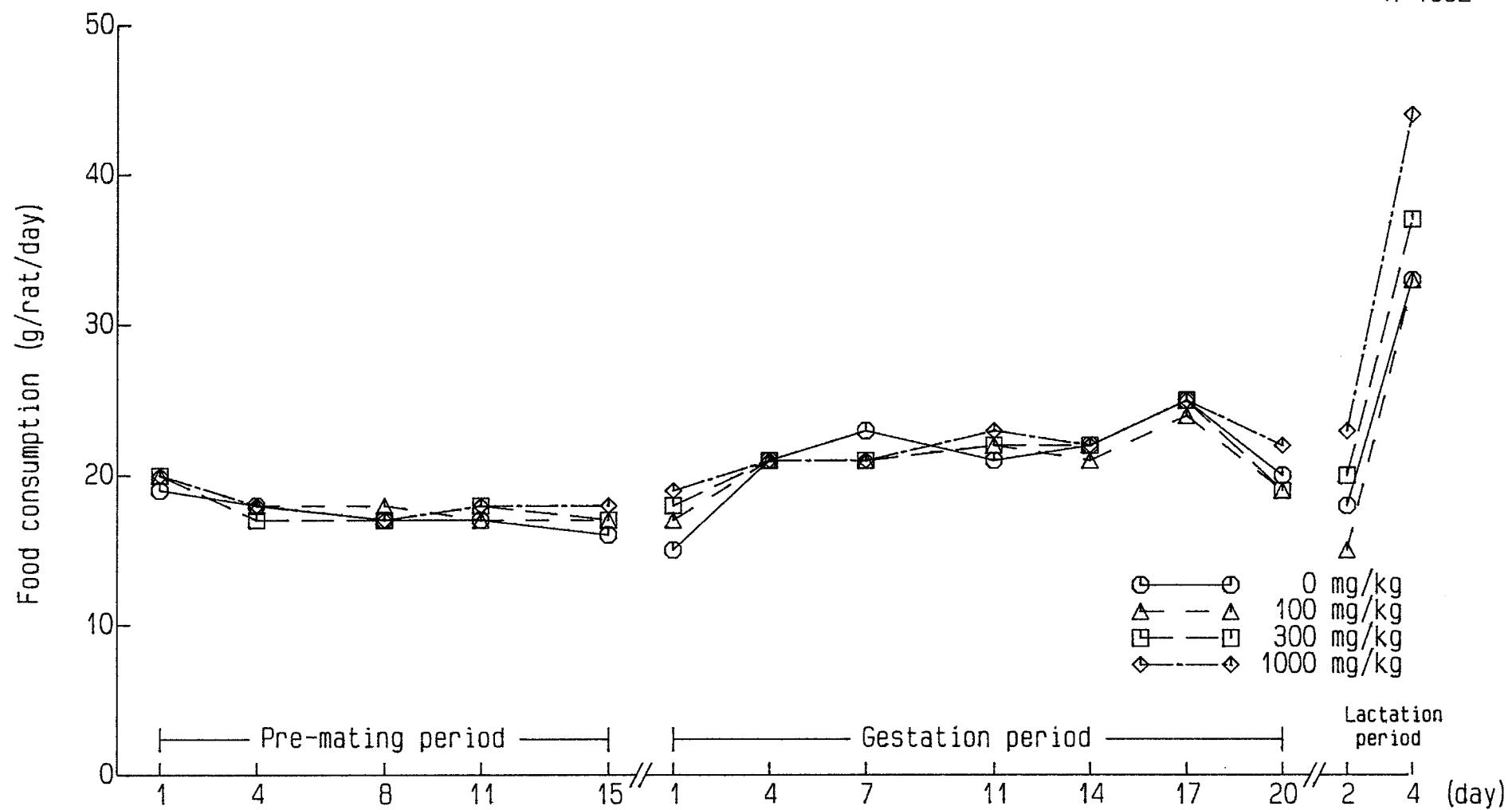


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Food consumption of female rats (Main group)

R-1052

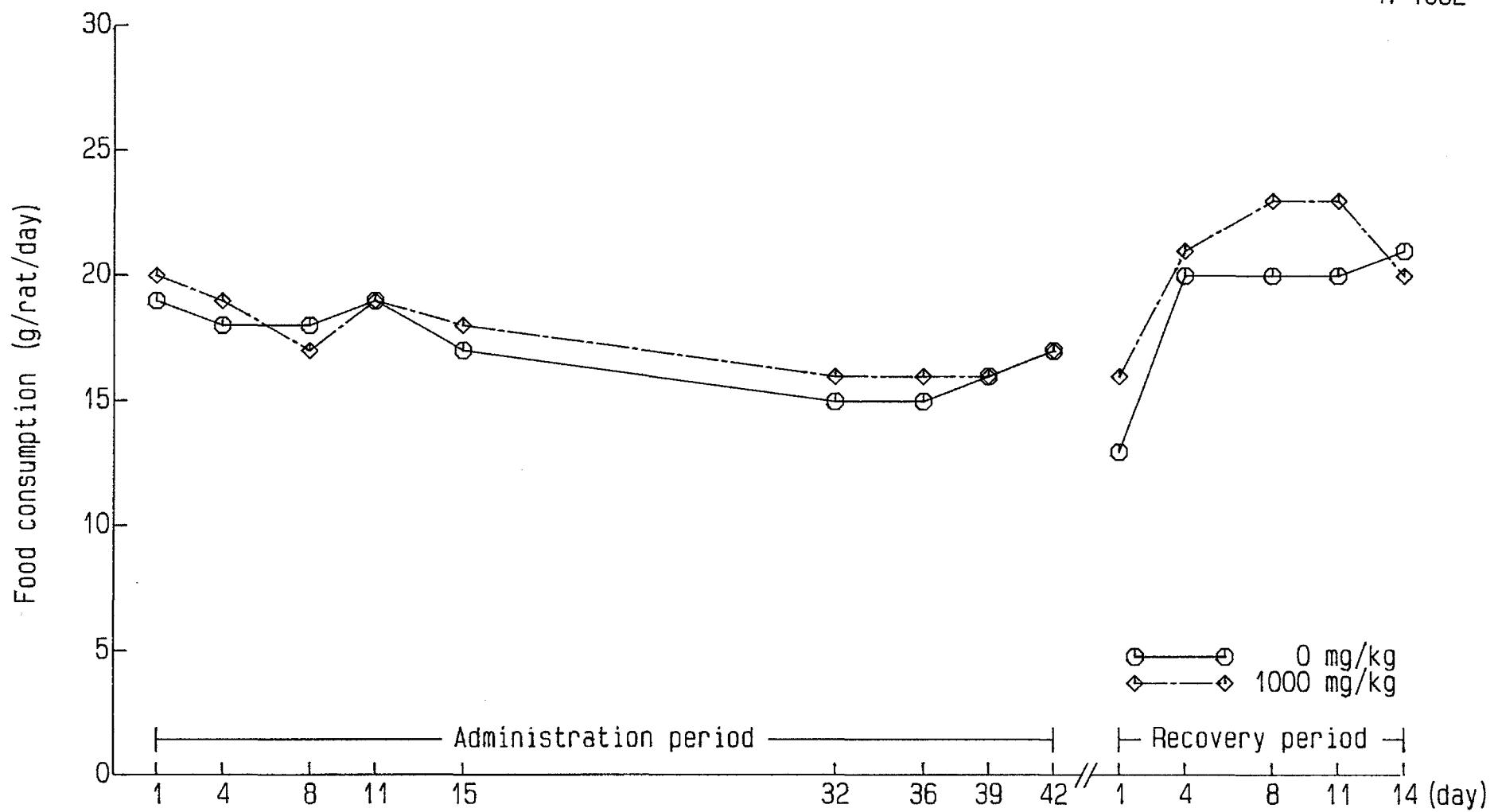


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1, 1-difluoro-, homopolymer
Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration						
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	1	1	1
	Abnormal gait	0	0	0	0	1	1	1
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Signs	Administration																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)	
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
100	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1000	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a): Gestation day

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4a)	5b)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
100	No. of dams	11	11	10 ^{c)}	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	1	0	0	0	0
	Pale skin	0	1	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Day of necropsy

c): One dam was necropsied on lactation day 1 because all pups died.

