

R-1050

最 終 報 告 書

試験表題：6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドのラットを用いた
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-1050

試験期間：2010年5月19日~2011年4月27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	15
6.	試験材料及び方法	16
6.1	被験物質及び媒体	16
6.1.1	被験物質	16
6.1.2	媒体	17
6.2	投与液の調製及び保存方法	17
6.2.1	対照群投与液の採取	17
6.2.2	被験液の調製及び保存	17
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	18
6.3	試験動物種及び系統の選択理由	20
6.4	試験動物	20
6.5	飼育条件	21
6.6	動物の識別	21

6.7	投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由	22
6.8	投与方法	22
6.9	投与量及び群構成	22
6.10	投与量の設定根拠	23
6.11	観察及び検査の方法	23
6.11.1	一般状態の観察	23
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	23
6.11.3	体重測定	24
6.11.4	摂餌量測定	25
6.11.5	腔垢検査	25
6.11.6	交配方法	25
6.11.7	分娩及び哺育観察	25
6.11.8	尿検査（摂水量測定を含む）	26
6.11.9	血液学検査	27
6.11.10	血液化学検査	28
6.11.11	血中ホルモン（TSH、T3 及び T4）測定	29
6.11.12	病理学検査	29
6.12	統計解析	30
6.12.1	パラメータの算出	30
6.12.2	検定	31
7.	試験結果	33
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	33
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）	33
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	34
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	34
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30）	34
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）	35
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10）	35
7.8	血中ホルモン（TSH、T3 及び T4）測定（Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5）	36
7.9	器官重量（Table 9-1~9-11、Appendix 9-1~9-42）	36
7.10	剖検所見（Table 10-1~10-4、Appendix 10-1~10-116）	36
7.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-10、Appendix 10-1~10-116）	37
7.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	40
7.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	40
7.14	分娩成績（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	40

R-1050

7.15	出生児の観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)	40
7.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)	40
7.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	40
7.18	出生児の生後4日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)	40
8.	考察	41
8.1	反復投与毒性	41
8.2	生殖発生毒性	42
9.	文献	43

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

R-1050

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 10-1~10-4	剖検所見
Table 11-1~11-10	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

6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの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)、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 (41~46 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、雌雄ともに 42 日間投与した後 14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

4.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、摂餌量、尿検査、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン (TSH、T3 及び T4) 測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、雄の 1000 mg/kg 投与群で投与 2 週以降に体重増加抑制が認められ、交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で妊娠期間中に軽度な体重増加抑制が認められた。

器官重量では、投与期間終了時検査で非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で胸腺重量に低値が認められた。

病理学検査では、肉眼的に前胃の隆起巣及び暗赤色巣が 300 mg/kg 以上の投与群の雄と 100 mg/kg 以上の投与群の雌でみられ、さらに雌では境界縁の肥厚が 1000 mg/kg 投与群でみられた。組織学的には、前胃においてびらん/潰瘍及び粘膜/粘膜下組織の水腫が 100 mg/kg 投与群の雌及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮過形成が 100 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮の変性/壊死が 100 mg/kg 投与群の雄及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死及びびまん性の粘膜過形成が 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。胃及び盲腸の同様の変化は、非交配群の 1000 mg/kg 投与群の雌においてもみられた。

器官重量及び病理学検査でみられた変化は、いずれも休薬により消失あるいは軽減したことから、可逆性の変化と考えられた。

4.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数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は認められなかった。

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、本試験条件下において、本被験物質の雌雄動物における反復投

R-1050

与毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも雌雄ともに 100 mg/kg 未満、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg 以上と判断した。

R-1050

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、6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド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。

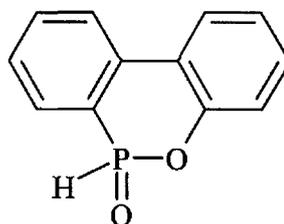
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドは、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-2257、添付資料1）。

名称	:	6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド
英語名称	:	6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide
別名	:	9,10-ジヒドロ-9-オキサ-10-ホスファフェナントレン 10-オキシド
CAS 番号	:	35948-25-5
官報公示整理番号	:	5-3777
構造式又は示性式	:	



分子式	:	C ₁₂ H ₉ O ₂ P
分子量	:	216.17
常温における性状	:	白色結晶性粉末
引火点	:	222°C
溶解性	:	易溶；メタノール、エタノール、クロホルム、DMF、ジメチルオキサン、セロソルブ 可溶；ベンゼン、トルエン 不溶；水、ヘキサン
純度（中和滴定）	:	99.4%
不純物	:	不明
融点	:	117.9°C
入手量	:	1500 g（500 g；3本）
保存方法	:	密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10°C、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、直接の接触を防ぐ。

- 安定性 : 取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。
投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所において、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資料 2）。
- 残量の処理 : 被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所の資料保存施設に保存した。動物試験及び分析終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

- 名称 : コーン油
製造者 : 和光純薬工業株式会社
ロット番号 : CDE2386
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・均一性試験（試験番号：A-2257）において、コーン油中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、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正確に秤取した。乳棒を用いて被験物質を十分に磨砕した後、媒体を徐々に加え、被験物質を媒体に懸濁させた。調製液をメスシリンダーに移すとともに、乳鉢及び乳棒を少量の媒体で数回洗い、その液もメスシリンダーに加えた。更に媒体をメスシリンダーに加えて規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、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：5~10°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 1.00 及び 200 mg/mL 懸濁液（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-2257、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吸光光度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102.0~105.7%、変動係数は0.2~2.4%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。

[測定対象標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	:	6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド
ロット番号	:	HF2MD
保存方法	:	密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：2~8°C）に保存〕
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
エタノール (99.5) (以下、エタノールと略)	試薬特級	和光純薬工業株式会社
コーン油	生化学用	和光純薬工業株式会社

[使用機器]

1) 自記分光光度計

機器名及び型式	メーカー
自記分光光度計 U-3200	株式会社日立製作所

2) 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

3) その他の機器

機器名及び型式	メーカー
ソニケータ T460	Elma Hans Schmidbauer GmbH & Co KG
マグネチックスターラー MGM-66	柴田科学株式会社

[2%コーン油含有エタノール溶液の調製]

コーン油の1 mLを採取し、エタノールにて全量50 mLとした。なお、コーン油が

溶解しなかったため超音波処理を行った。本溶液は用時調製とした。

[標準原液及び標準溶液の調製]

標準物質の 0.0100 g を秤量し、エタノールを加えて全量 10 mL として標準原液を用時調製した（調製濃度：1.00 mg/mL）。なお、標準物質が溶解しなかったため超音波処理を実施して溶解させた。この標準原液の 1 mL を正確に採取し、コーンの油 1 mL を添加した後、エタノールを加えて全量 50 mL として標準溶液を用時調製した（調製濃度：20.0 µg/mL）。なお、コーン油が溶解しなかったため超音波処理を実施して溶解させた。

[測定実測試料の調製]

各測定試料をマグネチックスターラーで攪拌しながら、n=1 で正確に採取し、以下の表に従って測定実測試料を用時調製した。なお、測定試料が溶解しなかったため、定容する前に超音波処理を実施して溶解させた（1次希釈時）。また、2次希釈時にも添加したコーン油を溶解するために超音波処理を実施した。

測定試料 (mg/mL)	1次希釈		2次希釈			希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	1次希釈液 採取量 (mL)	コーン油 添加量 (mL)	定容量 (mL)	
20	1	20	1	1	50	1000
60	0.5	30	1	1	50	3000
200	0.5	100	1	1	50	10000

溶媒：エタノール

[吸光光度計測定条件]

測定波長：289 nm
 対照試料：2%コーン油含有エタノール溶液
 セル：1 cm 石英セル
 ゼロ補正：測定実施前に、対照セル及びサンプルセルに対照試料を入れ、ゼロ補正を実施した。

測定順序：

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

[システム適合性]

測定開始時に標準溶液を3回連続測定し、6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの吸光度の再現性を確認した。判定基準は吸光度の相対標準偏差（RSD）が5%以下とした。その結果、吸光度の相対標準偏差は1.3%以下であり、判定基準を満たす結果であったことから、本測定の妥当性が確認された。

[測定試料中 6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド濃度の算出]

標準溶液を3回測定して6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの吸光度の平均値（ Q_s ）を求めた。次に測定実測試料を1回測定して6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの吸光度（ Q_t ）を求めた。以下の式により測定試料中の6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド濃度を求め、各被験液の上、中、下層の測定濃度の平均値及び標準偏差を算出した。また、その平均値及び標準偏差を用いて表示値に対する割合（%）及び変動係数（%）を算出した。

$$\text{測定試料中 6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

- Q_t : 測定実測試料の6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの吸光度
 Q_s : 標準溶液の6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの平均吸光度
 A : 標準溶液中の6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシド濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
 F : 希釈率

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）及び膣垢検査（馴化4から16日の13日間）を実施した結果、一般状態で精巢小型（耳標番号：554）及び角膜の混濁（耳標番号：573）、膣垢検査で性周期異常が雌2例（耳標番号：643及び671）にみられた。そ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、膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、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

(検査初回の体重~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、非交配群も含め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359~409 g(平均体重:384 g)、雌は212~265 g(平均体重:236 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2匹は投与開始日に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。残りの雌13匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がいない動物は認められず、交配に用いられなかったため、交配終了後に試験から除外し、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 $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測値:22~26 $^{\circ}\text{C}$)、相対湿度 $50\pm 20\%$ (実測値:38~61%)、換気回数10~15回/h、照明12時間/日(07:00~19:00)の動物飼育室(飼育室番号:912号室)でブラケット式金属製網ケージ(W254×D350×H170 mm:リードエンジニアリング株式会社)に個別に、交配中は雌雄各1匹の計2匹を収容した。なお、妊娠17日から授乳4日までは、床敷(ホワイトフレーク:日本チャールス・リバー株式会社)を入れたプラスチック製エコンケージ(W340×D400×H185 mm:日本クレア株式会社)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:100113、100210、100309、100415、100518、100611)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、供試飼料のうち一ロット(ロット番号:100415)については日本食品分析センターで、他全ロットについては、Eurofins Scientific Analyticeで実施した分析結果をそれぞれ入手し、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芝浦セムテック株式会社(旧社名:東芝機械環境センター株式会社)に定期的(年4回)に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標(雄:533~594、雌:595~677)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休薬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 14 日間、その後 14 日間）、交配群の雌では 41~46 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。休薬期間は投与終了後 14 日間とし、その間休薬した。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。