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Dose mg/kg	Signs	Day of administration						
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43a)
0	No. of animals	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal	12	11	12	12	12
Flattened	0	1a)	0	0	0
Convulsion					
None	12	12	12	12	12
Abnormal behavior					
None	12	12	12	12	12

a): Prone position

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal	12				
Flattened	0	11 1a)		0	0
Convulsion					
None	12	12	12	12	12
Abnormal behavior					
None	12	12	12	12	12

a): Prone position

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 1)

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

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 7)

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

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 14)

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

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 20)

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

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	10	12	12
Posture					
Normal		12	10	12	12
Convulsion					
None		12	10	12	12
Abnormal behavior					
None		12	10	12	12

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		No. of animals	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		No. of animals	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Posture Normal		10	10
Convulsion None		10	10
Abnormal behavior None		10	10

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 1)

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

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 7)

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

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 14)

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

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 20)

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

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Lactation day 4)

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

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-.homopolymer

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

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

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

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

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			5	5
Ease of removal from cage				
Easy		5	5	
Fur condition				
Normal		5	5	
Skin				
Normal		5	5	
Secretions-Eye, Nose				
Absent		5	5	
Exophthalmos				
Absent		5	5	
Palpebral closure				
Normal		5	5	
Mucosal membranes				
Normal		5	5	
Lacrimation				
Normal		5	5	
Piloerection				
Absent		5	5	
Pupil size				
Normal		5	5	
Salivation				
None		5	5	
Abnormal respiration				
Absent		5	5	
Vocalization				
None		5	5	
Reactivity to handling				
Easy		5	5	

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		4 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 3	5 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		11	11	11	11
Small amount		1	1	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		0	0	1	0
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		5 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 1	0 \pm 0
Urination					
None		11	11	12	10
Small amount		1	1	0	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	4 \pm 2	4 \pm 1	5 \pm 2	4 \pm 3	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 1	0 \pm 0	
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal Normal		12	12	12	12
Convulsion None		12	12	12	12
Abnormal behavior None		12	12	12	12
Stereotypy None		12	12	12	12
Gait Normal		12	12	12	12
Posture Normal		12	12	12	12
Grooming None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	5 \pm 2	4 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination None	9	12	11	12	
Small amount	3	0	1	0	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Markedly		0	1a)	0	0
Posture					
Normal		12	11	12	12
Flattened		0	1b)	0	0
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		5 \pm 2	4 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		11	11	11	12
Small amount		1	1	1	0

a): Severely abnormal gait (foot splay, dragging hindlimbs, abdomen touching the ground)

b): Prone position

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Markedly		0	1a)	0	0
Posture					
Normal		12	11	12	12
Flattened		0	1b)	0	0
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		5 \pm 2	3 \pm 2	5 \pm 2	4 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	10	11	12
Small amount		2	2	1	0

a): Severely abnormal gait (foot splay, dragging hindlimbs, abdomen touching the ground)

b): Prone position

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		9 \pm 1	9 \pm 2	9 \pm 2	8 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	11	12	12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	6 \pm 3	7 \pm 2	6 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	11	11	11
Small amount		0	0	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 7)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	11	12	12
Arousal					
Normal		12	11	12	12
Convulsion					
None		12	11	12	12
Abnormal behavior					
None		12	11	12	12
Stereotypy					
None		12	11	12	12
Gait					
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	11	12	12
Grooming					
None		12	11	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	6 \pm 1	6 \pm 3	7 \pm 3	5 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None		12	11	11	12
Small amount		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 14)

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 20)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	11	12	12
Arousal Normal		12	11	12	12
Convulsion None		12	11	12	12
Abnormal behavior None		12	11	12	12
Stereotypy None		12	11	12	12
Gait Normal		12	11	12	12
Posture Normal		12	11	12	12
Grooming None		12	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)	5± 1	4± 1	5± 1	4± 2*D	
Defecation count (Mean±S.D.)	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	
Urination None		12	11	12	12

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

D : Dunnett's test

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	10	12	12
Arousal Normal		12	10	12	12
Convulsion None		12	10	12	12
Abnormal behavior None		12	10	12	12
Stereotypy None		12	10	12	12
Gait Normal		12	10	12	12
Posture Normal		12	10	12	12
Grooming None		12	10	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		6 \pm 1	7 \pm 1	6 \pm 2	6 \pm 1
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination None		12	10	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)		8 \pm 2	9 \pm 4
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 3	9 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)		10 \pm 2	9 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal Normal		10	10
Convulsion None		10	10
Abnormal behavior None		10	10
Stereotypy None		10	10
Gait Normal		10	10
Posture Normal		10	10
Grooming None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)	10 \pm 2	9 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal Normal		10	10
Convulsion None		10	10
Abnormal behavior None		10	10
Stereotypy None		10	10
Gait Normal		10	10
Posture Normal		10	10
Grooming None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)	10 \pm 3	10 \pm 4	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Arousal Normal		5	5
Convulsion None		5	5
Abnormal behavior None		5	5
Stereotypy None		5	5
Gait Normal		5	5
Posture Normal		5	5
Grooming None		5	5
Rearing (Mean \pm S.D.)	9 \pm 1	7 \pm 1*T	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination None		5	5

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

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Arousal Normal		5	5
Convulsion None		5	5
Abnormal behavior None		5	5
Stereotypy None		5	5
Gait Normal		5	5
Posture Normal		5	5
Grooming None		5	5
Rearing (Mean \pm S.D.)	9 \pm 2	10 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		68 \pm 22	80 \pm 15	78 \pm 19	64 \pm 20

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Manipulative test of female rats (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response Normal		5	5	5	5
Approach response Normal		5	5	5	5
Touch response Normal		5	5	5	5
Tail pinch response Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)	56 \pm 18	66 \pm 17	68 \pm 20	66 \pm 14	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal	5	5	
Approach response			
Normal	5	5	
Touch response			
Normal	5	5	
Tail pinch response			
Normal	5	5	
Pupillary reflex			
Pass, both	5	5	
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)	57 \pm 15	65 \pm 21	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)	60 \pm 20	58 \pm 10	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		73 \pm 20	70 \pm 16

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1005	817
	S.D.	119	137
100	No.	5	5
	Mean	997	791
	S.D.	129	145
300	No.	5	5
	Mean	1060	838
	S.D.	23	71
1000	No.	5	5
	Mean	940	758
	S.D.	89	75

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Grip strength of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1010	775
	S.D.	210	193
100	No.	5	5
	Mean	972	718
	S.D.	138	98
300	No.	5	5
	Mean	812	628
	S.D.	121	131
1000	No.	5	5
	Mean	894	648
	S.D.	94	38

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Fore limb g	Hind limb g
0	No. 5	5
	Mean 807	668
	S.D. 125	143
1000	No. 5	5
	Mean 830	674
	S.D. 78	65

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1161	849
	S.D.	283	89
1000	No.	5	5
	Mean	1127	880
	S.D.	144	124

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	915	724
	S.D.	140	44
1000	No.	5	5
	Mean	946	741
	S.D.	81	65

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 395 61	5 273 77	5 214 62	5 168 65	5 148 128	5 74 58
100	No. Mean S.D.	5 437 44	5 359 56	5 269 140	5 186 165	5 140 133	5 175 178
300	No. Mean S.D.	5 435 24	5 383 50	5 263 57	5 209 139	5 108 110	5 62 62
1000	No. Mean S.D.	5 417 44	5 318 84	5 255 107	5 144 114	5 99 86	5 94 100
							292

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 323 42	5 126 70	5 29 21	5 28 30	5 56 69	5 53 99
100	No. Mean S.D.	5 326 94	5 173 145	5 43 55	5 38 35	5 14 13	5 15 8
300	No. Mean S.D.	5 351 59	5 191 58	5 96 81	5 94 68	5 84 89	5 138 126
1000	No. Mean S.D.	5 306 107	5 97 79	5 72 93	5 118 115	5 76 34	5 69 61

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 394 38	5 311 35	5 169 106	5 87 99	5 74 66	5 230 77
1000	No. Mean S.D.	5 427 42	5 315 49	5 265 84	5 215 163	5 151 135	5 53** 55T
							1265 221
							1426 378

Unit : Count

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

T: Student's t-test

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 369 80	5 292 84	5 188 74	5 160 86	5 117 83	5 60 51
1000	No. Mean S.D.	5 368 89	5 192 108	5 147 46	5 98 77	5 96 93	5 130 137
							1185 1033 416

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 332 47	5 206 25	5 111 57	5 141 95	5 76 83	5 110 93
1000	No. Mean S.D.	5 349 54	5 193 79	5 97 62	5 93 138	5 70 121	5 143 104

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	383	397	414	425	438	444	456	464	477	484	502	509
0	S.D.	17	18	20	22	25	25	27	31	33	31	32	35
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	Mean	383	399	417	430	444	451	465	475	490	501	516	526
100	S.D.	17	19	22	24	26	24	25	23	25	25	27	27
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300	Mean	382	398	414	423	437	446	458	467	480	490	507	515
300	S.D.	18	17	19	21	23	23	26	25	27	28	27	28
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	382	398	413	426	440	445	458	470	484	493	510	519
1000	S.D.	17	20	21	23	27	27	29	31	30	33	31	36

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

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

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	244	249	255	258	264
	S.D.	12	12	13	14	8
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	246	249	258	261	266
	S.D.	13	11	13	14	15
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	245	249	256	262	267
	S.D.	12	12	13	17	16
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	251	258	260	266
	S.D.	10	10	12	12	13

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	271	292	307	326	343	376	425
	S.D.	14	17	19	18	18	21	25
100	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	272	294	307	327	342	375	420
	S.D.	17	19	23	24	24	25	29
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	274	295	305	325	341	375	421
	S.D.	14	16	17	17	17	17	14
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	275	298	308	331	346	379	431
	S.D.	15	14	14	18	16	22	20

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
0	No.	12	12
	Mean	318	324
	S.D.	20	30
100	No.	11	10 ^{b)}
	Mean	320	325
	S.D.	18	26
300	No.	12	12
	Mean	313	327
	S.D.	24	19
1000	No.	12	12
	Mean	319	342
	S.D.	20	14

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 1 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Body weight of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0	Mean	244	252	258	263	266	272	274	278	283	281	289	297
0	S.D.	13	12	13	17	14	18	18	17	18	22	18	21
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000	Mean	247	252	259	264	270	277	279	284	285	286	296	301
1000	S.D.	11	12	13	14	15	15	15	19	17	20	20	17

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	505	507	517	517	519
	S.D.	14	13	12	14	15
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	532*	535*	542	545	544
	S.D.	16T	23T	25	23	12

Unit: g

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Body weight of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	295	299	304	305	305
	S.D.	22	24	21	26	22
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	303	306	312	311	309
	S.D.	15	10	12	14	15

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No. Mean S.D.	12 27 3	12 25 3	12 24 3	12 24 3	12 22 2	12 21 2	12 21 2	12 21 2
100	No. Mean S.D.	12 26 2	12 24 2	12 24 3	12 23 2	12 22 3	12 21 2	12 22 2	12 24* 3D
300	No. Mean S.D.	12 26 2	12 25 2	12 24 3	12 23 3	12 22 3	12 21 2	12 24 2	12 24 2
1000	No. Mean S.D.	12 25 2	12 25 2	12 24 3	12 24 2	12 23 2	12 21 2	12 24 3	12 24* 3D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No. Mean S.D.	12 19 3	12 18 2	12 17 2	12 17 3
100	No. Mean S.D.	12 20 4	12 18 3	12 17 2	12 17 3
300	No. Mean S.D.	12 20 3	12 17 3	12 17 4	12 17 3
1000	No. Mean S.D.	12 20 4	12 18 3	12 17 3	12 18 2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	15	21	23	21	22	25
	S.D.	4	3	3	3	2	3
100	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	17	21	21	22	21	24
	S.D.	4	3	3	4	3	3
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	18	21	21	22	22	25
	S.D.	3	3	3	2	2	3
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	19*	21	21	23	22	25
	S.D.	2D	2	2	3	2	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

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

D: Dunnett's test

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

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

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No. Mean S.D.	12 18 10
100	No. Mean S.D.	10 ^{b)} 15 9
300	No. Mean S.D.	12 20 7
1000	No. Mean S.D.	12 23 10
		12 37 8D
		44**

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 1 because all pups died.

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

D: Dunnett's test

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Food consumption of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No. 10	10	10	10	10	10	10	10	10
0	Mean 19	18	18	19	17	15	15	16	17
0	S.D. 2	2	2	3	3	2	2	2	3
1000	No. 10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000	Mean 20	19	17	19	18	16	16	16	17
1000	S.D. 4	4	3	3	3	2	2	3	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	18	25	30	27
	S.D.	2	2	1	3
1000	No.	5	5	5	5
	Mean	21	28	28*	27
	S.D.	3	3	1T	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Food consumption of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	13	20	20	20
	S.D.	3	2	2	1
1000	No.	5	5	5	5
	Mean	16	21	23	23
	S.D.	1	3	4	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	3	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
100	5	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0	1	4	0	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
300	5	0	0	0	0	1	0	2	0	2	0	2	0	3	0	0	1	1	2	1	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	2	2	0	0	1	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL