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 5 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、09:18~12:19 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、14:08~15:11 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：0.1 mL、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 1000 mg/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、休薬動物とした。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、休薬動物とした。

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、休薬動物とした。

6.10 投与量の設定根拠

本試験の投与量は、先に実施した「6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）」¹⁾の結果（添付資料 6）を参考に設定した。すなわち、投与量設定試験では、一般状態、体重、摂餌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。1000 mg/kg 投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値並びに総たん白質に低値が認められ、300 mg/kg 投与群の雄で総たん白質に低値が認められたが、いずれも軽度な変化であった。したがって、本試験では、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 で投与限量とされている 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、休薬開始日（投与期間終了の翌日）を休薬 1 日、休薬 1 日から 7 日を休薬 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）、休薬期間中は毎日 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とっての定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。

6.11.2 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

詳細な一般状態の観察は全個体について行った。投与開始前（馴化期間中）に 1 回、また、雄及び非交配群は投与期間中及び休薬期間中毎週 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、雄では群内番号 8~12 番、交配群雌では分娩順で動物番号が若い順^{註1}、非交配群では群内番号 18~22 番のそれぞれ 5 匹について行った。ただし、自発運動量のデータが採取できなかった動物番号 1101、1110 及び 2108 に代えて動物番号 1109、1111 及び 2104 を検査対象とし、当該 3 例の機能検査及び握力測定のデータは参考データとした。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、休薬期間中は、対照群及び高用量群の雌雄で休薬期間終了週（休薬 2 週、雌雄ともに休薬 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。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査の観察・検査結果について、実数データ以外はスコア化した評点法を用いて記録した。

注1：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、1107、1108、1109、1111
低用量群	2101、2103、2104、2105、2109
中用量群	3102、3108、3109、3110、3112
高用量群	4102、4105、4107、4109、4111

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、手に持つ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（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

4) 自発運動量の測定

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

6.11.3 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、休薬動物は加えて、休薬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（未交尾動物は交配期間中の投与18日）、妊娠0、4、7、11、14、17及び20日、授乳0及び4日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳0日の体重測定(13:36~16:41)を除き、08:25~11:06の間に体重測定を行った。剖検日には、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体重を07:24~09:06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、休薬動物は加えて、休薬 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 08:33~12:21 の間に行った。

6.11.5 膣垢検査

馴化期間中は雌全個体について、膣垢を採取し鏡検した。投与期間中は交配群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膣垢を採取し、鏡検した。膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、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、交配期間中は膣垢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、交配群の同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 5 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 日から妊娠 22 日までの午前・午後、1 日 2 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 時までには終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、分娩が終了した母動物は授乳 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、胸胴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）

投与終了週（投与 6 週、投与 36~37 日）及び休薬終了週（休薬 2 週、休薬 8~9 日）に検査を実施した。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、休薬期間中は休薬動物の全個体を、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	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
たん白質	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ケトン体	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
グルコース	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
潜血	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量 (4 時間量)	目盛付スピッツ管を用いた容量測定 (単位: mL)
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} (単位: mOsm/kg)
尿量 (20 時間量)	メスシリンダーを用いた容量測定 (単位: mL)
摂水量 (24 時間量)	重量測定
使用測定機器	
a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)	
b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030 (アークレイ株式会社)	

6.11.9 血液学検査

全例を最終投与翌日あるいは休薬期間終了日の前日から一夜（16~20 時間）絶食させ、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 1 mL を採取した。得られた血液について、次の Text table 3.-1) に記載した項目及び方法により検査した。また、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取した血液（0.9 mL）を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）し、得られた血漿について Text table 3.-2) に記載の項目及び方法により検査した。なお、採血した全例について、May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。

注 1：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、2103、2105、2108、2109
中用量群	3102、3108、3109、3110、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)}	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)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間(PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間(APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量(Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
c)：総合血液学検査装置 アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
d)：血液凝固自動測定装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注)：好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、単球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

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

Text table 4.血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

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

6.11.11 血中ホルモン（TSH、T3及びT4）測定

6.11.10 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～-73°C）に保存した。

Text table 5.血中ホルモン測定項目、測定法及び使用機器など

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

臨床検査用測定前試料が一時保存されていた超低温フリーザ（設定：-80°C、許容範囲：-70°C以下、機器登録番号：502）の自記記録計の温度記録において、チャート紙セット時に、ペン先位置の設定が不良であったため、記録されていない時間（2010年8月11日、08:40~10:00）が発生した。この間、庫内温度の上昇を知らせる警報は鳴らず温度の逸脱がなかったことから、測定前試料の保存状態に問題はなかった。

6.11.12 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び休薬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、全例の精巣及び精巣上体と、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、視神経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）、ヘマトキシリン・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、坐骨神経、眼球、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓、大腿骨（骨髄を含む）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。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った。その結果、雌雄の高用量群で被験物質投与による変化が疑われた胃及び盲腸に関し、中及び低用量群並びに休業終了時剖検群を含め全例について鏡検した。なお、精巣についてはH・E染色標本で被験物質投与の影響が認められなかったため、PAS染色標本による観察は行わなかった。また、腎臓所見で「好酸性小体」は観察されなかったため、 $\alpha 2u$ 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った。

大脳、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髄（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、舌下腺、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、陰、前立腺、精嚢、乳腺（鼠径部）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、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）

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、受胎率及び出産率を群ごとに、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日の出生児の性比を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

生後 4 日生存率(%) = (生後 4 日の生存児数/出生児数) × 100

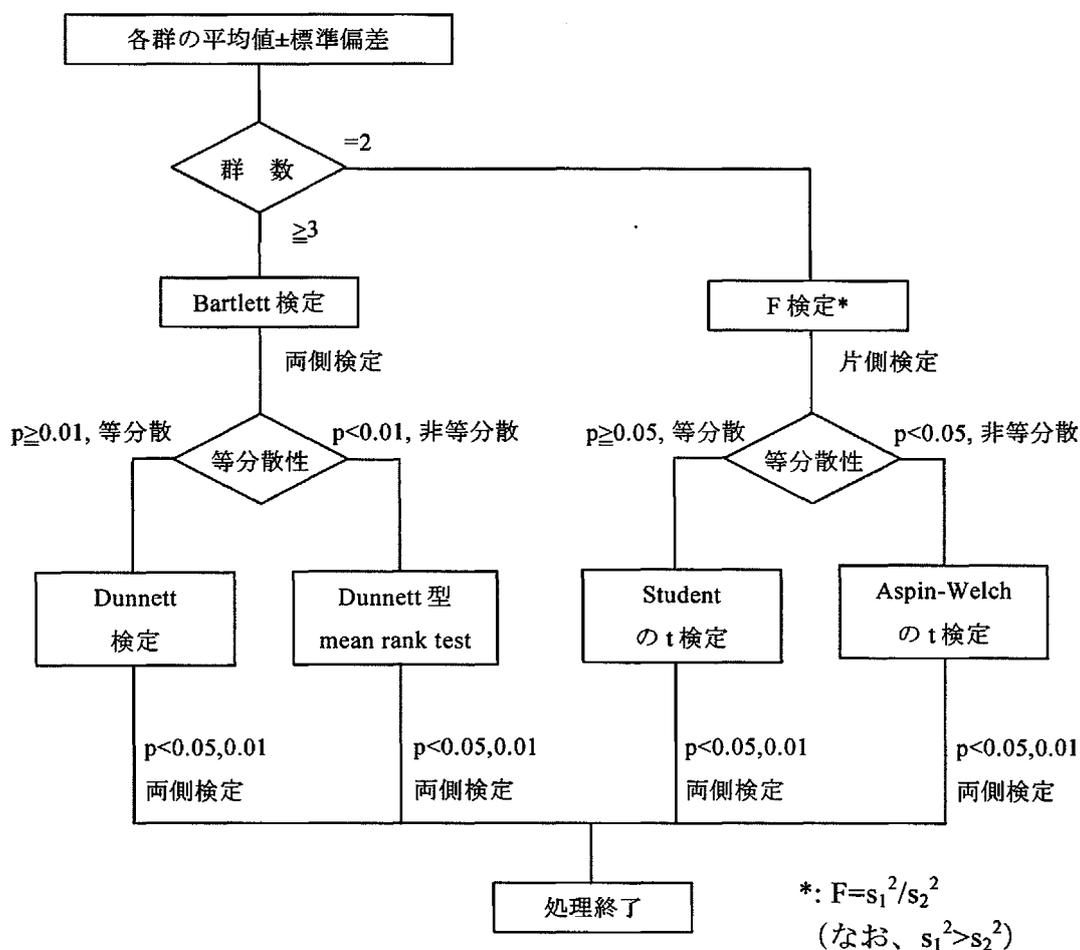
生後 0 日の性比 = 雄出生児数/出生児数

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 日及び休薬 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^{2),3),4)}。



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（有

意水準 0.05 及び 0.01、両側) を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、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、出生児出産雌動物数、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 (有意水準 0.05 及び 0.01、両側) を行った。ただし、期待度数が 5 以下のセルがみられる場合には Fisher の直接確率計算法により検定 (有意水準 0.05 及び 0.01、両側) を行った⁴⁾。

7. 試験結果

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

対照群の休薬動物雄 1 例で休薬 5 日に陰茎突出がみられたことを除き、交配群及び非交配群のいずれの動物にも投与期間及び休薬期間を通じて異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定

(Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

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

投与 1 週の観察でハンドリング時にやわらかく発声する動物が雄の 100 mg/kg 投与群及び交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で各 1 例みられたが、発現頻度から偶発性と判断した。その他、交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、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)

交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で投与 1 及び 2 週の立ち上がり回数に対照群と比べ有意な高値が認められたが、非交配群の同用量群雌の同観察時点では対照群を下回っていることから、偶発性変化と判断した。ほとんど動かず歩行の評価ができない、あるいは少量を排尿した動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかった。その他の検査項目では交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、排便の個数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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休薬動物雌雄の休薬期間終了週は、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な差はなく、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休薬動物雌雄の休薬期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な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)