+ : 10 - 25 mg/dL

+ : 26 - 85 mg/dL

++ : 86 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 600 mg/dL

++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL

+ : 5 - 7.5 mg/dL

+ : 7.6 - 30 mg/dL

++ : 31 - 70 mg/dL

+++ : 71 - 125 mg/dL

++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL

+ : 30 - 60 mg/dL

+ : 61 - 125 mg/dL

++ : 126 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 750 mg/dL

++++ : >750 mg/dL

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood			5) Bilirubin				6) Urobilinogen				7) Color		
		-	+-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0
100	5	3	1	0	1	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0
300	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0
1000	5	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	4	1	0

4) - : <0.03 mg/dL

+- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL

+ : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL +++++ : >10.0 mg/dL

6) +- : <2.0 mg/dL

+ : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL +++++ : >12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow

Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

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

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

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	35	11.4	1884
		S.D.	8	3.1	438
100.	5	Mean	43	14.6	1693
		S.D.	13	5.3	483
300	5	Mean	38	14.8	1678
		S.D.	8	10.4	603
1000	5	Mean	41	15.4	1717
		S.D.	10	6.3	441

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	3	1	0	1	0	0	1	1	2	1	0	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	1	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	2	0	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin				6) Urobilinogen				7) Color					
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	2	1	2	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL +++++ : >10.0 mg/dL

6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL +++++ : >12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Etheno,1,1-difluoro-, homopolymer

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

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

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

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Water intake and urinalysis (Satellite group, Week 6 of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	25	5.8	2566
		S.D.	8	3.3	401
1000	5	Mean	36	8.8	1700**
		S.D.	8	2.9	364T

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

T : Student's t-test

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	2	2	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Table 5-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
1000	5	4	1	0	0	0	4	1	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL +++++ : >10.0 mg/dL

6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL +++++ : >12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	37	14.3	2089
		S.D.	4	2.4	378
1000	5	Mean	43	16.2	1788
		S.D.	8	3.3	351

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	
0	5	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0
1000	5	0	0	1	0	2	0	2	0	0	1	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL +++++ : >10.0 mg/dL

6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL +++++ : >12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	32	8.5	2512
		S.D.	14	5.3	1240
1000	5	Mean	36	13.6	2006
		S.D.	10	9.6	774

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	7	Mean	884	15.4	44.7	50.6	17.5	34.5	2.3	109.1	13.0	18.8	273
		S.D.	37	0.3	0.8	1.4	0.5	0.3	0.4	14.2	0.6	1.5	30
100	5	Mean	908	15.8	45.8	50.5	17.4	34.5	2.3	95.1	12.3	19.1	264
		S.D.	68	0.7	2.4	1.5	0.6	0.4	0.1	10.8	0.5	2.2	22
300	5	Mean	898	15.6	45.6	50.8	17.4	34.3	2.3	104.8	12.3	17.5	282
		S.D.	29	0.4	1.1	2.3	0.9	0.4	0.3	7.1	0.5	1.1	35
1000	7	Mean	872	15.3	44.3	50.8	17.6	34.6	2.3	115.4	12.7	18.7	273
		S.D.	39	0.7	1.7	0.7	0.3	0.3	0.6	8.8	1.0	2.4	24

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC ×10 ² /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (×10 ² /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	7	Mean	96.2	75.7	19.6	1.3	0.3	2.6	0.6	73.0	18.7	1.2	0.3	2.5	0.6
		S.D.	12.9	5.0	3.9	1.0	0.1	0.6	0.3	12.8	3.3	0.8	0.1	0.8	0.3
100	5	Mean	94.0	71.8	23.3	1.9	0.2	2.4	0.4	67.1	22.2	1.8	0.2	2.2	0.4
		S.D.	21.6	2.7	2.8	0.8	0.1	0.2	0.2	13.1	7.8	0.7	0.1	0.7	0.2
300	5	Mean	91.3	77.9	18.1	1.0	0.3	2.2	0.6	70.9	16.7	0.9	0.3	2.0	0.5
		S.D.	14.9	4.8	4.5	0.3	0.1	0.2	0.4	10.2	5.5	0.3	0.1	0.5	0.5
1000	7	Mean	92.0	73.7	22.2	1.2	0.2	2.1	0.5	68.1	20.1	1.2	0.2	1.9	0.6
		S.D.	26.0	4.9	4.4	0.2	0.1	0.8	0.3	21.0	6.4	0.4	0.1	0.9	0.4

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	12	Mean	720	12.8	38.1	53.0	17.8	33.5	5.9	141.7	12.1	16.9	337
		S.D.	47	0.9	2.6	1.7	0.6	0.4	1.3	19.0	1.1	1.8	82
100	5	Mean	729	12.9	38.9	53.4	17.7	33.2	7.4	131.9	12.1	16.5	334
		S.D.	32	0.7	2.0	2.0	0.9	0.4	1.9	23.8	0.6	2.5	39
300	5	Mean	700	13.3	39.4	56.3*	19.0**	33.8	7.8	135.4	11.9	16.4	321
		S.D.	62	1.1	3.2	3.0D	0.6D	0.7	2.8	11.7	0.4	1.3	85
1000	12	Mean	695	12.9	38.6	55.4*	18.6*	33.5	7.4	133.0	11.9	15.9	360
		S.D.	34	0.9	2.3	1.9D	0.7D	0.5	1.7	21.5	0.8	1.9	92

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	12	Mean	116.0	59.8	36.9	0.7	0.2	2.1	0.5	68.6	43.7	0.7	0.2	2.3	0.6
		S.D.	27.9	9.5	10.2	0.5	0.1	0.9	0.2	18.1	17.7	0.4	0.1	1.1	0.3
100	5	Mean	111.2	53.7	43.2	0.5	0.2	1.9	0.4	58.8	49.0	0.6	0.2	2.1	0.5
		S.D.	30.0	6.8	7.2	0.3	0.0	0.7	0.1	13.6	19.7	0.4	0.1	1.0	0.2
300	5	Mean	106.3	54.7	41.3	0.9	0.2	2.5	0.4	56.3	46.0	0.9	0.2	2.5	0.4
		S.D.	30.5	12.5	12.9	0.5	0.0	1.3	0.1	14.4	25.5	0.3	0.1	1.1	0.1
1000	12	Mean	135.6	56.1	40.3	0.5	0.2	2.4	0.5	74.3	56.3	0.6	0.3	3.4	0.8
		S.D.	48.3	8.9	8.7	0.1	0.1	1.2	0.2	22.9	30.4	0.2	0.1	2.5	0.4

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (Satellite group, End of administration))

Female

Dose mg/kg	No.	RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 830	14.7	42.1	50.8	17.6	34.7	2.0	111.1	11.7	15.6	194
		S.D. 11	0.2	1.0	1.0	0.3	0.2	0.4	12.7	0.4	2.3	17
1000	5	Mean 811	14.7	42.4	52.3	18.1	34.7	2.1	105.9	11.6	17.4	196
		S.D. 22	0.3	1.1	2.1	0.6	0.2	0.4	6.4	0.3	2.7	14

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (Satellite group, End of administration))

Female

Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^2/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	71.3	76.3	19.7	1.3	0.2	2.0	0.4	53.5	14.8	1.0	0.2	1.5	0.3
		S.D.	24.3	6.0	5.6	0.4	0.0	0.5	0.1	15.8	7.9	0.5	0.1	0.8	0.1
1000	5	Mean	82.7	82.2	13.8	1.4	0.2	1.7	0.6*	68.4	11.0	1.1	0.2	1.4	0.5*
		S.D.	19.3	3.4	3.5	0.6	0.1	0.7	0.1T	18.5	1.9	0.5	0.1	0.6	0.1T

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 930	15.5 0.5	45.4 1.6	48.9 2.3	16.7 0.7	34.1 0.3	1.8 0.3	112.2 4.1	14.2 2.3	21.4 2.9	271 32
1000	5	Mean 898	15.4 0.5	44.9 1.4	50.1 1.9	17.2 0.6	34.4 0.5	1.9 0.8	112.8 4.6	12.5 0.5	18.5 1.5	246 31

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	108.7	82.8	12.9	1.4	0.4	2.0	0.6	90.6	13.5	1.4	0.4	2.1	0.7
		S.D.	34.4	2.5	1.8	0.5	0.1	0.5	0.3	30.9	2.7	0.1	0.2	0.6	0.5
1000	5	Mean	103.9	79.3	16.3	1.5	0.3	2.1	0.4	82.6	16.8	1.5	0.3	2.2	0.4
		S.D.	19.2	4.4	3.9	0.4	0.0	0.7	0.1	17.6	4.0	0.3	0.1	0.8	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	851	15.3	43.1	50.7	18.0	35.5	1.6	123.2	11.8	18.7	192
		S.D.	20	0.3	0.8	1.2	0.5	0.4	0.2	14.4	0.6	2.1	10
1000	5	Mean	874	15.3	43.7	50.1	17.6	35.1	1.4	114.0	11.4	17.8	189
		S.D.	46	0.5	2.0	2.8	0.9	0.7	0.5	4.0	0.2	1.4	11

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	60.9	81.3	14.5	1.7	0.2	1.7	0.5	50.0	8.2	1.1	0.1	1.1	0.3
		S.D.	15.4	4.9	5.8	0.6	0.1	0.5	0.3	15.3	1.8	0.5	0.1	0.5	0.3
1000	5	Mean	51.1	71.7	22.8	2.6	0.1	2.5	0.3	36.1	12.2	1.3	0.1	1.3	0.2
		S.D.	10.4	8.5	9.3	0.6	0.1	0.6	0.3	5.0	7.0	0.3	0.0	0.4	0.1

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	7	Mean	67	29	53	0	429	51	46	82	0.1	141
		S.D.	7	2	6	0	78	8	12	8	0.0	12
100	5	Mean	77	38	75	0	508	51	31	82	0.1	135
		S.D.	31	13	59	0	166	12	14	15	0.0	12
300	5	Mean	56	29	52	0*	438	50	39	81	0.1	149
		S.D.	5	6	9	1DT	114	14	8	14	0.1	19
1000	7	Mean	70	31	61	0	445	40	28*	67	0.1	137
		S.D.	16	10	14	0	118	11	5D	12	0.1	14

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

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	7	Mean	12	0.26	144	4.9	110	9.9	6.7	5.9	3.2	1.23
		S.D.	2	0.03	2	0.3	1	0.2	0.5	0.2	0.2	0.08
100	5	Mean	12	0.25	146	4.8	110	9.8	6.4	6.1	3.2	1.14
		S.D.	1	0.03	1	0.3	1	0.2	0.6	0.1	0.1	0.11
300	5	Mean	12	0.23	144	4.8	110	9.9	6.7	6.1	3.2	1.15
		S.D.	1	0.05	1	0.3	1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.08
1000	7	Mean	13	0.25	145	4.8	112*	9.7	6.3	5.9	3.2	1.16
		S.D.	1	0.03	1	0.2	1D	0.2	0.3	0.2	0.1	0.05

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

D : Dunnett's test

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	12	Mean	84	55	42	0	289	61	58	116	0.1	136
		S.D.	29	18	10	0	109	16	22	25	0.0	11
100	5	Mean	82	54	44	0	335	60	53	115	0.1	132
		S.D.	29	22	15	0	179	7	33	17	0.0	6
300	5	Mean	74	48	37	1	287	53	46	102	0.1	133
		S.D.	24	13	5	1	113	11	14	22	0.0	9
1000	12	Mean	80	53	40	0	308	53	49	107	0.1	131
		S.D.	25	16	13	0	142	10	19	18	0.0	13

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	12	Mean	11	0.30	141	4.6	107	9.9	7.4	6.0	3.3	1.22
		S.D.	3	0.04	1	0.3	3	0.2	0.7	0.3	0.2	0.10
100	5	Mean	12	0.29	141	4.5	108	10.0	7.3	6.0	3.3	1.23
		S.D.	3	0.06	2	0.2	1	0.2	1.1	0.3	0.2	0.09
300	5	Mean	15*	0.28	142	4.3	108	10.0	7.2	6.0	3.3	1.20
		S.D.	2D	0.03	1	0.2	2	0.2	1.0	0.2	0.1	0.09
1000	12	Mean	15*	0.29	142	4.4	108	10.0	7.3	6.0	3.3	1.22
		S.D.	3D	0.04	1	0.4	2	0.3	0.6	0.4	0.2	0.09

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

D : Dunnett's test

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (Satellite group, End of administration))

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	74	31	72	0	217	56	23	115	0.1	132
		S.D.	21	8	29	1	51	8	10	15	0.0	13
1000	5	Mean	57	23	49	0	255	58	33	116	0.1	135
		S.D.	11	6	14	0	78	4	19	4	0.0	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (Satellite group, End of administration))

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	15	0.32	142	4.2	111	10.0	4.7	6.5	3.9	1.45
		S.D.	3	0.03	2	0.1	1	0.2	0.6	0.2	0.2	0.15
1000	5	Mean	16	0.30	142	4.2	112	10.1	4.8	6.5	3.9	1.48
		S.D.	0	0.03	1	0.2	2	0.2	0.6	0.1	0.2	0.12

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	59	28	37	1	313	51	40	84	0.1	150
		S.D.	6	2	6	1	43	11	12	13	0.0	13
1000	5	Mean	69	34	51*	1	340	43	34	71	0.1	162
		S.D.	17	8	9T	0	90	10	7	7	0.0	20

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

T : Student's t-test

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean S.D.	14 2	0.27 0.03	143 1	4.6 0.1	109 1	9.3 0.1	5.8 0.3	6.2 0.1	3.2 0.1
1000	5	Mean S.D.	15 2	0.27 0.03	144 2	4.4 0.2	109 2	9.4 0.1	6.4 0.7	6.0 0.2	3.2 0.1

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	63	27	44	2	169	54	17	108	0.1	127
		S.D.	4	6	5	0	24	7	12	15	0.0	24
1000	5	Mean	57	24	40	1	154	61	21	116	0.1	132
		S.D.	9	5	2	1	63	10	5	16	0.0	14

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean 19	0.35	143	4.4	113	9.5	5.0	6.3	3.6	1.34
		S.D. 1	0.02	1	0.6	1	0.3	0.7	0.2	0.2	0.14
1000	5	Mean 18	0.36	143	4.3	113	9.7	4.7	6.7*	3.7	1.26
		S.D. 1	0.03	2	0.2	2	0.3	0.5	0.2T	0.2	0.09

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

T : Student's t-test

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	79.2	6.3	4.89
		S.D.	14.5	1.2	1.08
100	5	Mean	75.6	6.0	4.30
		S.D.	12.2	0.8	3.76
300	5	Mean	73.9	6.8	3.99
		S.D.	14.7	1.0	2.40
1000	7	Mean	75.9	6.0	3.63
		S.D.	11.4	1.0	2.09