雄の 1000 mg/kg 投与群で休薬終了週に 30-40 分及び 40-50 分の間の運動量と 0-60 分間の総運動量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、投与期間終了週には異常

は認められていないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物雌の休薬期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

1) 投与期間

雄では、1000 mg/kg 投与群で投与 2 週以降、対照群を下回って推移し、投与 25 日以降の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な低値が認められた。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で妊娠 7 日以降、対照群を下回って推移し、妊娠中の体重増加量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、授乳中の体重増加量は対照群を上回った。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群の投与期間中の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

雄で休薬期間中の各測定時点の体重に対照群と比べ有意な低値が認められたが、雌は対照群と有意な差はなく、休薬期間中の体重増加量は雌雄とも対照群を上回った。

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、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で投与 15 日及び授乳 4 日に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽度な一過性の高値であり、偶発性と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で投与 11 及び 15 日、32 及び 36 日に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽度な一過性の高値であり、偶発性と判断した。

2) 休薬期間

雌雄では、休薬期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

7.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-16、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各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

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な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

非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間に対照群と比べ有意な延長が認められたが、軽微な変化であり、他の血液凝固系パラメータに異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。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。

雄及び交配群雌では、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な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

雄の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ血小板数に有意な低値が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、他の血液凝固系パラメータに異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

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

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

1) 投与期間終了時検査

雄の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ塩素及び総たん白質の有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、明確な用量との関連がないことから、偶発性変化と判断した。また、同群で対照群と比べカリウムの有意な高値が認められたが、軽微な高値であり、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

交配群雌の 300 mg/kg 投与群で対照群と比べグルコースの有意な低値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ A/G 比の有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、雄及び交配群雌では同様の変化はみられないことから、偶発性変化と判断した。

2) 休薬期間終了時検査

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

非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ総コレステロール及び総たん白質の有意な低値が認められたが、いずれも投与期間終了時検査にはみられない軽微な変化であり、投与期間終了時検査の対照群と同程度の値であることから、生理学的変動

範囲内の変化と判断した。

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

1) 投与期間終了時検査

交配群雌雄及び非交配群雌の各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

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な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

雄では、いずれの器官重量にも、各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

交配群雌では、100 mg/kg 投与群で脳の絶対重量に対照群と比べ有意な低値、300 mg/kg 投与群で下垂体の相対重量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、いずれも用量に関連しない変化であった。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で胸腺の絶対及び相対重量に対照群と比べ有意な低値が認められた。

2) 休薬期間終了時検査

雄の 1000 mg/kg 投与群で、対照群と比べ剖検時体重及び肝臓の絶対重量に有意な低値、腎臓及び精巣上体の相対重量に有意な高値が認められたが、絶対又は相対重量のみの変化であり、投与期間終了時検査に異常がみられないことから生理学的変動範囲内の変化と判断した。

7.10 剖検所見（Table 10-1~10-4、Appendix 10-1~10-116）

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が雌雄の胃にみられた。

胃 : 前胃の隆起巣及び暗赤色巣が雄で 300 mg/kg 以上、雌で 100 mg/kg 以上の投与群でみられ、さらに雌では境界縁の肥厚が 1000 mg/kg 投与群でみられた。

Text table 6-1. 剖検所見 (D42) の総括

Tissue	Sex: Group: mg/kg:	Male				Female	
		D42				D42	
		0	100	300	1000	0	1000
Observation	Number examined:	7	12	12	7	5	5
Stomach							
	Focus, raised, forestomach	0	0	2	3	0	3
	Focus, dark red, forestomach	0	0	3	6	0	2
	Thickening, limiting ridge	0	0	0	0	0	3

D42 : 投与終了 (投与 42 日)

Text table 6-2. 剖検所見 (L4) の総括

Tissue	Sex: Group: mg/kg:	Female			
		L4			
		0	100	300	1000
Observation	Number examined:	12	12	12	12
Stomach					
	Focus, raised, forestomach	0	1	5	10
	Focus, dark red, forestomach	0	1	3	8
	Thickening, limiting ridge	0	0	0	5

L4 : 投与終了 (授乳 4 日)

その他、精巣上体に白色巣が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の各 1/7 例に、回腸に憩室が交配群雌の 1000 mg/kg 投与群の 1/12 例に、腎臓に嚢胞 (片側性) が雄の 1000 mg/kg 投与群の 1/7 例に、肺に暗赤色巣が雄の 100 mg/kg 投与群の 1/12 例と交配群雌の 300 mg/kg 投与群の 1/12 例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が雄の 300 mg/kg 投与群の 1/12 例と交配群雌の 100 mg/kg 投与群の 1/12 例に、甲状腺の小型化 (片側性) が交配群雌の 1000 mg/kg 投与群の 1/12 例に、皮下結節が交配群雌の対照群の 1/12 例に、膈の結節が非交配群雌の対照群の 1/5 例にみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

2) 休薬期間終了時検査

投与期間終了時検査でみられた変化は、休薬動物にはみられなかった。

回腸に憩室が 1000 mg/kg 投与群の雌 1/5 例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が対照群の雄の 1/5 例に、皮下結節が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/5 例にみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

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

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が胃及び盲腸にみられた。

胃 : 交配群では、前胃においてびらん/潰瘍 (軽微から中等度) 及び粘膜/粘膜下組織の水腫 (軽微又は軽度) が 100 mg/kg 投与群の雌及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮過形成 (軽微から中等度) が

100 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮の変性/壊死（軽微又は軽度）が 100 mg/kg 投与群の雄及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。同様の変化は、非交配群の 1000 mg/kg 投与群の雌においてもみられた。

Text table 7-1. 病理組織学検査（D42）の総括（胃）

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Male D42				Female D42	
		0	100	300	1000	0	1000
Stomach							
Number examined		7	12	12	7	5	5
Erosion/ulcer, forestomach		0	0	2	3	0	4
Minimal		0	0	1	2	0	1
Mild		0	0	1	1	0	2
Moderate		0	0	0	0	0	1
Hyperplasia, squamous, forestomach		0	6	12	7	0	5
Minimal		0	5	1	0	0	0
Mild		0	1	11	2	0	5
Moderate		0	0	0	5	0	0
Edema, mucosal/submucosal, forestomach		0	0	5	7	0	4
Minimal		0	0	3	1	0	1
Mild		0	0	2	6	0	3
Degeneration/necrosis, squamous, forestomach		0	2	5	7	0	4
Minimal		0	2	5	2	0	1
Mild		0	0	0	5	0	3

D42 : 投与終了（投与 42 日）

Text table 7-2. 病理組織学検査（L4）の総括（胃）

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Female L4			
		0	100	300	1000
Stomach					
Number examined		12	12	12	12
Erosion/ulcer, forestomach		0	1	7	9
Minimal		0	1	5	3
Mild		0	0	2	2
Moderate		0	0	0	4
Hyperplasia, squamous, forestomach		0	3	11	12
Minimal		0	1	1	0
Mild		0	2	8	8
Moderate		0	0	2	4
Edema, mucosal/submucosal, forestomach		0	2	7	10
Minimal		0	0	1	1
Mild		0	2	6	9
Degeneration/necrosis, squamous, forestomach		0	0	9	11
Minimal		0	0	8	10
Mild		0	0	1	1

L4 : 投与終了（授乳 4 日）

盲腸 : 交配群では、粘膜の単細胞壊死（軽微又は軽度）及びびまん性の粘膜過形成（軽微又は軽度）が 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。同様の変化は、非交

配群の 1000 mg/kg 投与群の雌においてもみられた。

Text table 7-3. 病理組織学検査 (D42) の総括 (盲腸)

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Male				Female	
		D42				D42	
		0	100	300	1000	0	1000
Intestine, cecum							
Number examined		7	12	12	7	5	5
Necrosis, single cell, mucosal		0	0	1	4	0	3
Minimal		0	0	1	3	0	3
Mild		0	0	0	1	0	0
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	2	4	0	1
Minimal		0	0	2	1	0	1
Mild		0	0	0	3	0	0

D42 : 投与終了 (投与 42 日)

Text table 7-4. 病理組織学検査 (L4) の総括 (盲腸)

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Female			
		L4			
		0	100	300	1000
Intestine, cecum					
Number examined		12	12	12	12
Necrosis, single cell, mucosal		0	0	1	5
Minimal		0	0	1	5
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	1	5
Minimal		0	0	1	5

L4 : 投与終了 (授乳 4 日)

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

2) 休薬期間終了時検査

投与終了時にみられた胃の変化は、休薬動物では雌雄とも消失し、盲腸粘膜の単細胞壊死及びびまん性の粘膜過形成は雄に残存してみられたが、程度の減弱がみられ、雌では消失した。

Text table 7-5. 病理組織学検査 (R14) の総括 (盲腸)

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Male		Female	
		R14		R14	
		0	1000	0	1000
Intestine, cecum					
Number examined		5	5	5	5
Necrosis, single cell, mucosal		0	2	0	0
Minimal		0	2	0	0
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	2	0	0
Minimal		0	2	0	0

R14 : 休薬終了 (休薬 14 日)

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

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

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

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

交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21 又は 22 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率及び出生児数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

100 及び 300 mg/kg 投与群で出生率に対照群と比べ有意な高値が認められたが、高値であり、用量との関連性もないことから偶発性変化と判断した。

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

出生時及び生後 4 日の性比には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、外表異常を有する出生児もみられなかった。

7.16 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で 1 例、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群で 2、0 及び 5 例であった。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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 日間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

いずれの投与群の出生児にも異常はみられなかった。

8. 考察

6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドの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)、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 (41~46 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雌雄ともに 42 日間投与した後、14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

8.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、摂餌量、尿検査、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン (TSH、T3 及び T4) 測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、雄の 1000 mg/kg 投与群で投与 2 週以降、体重増加抑制が認められたが、休薬期間中の体重増加量は対照群を上回り、休薬による回復性が伺われた。交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で妊娠期間中に軽度な体重増加抑制が認められたが、授乳期間中は順調な体重増加を示した。

器官重量では、投与期間終了時検査で非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で胸腺重量に低値が認められた。

病理学検査では、肉眼的に前胃の隆起巣及び暗赤色巣が雄で 300 mg/kg 以上、雌で 100 mg/kg 以上の投与群でみられ、さらに雌では境界縁の肥厚が 1000 mg/kg 投与群でみられた。組織学的には、前胃においてびらん/潰瘍及び粘膜/粘膜下組織の水腫が 100 mg/kg 投与群の雌及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮過形成が 100 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、前胃の扁平上皮の変性/壊死が 100 mg/kg 投与群の雄及び 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。同様の变化は、非交配群の 1000 mg/kg 投与群の雌においてもみられた。これらの前胃における障害性変化は、扁平上皮表層の変性あるいは壊死を主体としており、経口投与された被験物質の前胃粘膜への刺激性を反映した変化と考えられた。これらの変化のうち、びらん/潰瘍及び扁平上皮の変性/壊死は肉眼検査でみられた前胃の暗赤色巣に相当し、扁平上皮過形成は前胃の隆起巣及び境界縁の肥厚に相当すると考えられた。盲腸の粘膜の単細胞壊死及びびまん性の粘膜過形成が 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。同様の变化は、非交配群の 1000 mg/kg 投与群の雌においてもみられた。両変化はほぼ同一の個体でみられ、また単細胞壊死は粘膜表層にみられることを特徴としていた。これら変化は被験物質投与による腸管内容物の変化や、その他、盲腸粘膜の細菌叢等の環境の変化によって引き起こされた可能性が考えられたが、明らかな原因を確かめるには至らなかった。

病理学検査でみられた変化は、いずれも 14 日間の休薬により消失あるいは軽減したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

8.2 生殖発生毒性

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

出生児では、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 6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドを反復経口投与することにより、雌雄の 100 mg/kg 以上の投与群の胃に被験物質の刺激性に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄共に 100 mg/kg 未満と判断した。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無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg 以上と判断した。

9. 文献

- 1) 6H-ジベンゾ[c,e][1,2]オキサホスホリン-6-オキシドのラットを用いた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-R136、2010年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と分析－II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

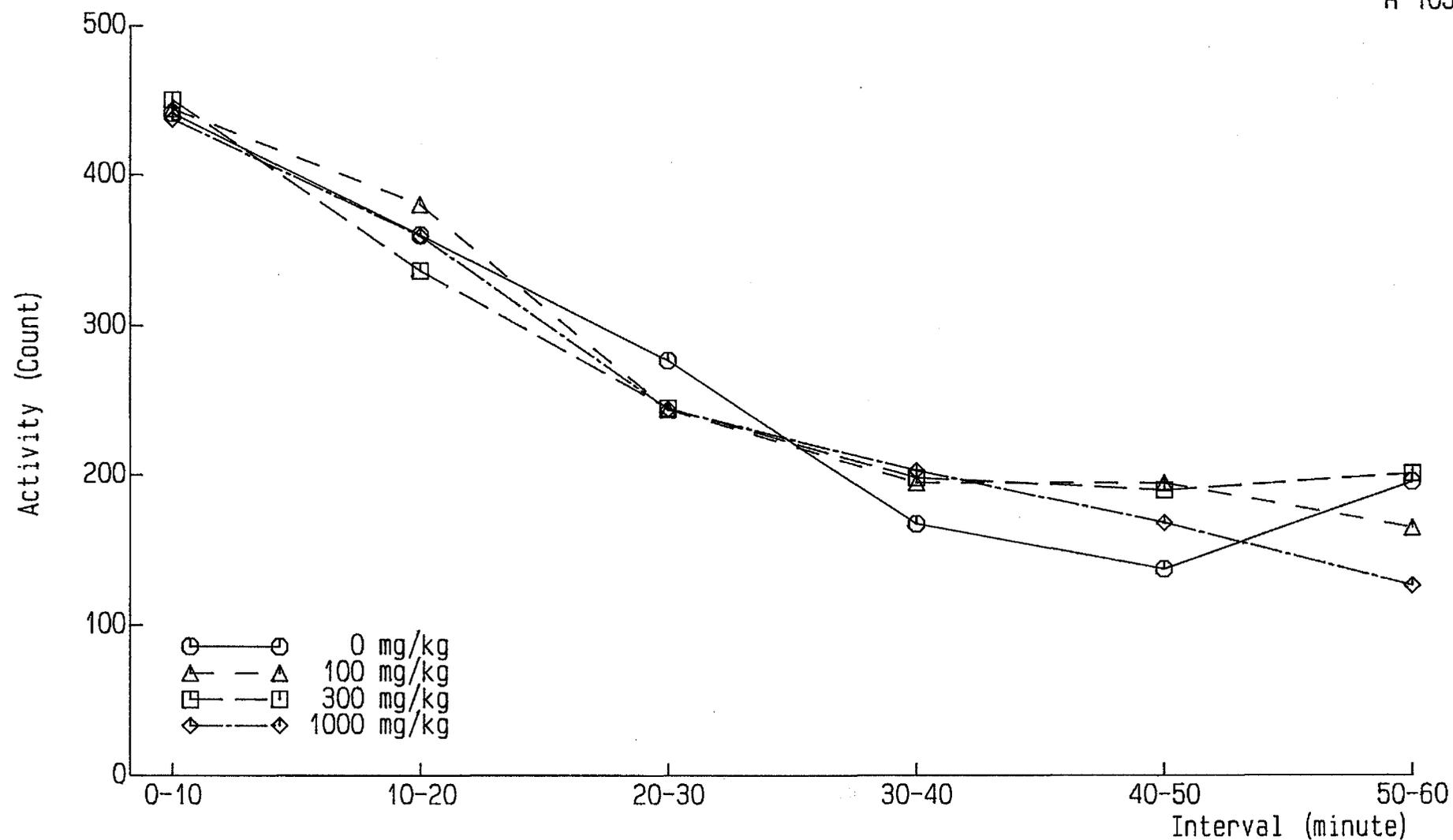


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

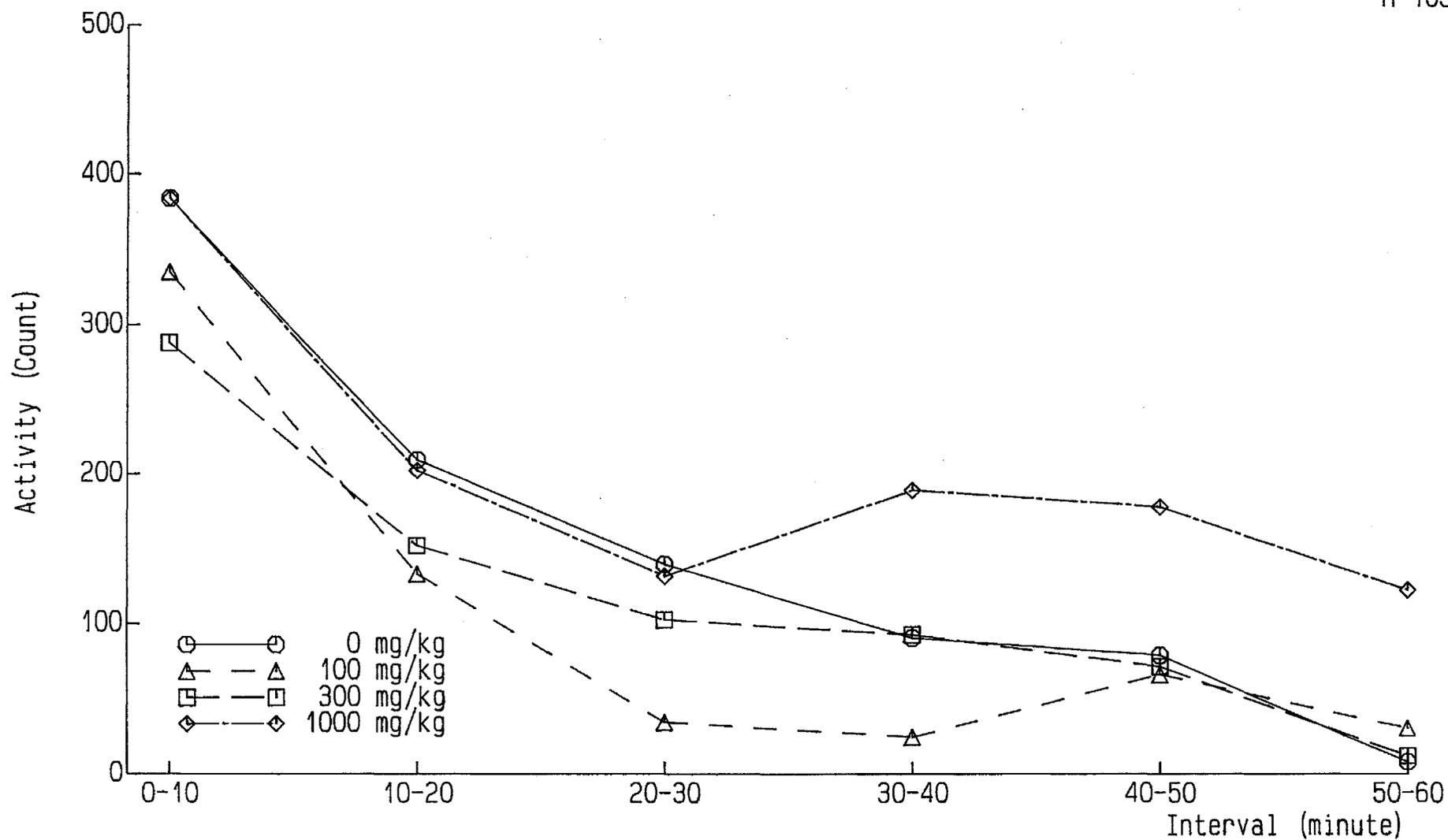


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2] oxaphosphorin-6-oxide
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