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	12	Mean	78.1	3.6	4.40
		S.D.	11.1	0.7	1.83
100	5	Mean	82.4	3.7	6.12
		S.D.	3.5	0.6	2.77
300	5	Mean	84.9	5.0**	4.67
		S.D.	9.7	1.1D	1.19
1000	12	Mean	72.3	4.1	6.18
		S.D.	12.0	0.7	3.24

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

D : Dunnett's test

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	71.9	4.4	2.26
		S.D.	8.3	0.5	1.43
1000	5	Mean	65.7	4.2	2.64
		S.D.	8.2	0.6	1.57

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No. 5		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	74.3	5.0	4.80
		S.D.	13.8	0.4	2.75
1000	5	Mean	74.1	4.7	8.09
		S.D.	4.8	1.2	4.25

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	80.4	3.5	1.61
		S.D.	19.6	0.6	0.88
1000	5	Mean	89.9	3.3	2.87
		S.D.	16.3	0.9	3.29

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	499	2.06	12.2	22.4	273	1.38
		S.D.	43	0.06	1.7	7.5	53	0.10
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	502	2.14	12.3	22.7	296	1.46
		S.D.	18	0.05	1.4	4.6	68	0.18
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	500	2.14	14.3	24.8	317	1.47
		S.D.	25	0.03	1.9	1.6	63	0.14
	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	496	2.05	13.3	24.0	335	1.46
		S.D.	46	0.12	1.5	6.1	79	0.11
Relative	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	0.41	2.5	4.4	55	0.28	
		S.D.	0.03	0.2	1.2	10	0.03	
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.43	2.5	4.6	59	0.29	
		S.D.	0.02	0.3	1.0	13	0.02	
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.43	2.8	5.0	63	0.29	
		S.D.	0.02	0.3	0.4	11	0.02	
	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	0.41	2.7	4.9	68	0.30	
		S.D.	0.03	0.3	1.2	20	0.03	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
		0	No. Mean S.D.	7 13.06 1.59	7 0.73 0.07	7 3.03 0.17
Absolute	100		No. Mean S.D.	5 13.94 0.99	5 0.81 0.07	5 3.10 0.19
	300		No. Mean S.D.	5 14.15 1.32	5 0.73 0.06	5 3.26 0.29
	1000		No. Mean S.D.	7 14.05 1.71	7 0.77 0.12	7 3.14 0.20
	0		No. Mean S.D.	7 2.61 0.15	7 0.15 0.01	7 0.61 0.03
Relative	100		No. Mean S.D.	5 2.77 0.12	5 0.16 0.02	5 0.62 0.03
	300		No. Mean S.D.	5 2.83 0.22	5 0.15 0.01	5 0.65 0.06
	1000		No. Mean S.D.	7 2.83 0.23	7 0.15 0.02	7 0.64 0.07

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of male rats (End of administration period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	7 499 43	7 3.25 0.22
Absolute	100	No. Mean S.D.	12 509 25	12 1267 70
	300	No. Mean S.D.	12 495 28	12 1261 116
	1000	No. Mean S.D.	7 496 46	7 1338 99
	0	No. Mean S.D.	7 0.65 0.06	7 253 19
Relative	100	No. Mean S.D.	12 0.63 0.03	12 250 19
	300	No. Mean S.D.	12 0.66 0.08	12 256 29
	1000	No. Mean S.D.	7 0.69 0.07	7 271 15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	302	1.90	16.9	16.3	180	0.94
		S.D.	26	0.08	2.1	4.7	74	0.07
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	288	1.92	17.4	17.0	163	0.88
		S.D.	11	0.05	3.4	3.1	75	0.09
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	307	2.00*	17.3	18.6	185	1.03*
		S.D.	13	0.06D	1.3	2.9	24	0.06D
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	313	1.97*	19.5**	16.5	193	1.02*
		S.D.	11	0.06D	1.0D	4.3	53	0.06D
Relative	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.63	5.6	5.4	58	0.31	
		S.D.	0.06	0.7	1.3	22	0.02	
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.67	6.0	5.9	56	0.31	
		S.D.	0.02	1.0	1.2	24	0.02	
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.65	5.6	6.1	60	0.33*	
		S.D.	0.03	0.5	1.1	7	0.02D	
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.63	6.3*	5.3	62	0.33	
		S.D.	0.04	0.5D	1.3	17	0.02	

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

		Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
Dose mg/kg		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	12 10.29 0.86	12 0.61 0.11	12 1.94 0.18	12 75 11	12 104.6 9.3
	100	No. Mean S.D.	5 9.70 0.60	5 0.56 0.17	5 1.94 0.17	5 67 8	5 99.7 15.1
	300	No. Mean S.D.	5 10.93 1.12	5 0.68 0.13	5 2.06 0.08	5 93* 10D	5 114.5 14.0
Relative	1000	No. Mean S.D.	12 10.80 0.50	12 0.71 0.08	12 2.04 0.15	12 88* 11D	12 113.3 9.4
	0	No. Mean S.D.	12 3.41 0.21	12 0.20 0.03	12 0.64 0.05	12 34.7 4	12 210 37
	100	No. Mean S.D.	5 3.37 0.15	5 0.19 0.05	5 0.67 0.04	5 23 3	5 34.7 5.8
Relative	300	No. Mean S.D.	5 3.56 0.28	5 0.22 0.04	5 0.67 0.02	5 30* 3D	5 37.3 3.9
	1000	No. Mean S.D.	12 3.46 0.20	12 0.23 0.03	12 0.65 0.04	12 28 4	12 205 25

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

D: Dunnett's test

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	281	1.93	16.7	300	0.91
		S.D.	17	0.06	2.1	63	0.04
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	286	1.96	17.4	306	0.91
		S.D.	19	0.05	1.3	62	0.10
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	5.9	5.0	106	0.33
		S.D.	0.05	0.6	0.8	18	0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	6.1	5.9	106	0.32
		S.D.	0.06	0.6	0.9	17	0.04

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

	Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.60	0.51	1.85	72	83.9
		S.D.	0.76	0.07	0.15	8	18.1
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.69	0.55	1.96	66	78.7
		S.D.	0.40	0.07	0.15	3	10.6
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.70	0.18	0.66	25	29.8
		S.D.	0.15	0.03	0.04	2	5.5
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.70	0.19	0.69	23	27.8
		S.D.	0.16	0.02	0.04	3	4.9

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of male rats (End of recovery period)

Dose mg/kg		Body weight g	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	493	2.15	12.4	19.3	249
		S.D.	16	0.08	0.6	3.1	66
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	513	2.12	12.6	21.5	260
		S.D.	24	0.12	2.0	1.6	32
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.44	2.5	4.0	51	0.29
		S.D.	0.03	0.2	0.7	15	0.05
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.41	2.5	4.2	51	0.29
		S.D.	0.01	0.3	0.4	5	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of male rats (End of recovery period)

Dose mg/kg		Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Testis (R+L)	Epididymis (R+L)
		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	12.74	0.72	3.21	55	3.25
		S.D.	0.66	0.08	0.12	6	0.23
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	14.01*	0.71	3.25	54	3.17
		S.D.	0.69T	0.09	0.24	9	0.24
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.59	0.15	0.65	11	0.66
		S.D.	0.20	0.02	0.03	1	0.05
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.74	0.14	0.63	10	0.62
		S.D.	0.21	0.01	0.04	2	0.04

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

T: Student's t-test

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Organ weight of female rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	287	1.95	18.1	16.3	268
		S.D.	21	0.06	3.1	2.7	67
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	290	1.97	18.2	17.4	309
		S.D.	16	0.07	1.7	2.4	29
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.68	6.3	5.7	93	0.31
		S.D.	0.04	0.7	1.2	16	0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.68	6.3	6.0	107	0.32
		S.D.	0.06	0.3	0.6	5	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Organ weight of female rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	6.97	0.51	1.85	70	84.7
		S.D.	0.62	0.09	0.21	9	16.6
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.59	0.53	1.83	72	90.4
		S.D.	0.83	0.09	0.21	7	8.7
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.43	0.18	0.64	24	29.6
		S.D.	0.17	0.02	0.04	4	6.0
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.62	0.18	0.63	25	31.2
		S.D.	0.16	0.04	0.05	2	2.8

No significant difference between treated group and control group.

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Epididymis					
Small		0	0	1	0
Focus,yellow		1	1	0	1
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Nodule		1	0	0	0
Kidney					
Cyst		0	1	0	0
Pituitary					
Cyst		0	0	1	0
Testis					
Small		0	0	1	0
Thyroid					
Aplasia		0	0	0	1
Vertebra					
Nodule		0	1	0	0

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Thyroid Small		1	0

F : Female

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Gross pathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 10	F 300 12	F 1000 12
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Diverticulum		0	1	0	0
Liver					
Focus,white		0	0	0	1
Stomach					
Focus,dark red,forestomach		1	0	0	0
Focus,dark red,glandular stomach		3	1	2	1

F : Female

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer
Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Stomach Nodule,limiting ridge		1	0	0	0

M : Male, F : Female

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	100
	Number:	1
All tissues		
Not remarkable		1

F : Female

Table 10-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Gross pathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 100 1
General descriptions		
Discoloration,pale,general Discolored skin,pale		1 1

F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose(mg/kg):	0	100	300	1000
	Number:	7	12	12	7
Adrenal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebrum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebellum(pons)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Epididymis					
Number examined		7	1	1	7
Not remarkable		4	0	0	4
Cell infiltration,interstitial		2	0	0	2
minimal		2	0	0	2
Granuloma,spermatic		1	1	0	1
mild		1	1	0	1
Decrease sperm,ductal		0	0	1	0
severe		0	0	1	0
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		2	0	0	2
Myocarditis,focal		5	0	0	2
minimal		5	0	0	2
Intestine,duodenum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,jejunum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,cecum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		3	0	0	3
Cell infiltration,mucosal		4	0	0	4
minimal		4	0	0	4
Intestine,colon					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose(mg/kg):	0	100	300	1000
Findings	Number:	7	12	12	7
Intestine, rectum					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Kidney					
Number examined	7	1	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	5
Dilatation,tubular,cystic	0	1	0	0	1
minimal	0	0	0	0	0
mild	0	1	0	0	0
Regeneration,tubular	0	1	0	0	2
minimal	0	1	0	0	2
mild	0	1	0	0	0
Liver					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	3	0	0	0	4
Vacuolation,hepatocyte,periportal	2	0	0	0	0
minimal	1	0	0	0	0
mild	1	0	0	0	0
Microgranuloma	3	0	0	0	2
minimal	3	0	0	0	2
Altered cell focus,eosinophilic	0	0	0	0	1
minimal	0	0	0	0	1
Lung(bronchus)					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	6	0	0	0	6
Appearance,alveolar macrophage	0	0	0	0	1
minimal	0	0	0	0	1
Metaplasia,osseous	1	0	0	0	0
minimal	1	0	0	0	0
Lymph node,mesenteric					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Lymph node,submandibular					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Mammary gland,inguinal					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Mesentery					
Number examined	1	0	0	0	0
Hemorrhage,focal	1	0	0	0	0
minimal	1	0	0	0	0
Parathyroid					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Pituitary					
Number examined	7	0	1	0	7
Not remarkable	7	0	0	1	7
Aberrant craniopharyngeal tissue	0	0	1	0	0
mild	0	0	1	0	0

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	M 0 Number: Findings	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Prostate					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		3	0	0	5
Cell infiltration,inflammatory		4	0	0	2
minimal		3	0	0	2
mild		1	0	0	0
Sciatic nerve					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Seminal vesicle					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spinal cord,thoracic					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spleen					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	6
Hematopoiesis,extramedullary		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Stomach					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Testis					
Number examined		7	0	1	7
Not remarkable		6	0	0	6
Atrophy,seminiferous tubular		1	0	1	0
minimal		1	0	0	0
severe		0	0	1	0
Thyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	6
Aplasia		0	0	0	1
present		0	0	0	1
Thymus					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Trachea					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Urinary bladder					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Vertebra					
Number examined		0	1	0	0
Tumor infiltration/metastasis		0	1	0	0
mild		0	1	0	0

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Adrenal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow,femoral			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow,sternal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebrum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebellum(pons)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Eye			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Heart			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,duodenum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,jejunum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,ileum(Peyer's patch)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,cecum			
Number examined		5	5
Not remarkable		2	4
Cell infiltration,mucosal			
minimal		3	1
mild		2	1
		1	0
Intestine,colon			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,rectum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Kidney			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Liver			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	3
Microgranuloma		1	2
minimal		1	2
Lung(bronchus)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	4
Appearance,alveolar macrophage		0	1
minimal		0	1
Lymph node,mesenteric			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Mammary gland,inguinal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Ovary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Parathyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pituitary			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	5
Cyst		1	0
minimal		1	0
Sciatic nerve			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spinal cord,thoracic			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spleen			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Stomach			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	5
Cell infiltration,mucosal		1	0
minimal		1	0
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Trachea			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Urinary bladder			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Uterus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Vagina			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Findings	Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 10	F 300 12	F 1000 12
Adrenal						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Bone+Bone marrow,femoral						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Bone+Bone marrow,sternal						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Cerebrum						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Cerebellum(pons)						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Eye						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		11	0	0	11
	Dysplasia,retinal minimal		1	0	0	1
Heart						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Intestine,duodenum						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Intestine,jejunum						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Intestine,ileum(Peyer's patch)						
	Number examined		12	1	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
	Diverticulum mild		0	1	0	0
Intestine,cecum						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Intestine,colon						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Intestine,rectum						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		12	0	0	12
Kidney						
	Number examined		12	0	0	12
	Not remarkable		10	0	0	12
	Vacuolation,tubular cell mild		1	0	0	0

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex:	F 0 Number:	F 100 10	F 300 12	F 1000 12
Kidney (continued)					
Necrosis,tubular cell mild		1 1	0 0	0 0	0 0
Liver					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	9
Necrosis,focal mild		0 0	0 0	0 0	1 1
Microgranuloma minimal		1 1	0 0	0 0	2 2
Lung(bronchus)					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	11
Appearance,alveolar macrophage minimal		1 1	0 0	0 0	1 1
Lymph node,mesenteric					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Lymph node,submandibular					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Mammary gland,inguinal					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Cell infiltration,inflammatory minimal		2 2	0 0	0 0	0 0
Ovary					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Parathyroid					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Pituitary					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	11
Aberrant craniopharyngeal tissue minimal		1 1	0 0	0 0	0 0
Cyst minimal		1 1	0 0	0 0	1 1
Sciatic nerve					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Spinal cord,thoracic					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Spleen					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		4	0	0	1
Hematopoiesis,extramedullary minimal mild		8 7 1	0 0 0	0 0 0	11 8 3