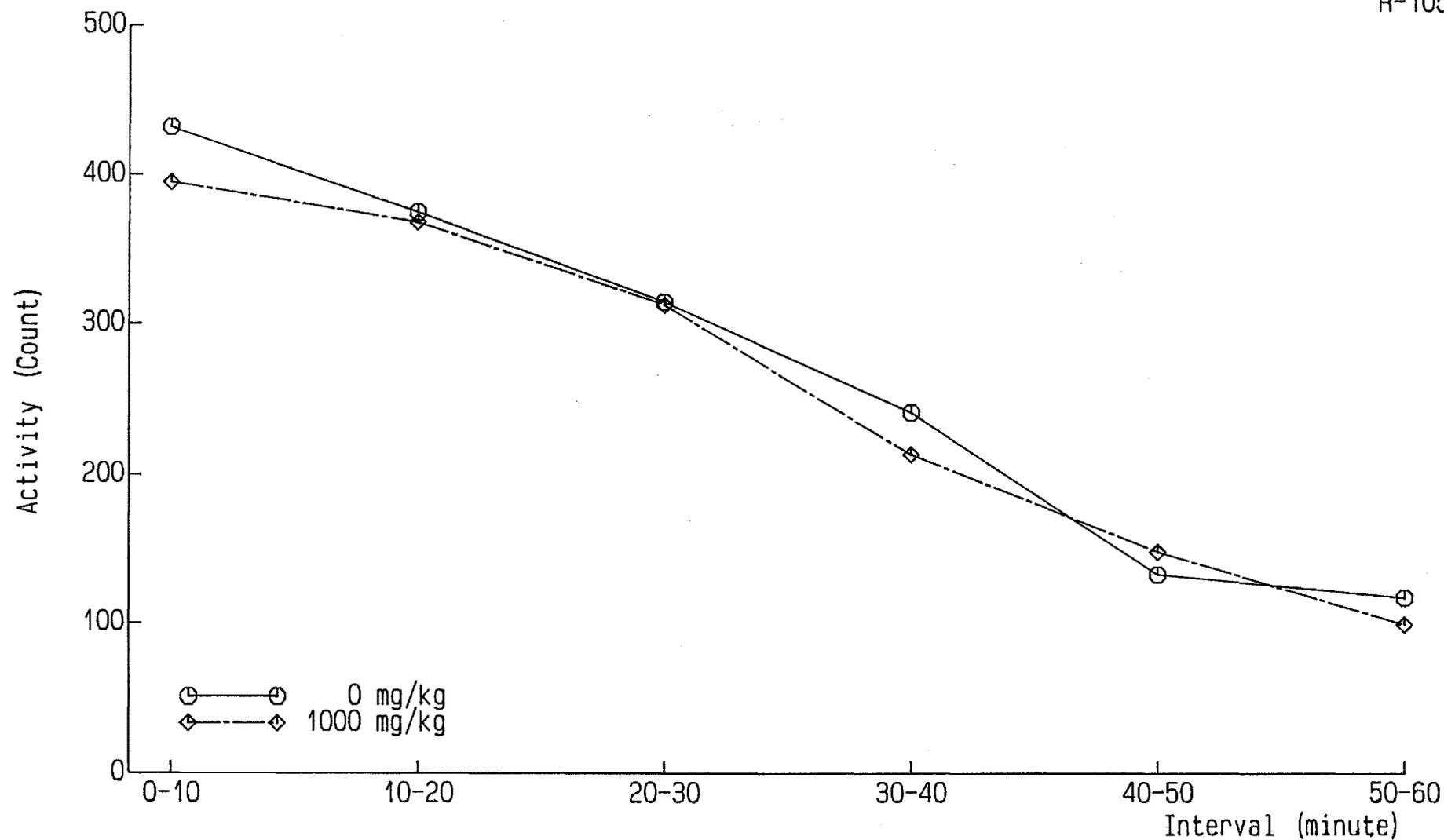


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

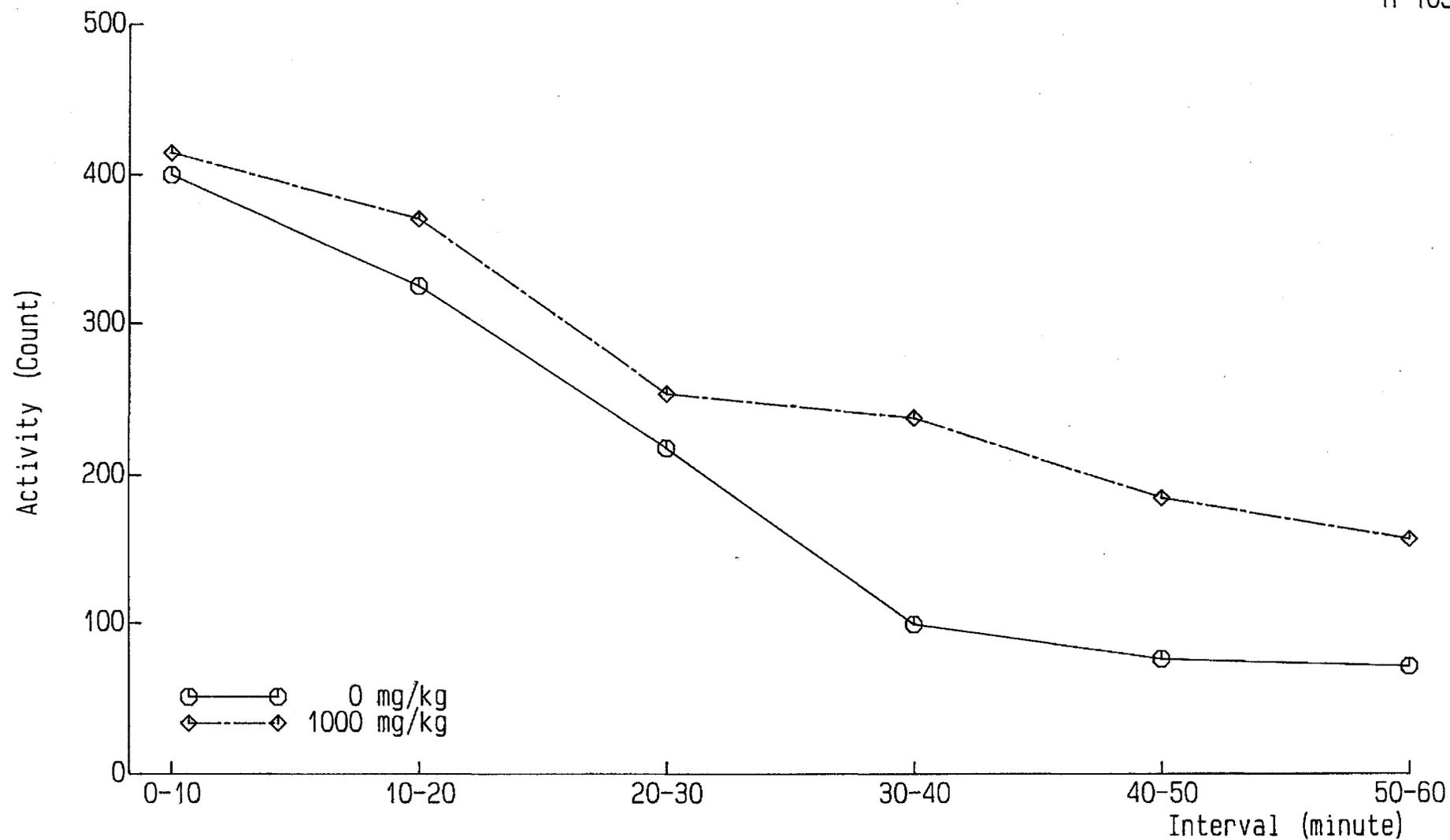


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

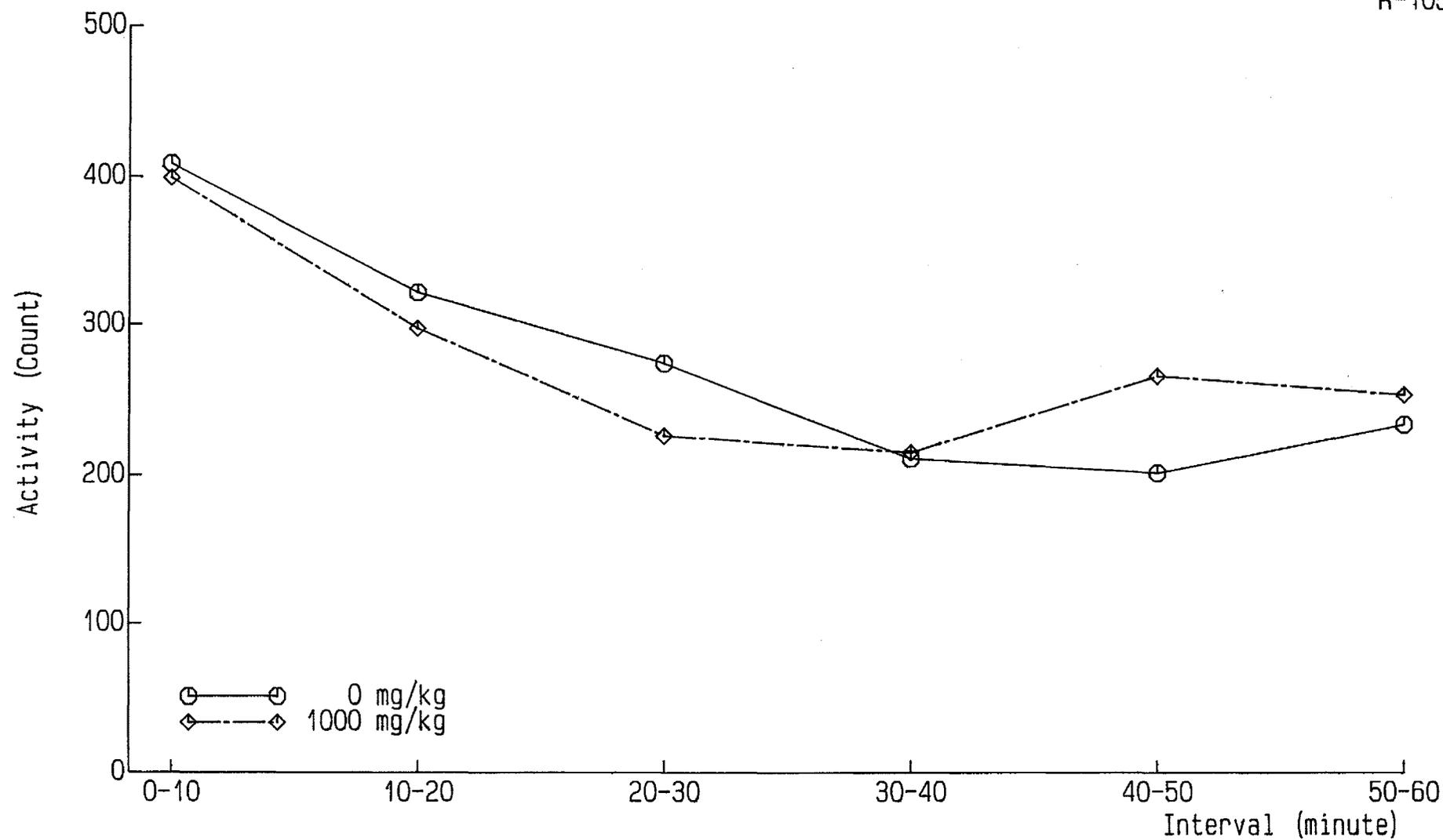


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2] oxaphosphorin-6-oxide
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

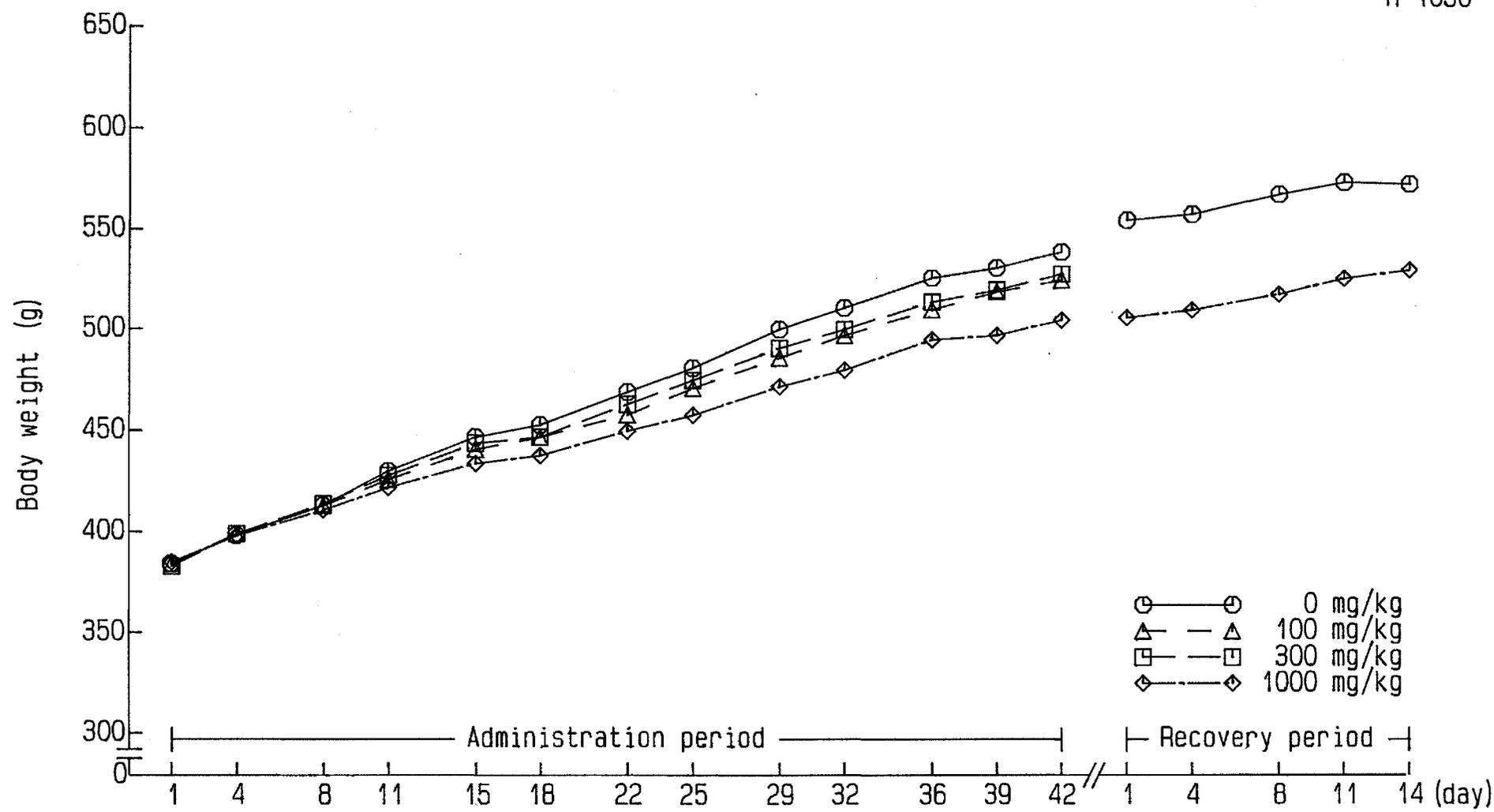


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Body weight of male rats

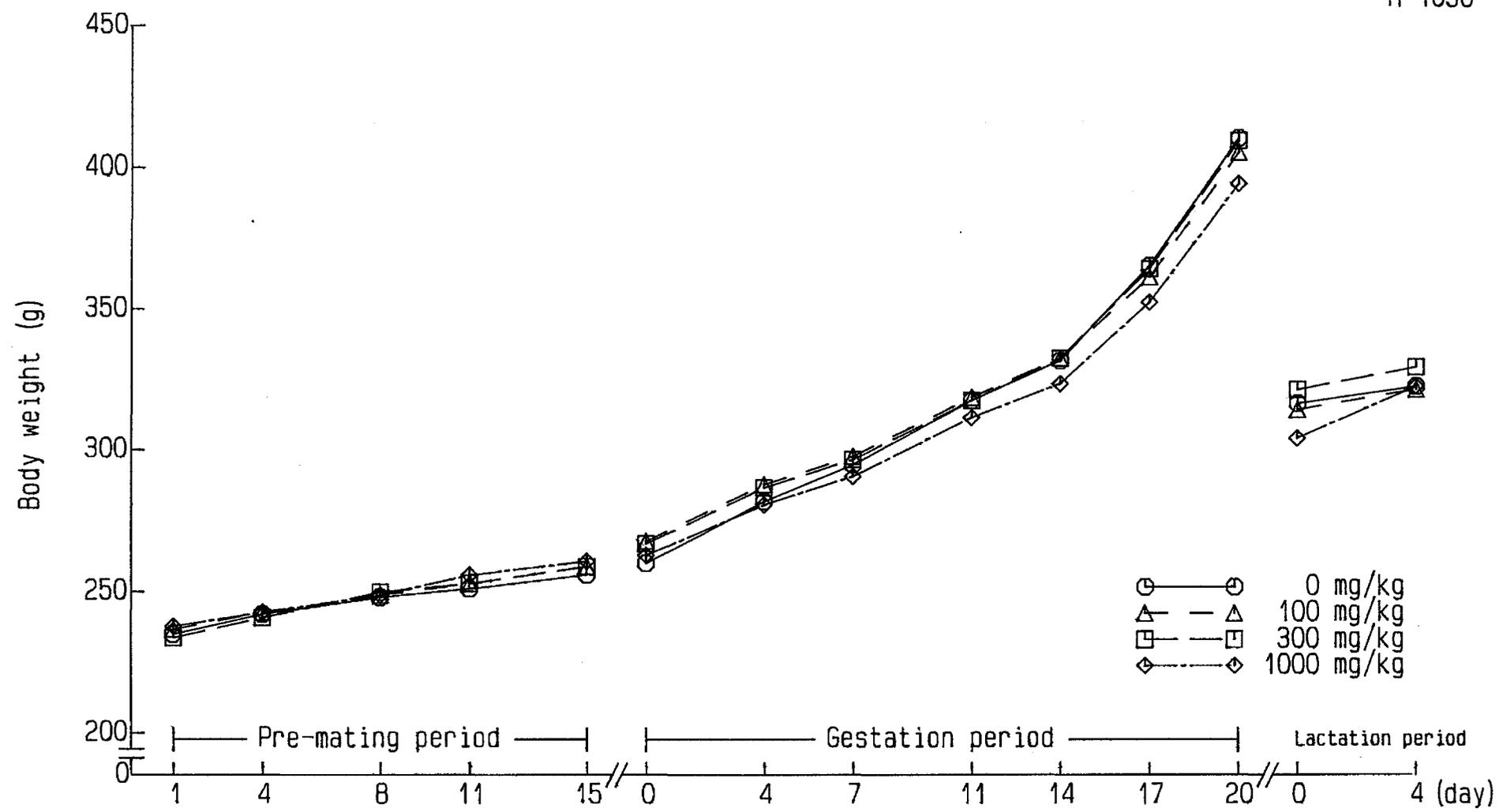


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1,2]oxaphosphorin-6-oxide
Body weight of female rats (Main group)