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex:	F 0 Number: 12	F 100 10	F 300 12	F 1000 12
Findings					
Stomach					
Number examined		12	1	2	12
Not remarkable		8	1	0	12
Erosion,glandular stomach		3	0	2	0
minimal		3	0	2	0
Ulcer,forestomach		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Thyroid					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Thymus					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		9	0	0	12
Atrophy		2	0	0	0
mild		1	0	0	0
moderate		1	0	0	0
Hyperplasia,epithelial,focal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Trachea					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Urinary bladder					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Uterus					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Vagina					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12

F : Female

Table 11-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Stomach					
Number examined		1	0	0	0
Cyst,inclusion minimal		1	0	0	0
		1	0	0	0

M : Male, F : Female

Table 11-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	100
	Number:	1
Adrenal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,femoral		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,sternal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebrum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebellum(pons)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Eye		
Number examined		1
Not remarkable		1
Heart		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,duodenum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,jejunum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,ileum(Peyer's patch)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,cecum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,colon		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,rectum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Kidney		
Number examined		1
Not remarkable		1
Liver		
Number examined		1
Not remarkable		1

F : Female

Table 11-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	100
	Number:	1
Lung(bronchus)		
Number examined	1	
Cell infiltration,perivascular	1	
minimal	1	
Lymph node,mesenteric		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Lymph node,submandibular		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Mammary gland,inguinal		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Ovary		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Parathyroid		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Pituitary		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Sciatic nerve		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Spinal cord,thoracic		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Spleen		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Stomach		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Thyroid		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Thymus		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Trachea		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Urinary bladder		
Number examined	1	
Not remarkable	1	

F : Female

Table 11-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer
Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 100 1
Uterus		
Number examined	1	
Endometritis	1	
mild	1	
Vagina		
Number examined	1	
Not remarkable	1	

F : Female

Table 11-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
	Dose(mg/kg):	100
Findings	Number:	1
Adrenal		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Bone+Bone marrow,femoral		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Bone+Bone marrow,sternal		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Cerebrum		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Cerebellum(pons)		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Eye		
Number examined	1	
Hemorrhage,retinal	1	
minimal	1	
Heart		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,duodenum		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,jejunum		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,ileum(Peyer's patch)		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,cecum		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,colon		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Intestine,rectum		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Kidney		
Number examined	1	
Vacuolation,tubular cell	1	
mild	1	
Necrosis,tubular cell	1	
minimal	1	

F : Female

Table 11-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	100
	Number:	1
Liver		
Number examined		1
Necrosis, hepatocytic, central		1
minimal		1
Lung(bronchus)		
Number examined		1
Hemorrhage, focal		1
minimal		1
Lymph node,mesenteric		
Number examined		1
Not remarkable		1
Lymph node,submandibular		
Number examined		1
Not remarkable		1
Mammary gland,inguinal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Ovary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Parathyroid		
Number examined		1
Not remarkable		1
Pituitary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Sciatic nerve		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spinal cord,thoracic		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spleen		
Number examined		1
Hematopoiesis,extramedullary		1
mild		1
Stomach		
Number examined		1
Not remarkable		1
Thyroid		
Number examined		1
Not remarkable		1
Thymus		
Number examined		1
Atrophy		1
moderate		1

F : Female

Table 11-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	
	Number:	
Trachea		
Number examined		1
Not remarkable		1
Urinary bladder		
Number examined		1
Not remarkable		1
Uterus		
Number examined		1
Endometritis		1
mild		1
Vagina		
Number examined		1
Not remarkable		1

F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	0	6	6	3.5 ± 0.5
100	12	0	0	0	6	6	3.5 ± 0.5
300	12	0	0	0	8	4	3.3 ± 0.5
1000	12	0	0	0	6	6	3.5 ± 0.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	Male				Female			
	No. of males	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	2.9±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.9±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)
100	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)
300	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	2.4±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.4±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)

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

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

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene, 1,1-difluoro-, homopolymer

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	21.9 0.3	188	187	99.4	2 (1.0)	181	96.7
	Mean					15.7	15.6	2.0	(3.4)	15.1	6.8
	S.D.					2.1	2.2			2.4	
100	Total	11	11	100.0	22.0 0.4	174	170	98.2	3 (1.7)	158	93.2
	Mean					15.8	15.5	6.0	(2.9)	14.4	9.5
	S.D.					2.1	1.6			1.9	
300	Total	12	12	100.0	22.0 0.4	190	189	99.4	3 (1.5)	172	90.7
	Mean					15.8	15.8	1.9	(3.5)	14.3	
	S.D.					1.5	1.6			2.6	14.1
1000	Total	12	12	100.0	21.9 0.5	196	192	98.0	2 (1.0)	186	97.1
	Mean					16.3	16.0	3.9	(2.3)	15.5	
	S.D.					1.6	1.7			1.4	4.1

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

No significant difference in any treated groups from control group

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	12	Total	83	98	79	96	0	
		Mean	6.9	8.2	6.6	8.0	(0.0)	
		S.D.	2.7	2.3	2.6	2.0	(0.0)	
100	11	Total	77	81	70	68	0	
		Mean	7.0	7.4	7.0	6.8	(0.0)	
		S.D.	1.7	2.2	1.8	2.1	(0.0)	
300	12	Total	106	66	104	64	0	
		Mean	8.8	5.5	8.7	5.3	(0.0)	
		S.D.	2.3	2.4	2.2	2.3	(0.0)	
1000	12	Total	91	95	91	94	0	
		Mean	7.6	7.9	7.6	7.8	(0.0)	
		S.D.	1.8	1.5	1.8	1.5	(0.0)	

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

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

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

D: Dunnett's test

Table 16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	181	175
	Mean		15.1	14.6
	S.D.		2.4	2.1
100	Total	11	158	138
	Mean		14.4	12.5
	S.D.		1.9	4.4
300	Total	12	172	168
	Mean		14.3	14.0
	S.D.		2.6	2.7
1000	Total	12	186	185
	Mean		15.5	15.4
	S.D.		1.4	1.5

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

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-,homopolymer

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No. Mean S.D.	12 6.5 0.7	12 9.8 1.6	12 3.3 1.2	12 6.1 0.6	12 3.0 1.0
100	No. Mean S.D.	11 6.3 0.5	10 ^{b)} 9.2 1.5	10 2.9 1.1	11 6.0 0.5	10 ^{b)} 8.9 1.4
300	No. Mean S.D.	12 6.5 0.6	12 10.1 1.7	12 3.6 1.2	12 6.0 0.6	12 3.3 1.5
1000	No. Mean S.D.	12 6.3 0.4	12 9.6 0.8	12 3.3 0.7	12 6.0 0.3	12 3.1 0.9

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): All pups in one dam died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Ethene,1,1-difluoro-, homopolymer

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		79	70	104	91
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		96	68	64	94
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0