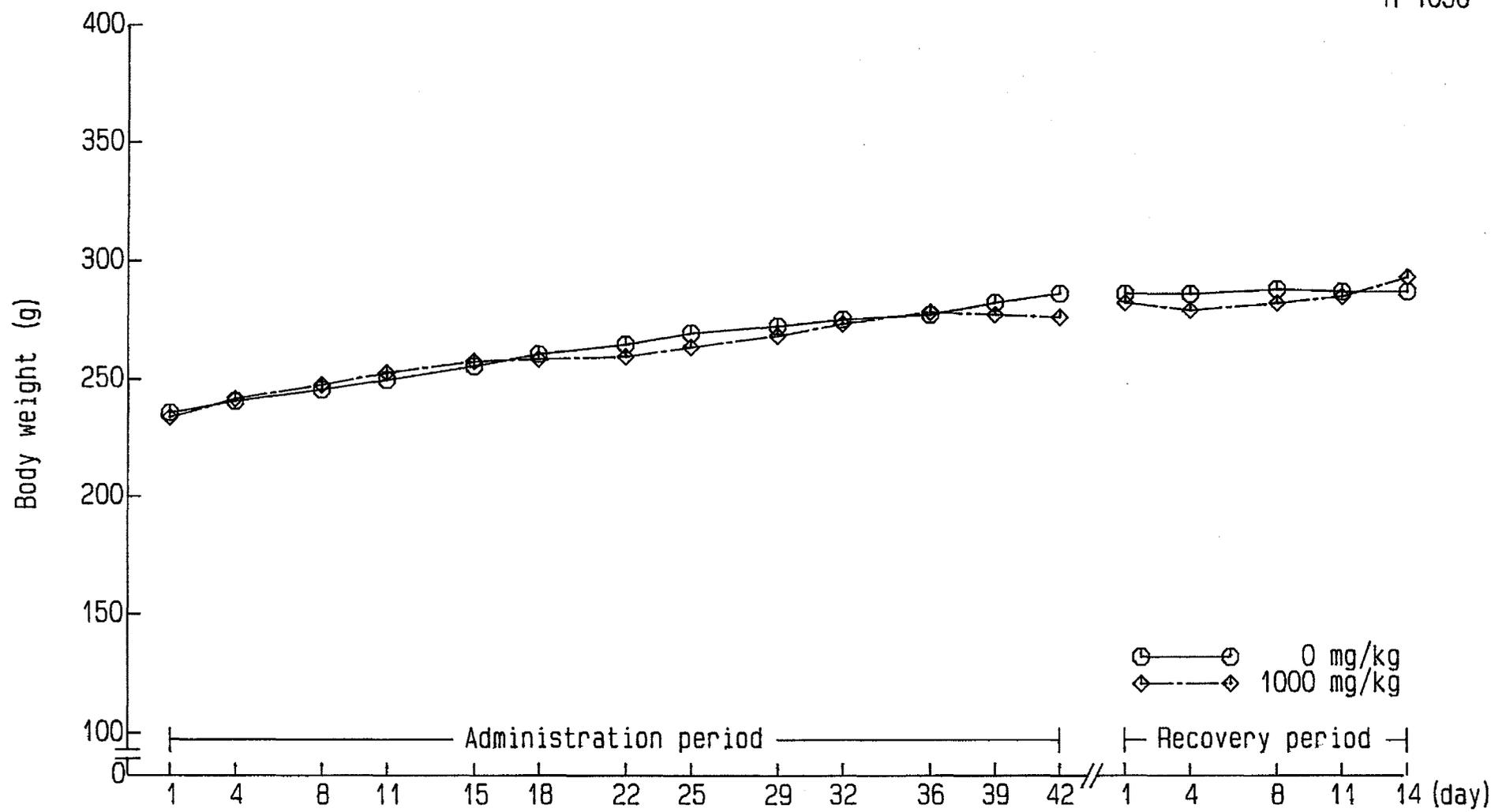


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2] oxaphosphorin-6-oxide
Body weight of female rats (Satellite group)

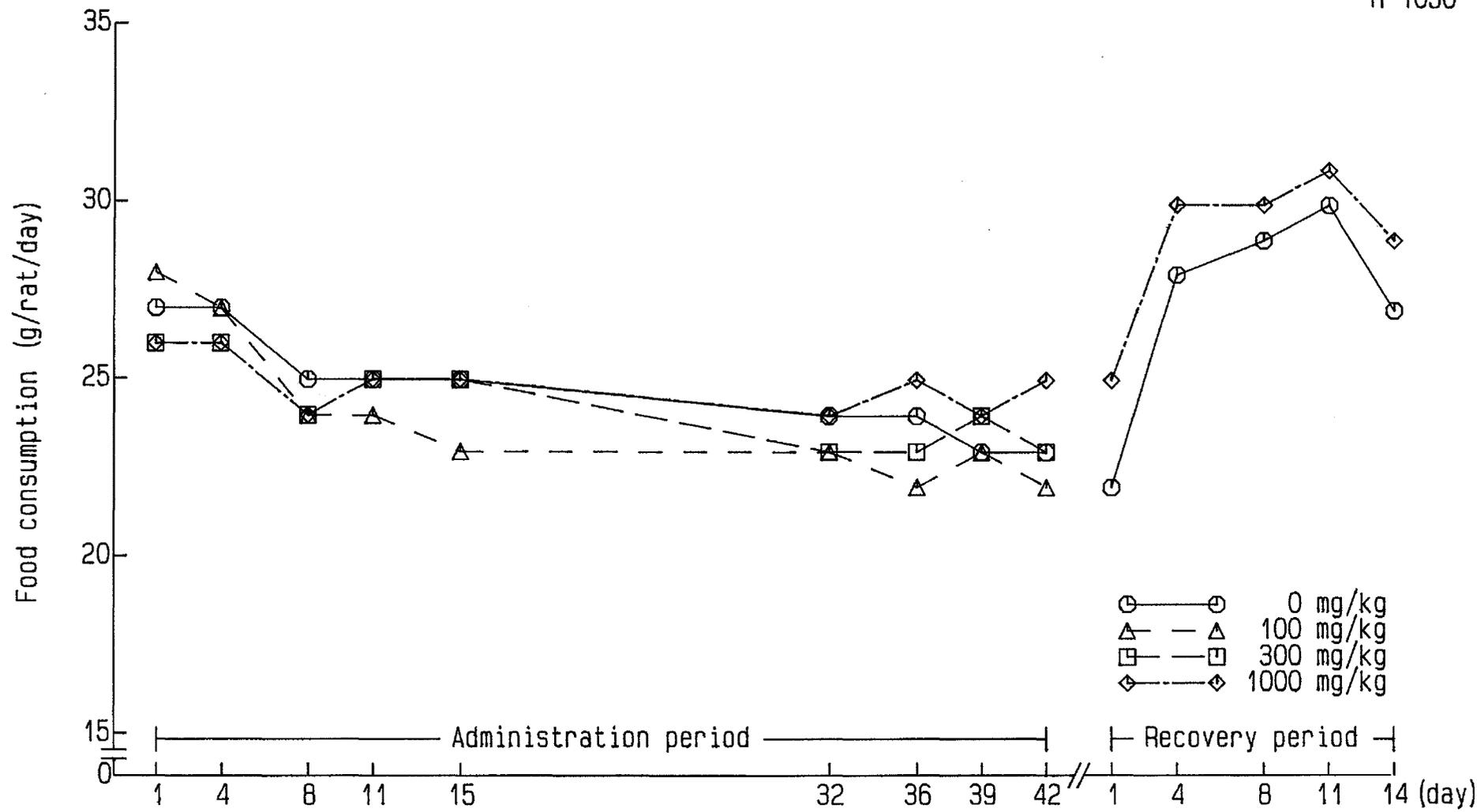


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Food consumption of male rats

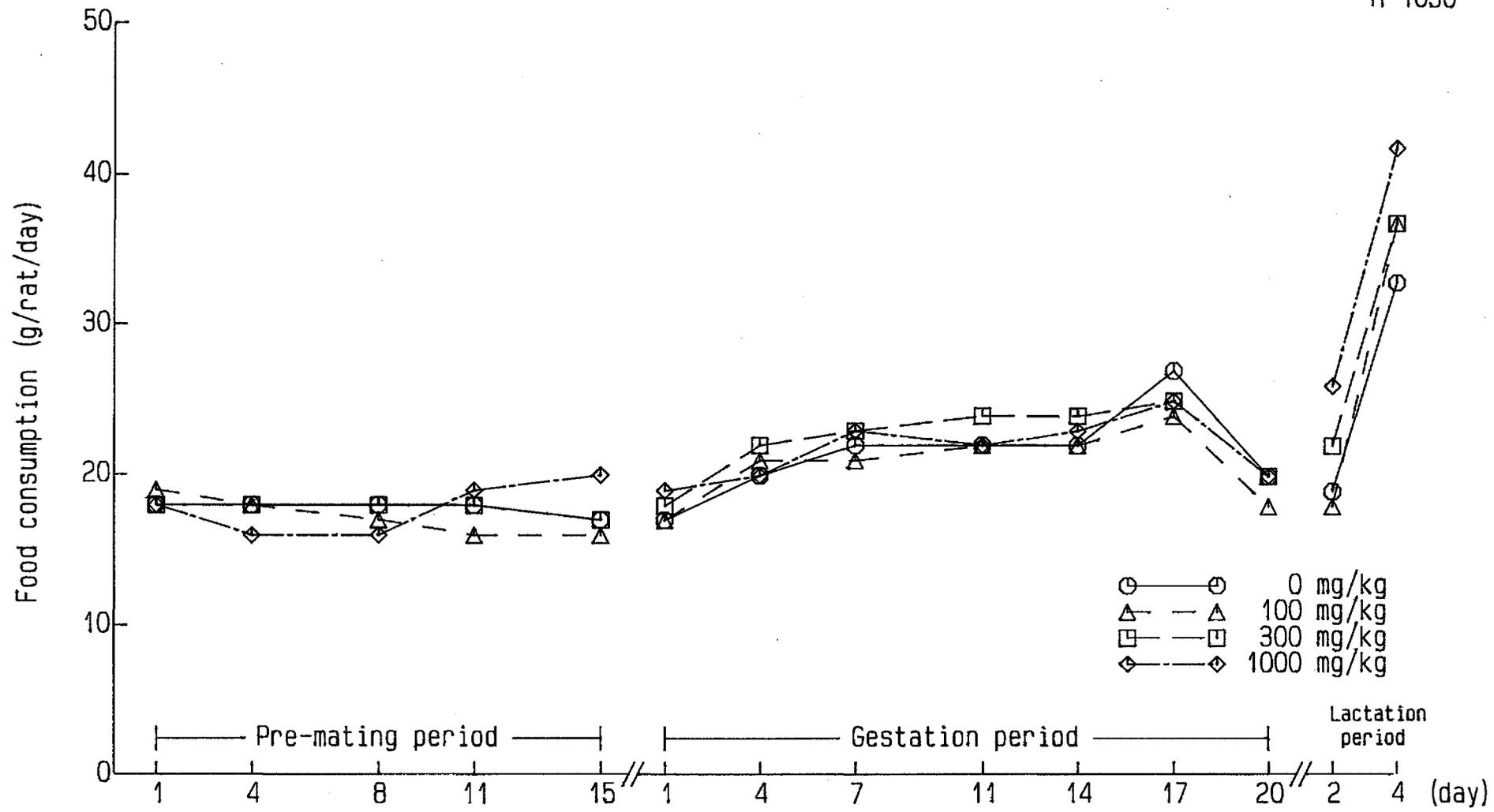


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz [c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Food consumption of female rats (Main group)

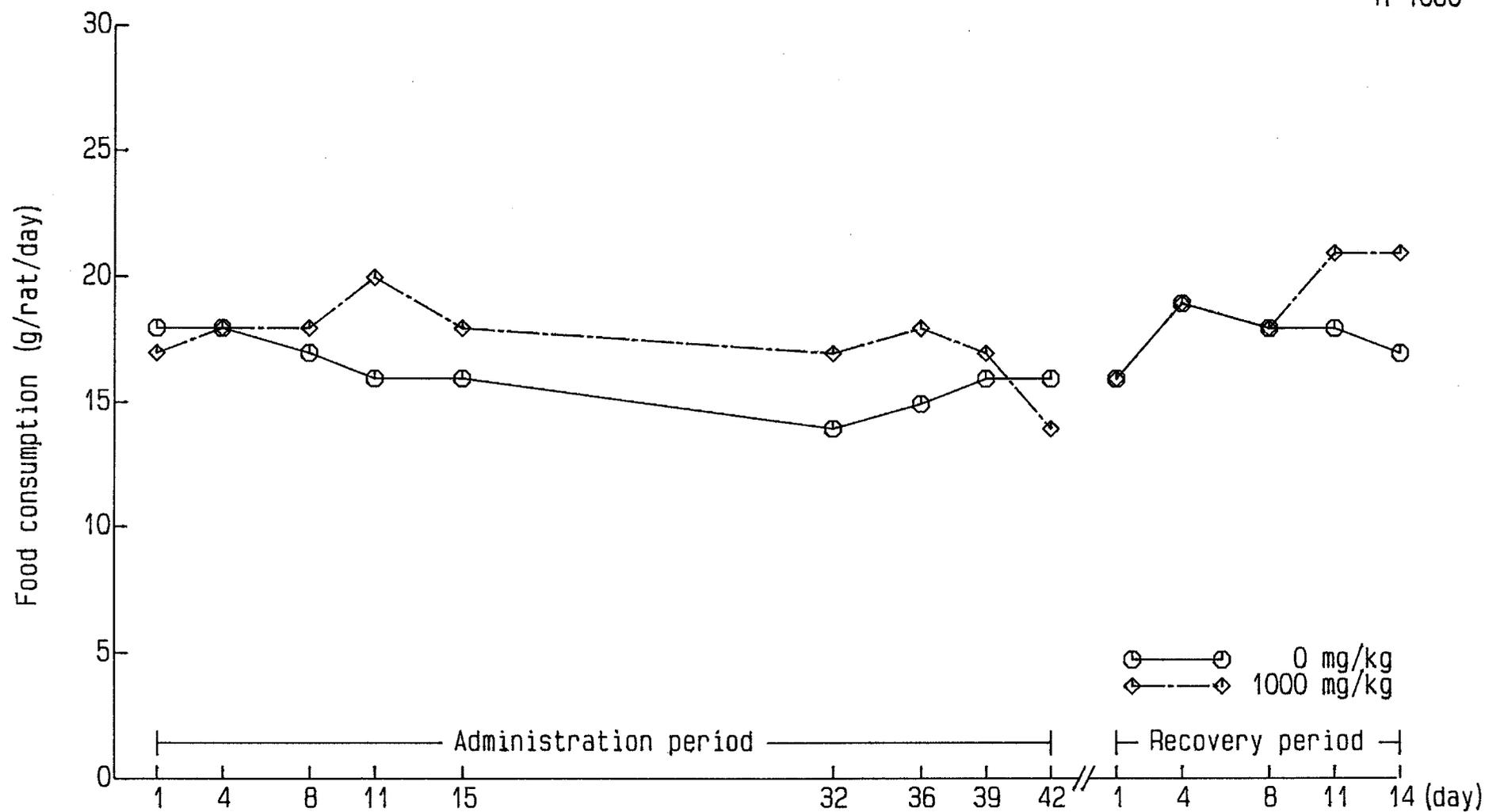


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c, e] [1, 2]oxaphosphorin-6-oxide
Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	22a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	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
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	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

a): Gestation day

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Lactation day

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
0	No. of animals	10	10	10	10	10	10
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	10	10	10	10	10	10
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Detailed clinical signs in female 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 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	11	12	12
Soft		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
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 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
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 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
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 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
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 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	11
Soft		0	0	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	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 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 3 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 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 6 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 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Detailed clinical signs in male 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 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		4± 2	5± 2	5± 3	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	11	11
Small amount		0	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	0	1
Normal		12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	4± 2	4± 1	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	10	12	12
Small amount		1	2	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		4 _± 2	5 _± 2	5 _± 2	4 _± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 _± 0	0 _± 0	0 _± 0	0 _± 0
Urination					
None		12	10	11	12
Small amount		0	2	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		4 _± 2	5 _± 2	5 _± 2	4 _± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 _± 1	0 _± 0	0 _± 0	0 _± 0
Urination					
None		12	11	9	11
Small amount		0	1	3	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 1	4± 1	5± 2	5± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	9	11
Small amount		0	1	3	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		4+ 2	4+ 2	4+ 2	4+ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination					
None		12	10	10	10
Small amount		0	2	2	2

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		6± 2	7± 2	7± 2	8± 2*D
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11
Small amount		1	1	0	1

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

D : Dunnett's test

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		6± 3	9± 1	8± 3	9± 3*D
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	12	12
Small amount		1	0	0	0

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

D : Dunnett's test

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	8± 2	6± 3	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	8± 3	6± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	12	12
Small amount		1	0	0	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 1	5± 1	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		5± 1	5± 1	5± 1	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c.e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 1	6± 2	7± 1	7± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		7± 2	6± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		8± 2	6± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		8 _± 2	7 _± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0 _± 0	0 _± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		9± 2	7± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		9± 2	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		10± 3	8± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		5± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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+S.D.)		4 _± 2	6 _± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 _± 0	0 _± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		9± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		7± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		73±20	69±17	68±24	65±27

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		72±28	61± 9	57± 6	61±10

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		58±18	61±11

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		90±13	86±25

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		66±16	68±20

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1242	895
	S.D.	174	182
100	No.	5	5
	Mean	1052	919
	S.D.	127	79
300	No.	5	5
	Mean	1091	801
	S.D.	196	77
1000	No.	5	5
	Mean	1191	910
	S.D.	58	94

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1077	766
	S.D.	112	82
100	No.	5	5
	Mean	1120	805
	S.D.	119	138
300	No.	5	5
	Mean	1028	684
	S.D.	113	86
1000	No.	5	5
	Mean	1007	797
	S.D.	62	89

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	927	664
	S.D.	53	60
1000	No.	5	5
	Mean	961	675
	S.D.	134	108

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1425	992
	S.D.	272	54
1000	No.	5	5
	Mean	1261	1068
	S.D.	162	129

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	993	759
	S.D.	88	56
1000	No.	5	5
	Mean	1022	768
	S.D.	211	98

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	441	361	278	168	138	197	1582
	S.D.	42	55	95	95	85	121	292
100	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	444	381	245	196	196	166	1628
	S.D.	39	76	156	157	125	144	586
300	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	450	337	246	199	191	203	1626
	S.D.	19	96	126	149	166	134	596
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	437	360	245	204	169	127	1542
	S.D.	39	85	143	157	106	168	514

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	384	210	140	91	80	8	914
	S.D.	90	153	93	111	44	6	346
100	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	335	133	35	25	67	31	626
	S.D.	59	90	34	14	94	47	281
300	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	288	152	103	93	72	12	721
	S.D.	72	123	121	122	99	8	500
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	384	203	132	190	179	123	1211
	S.D.	61	154	136	137	120	156	560

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	432	376	316	243	134	118	1618
	S.D.	16	39	65	133	116	142	430
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	395	369	314	215	149	100	1542
	S.D.	38	31	52	150	154	140	416

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	400	326	219	100	77	72	1194
	S.D.	55	52	111	20	58	44	79
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	415	371	255	239**	186*	158	1624**
	S.D.	50	40	104	55AT	69T	150	219AT

Unit : Count

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

T: Student's t-test

AT: Aspin-Welch t-test

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	409	322	275	212	203	235	1657
	S.D.	31	59	62	60	148	132	417
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	399	298	227	216	267	255	1662
	S.D.	45	76	176	125	84	89	412

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	42	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	384	398	413	430	447	453	469	481	500	511	526	531	539	155
	S.D.	15	18	21	22	24	23	26	28	31	32	32	32	31	24
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	384	399	413	426	441	447	458	471	486	497	510	519	525	141
	S.D.	12	13	14	18	17	18	17	18	17	18	19	18	16	15
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	383	399	414	428	444	447	463	475	491	500	514	520	528	145
	S.D.	13	14	16	16	18	19	20	22	23	25	25	26	24	13
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	385	398	411	422	434	438	450	458*	472*	480*	495**	497**	505**	120**
	S.D.	13	15	16	18	19	18	21	19D	22D	22D	23D	23D	23D	14D

Unit: g

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12
	Mean	235	242	248	251	256	21
	S.D.	13	11	12	14	16	6
100	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	237	243	249	253	259	22
	S.D.	11	13	12	12	11	7
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	234	241	250	253	259	26
	S.D.	11	14	16	15	17	9
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	238	243	249	256	261	24
	S.D.	15	13	14	16	16	6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12
	Mean	260	282	295	318	332	366	411	152
	S.D.	16	14	15	14	16	20	24	19
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	268	288	298	319	333	362	406	138
	S.D.	12	13	13	17	17	18	22	16
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	267	287	297	318	333	365	410	142
	S.D.	16	17	17	19	22	25	26	14
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	263	281	291	312	324	353	395	132*
	S.D.	16	15	17	16	19	23	25	20D

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

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

D: Dunnett's test

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg		Administration		Gain 0-4
		0	4a)	
0	No.	12	12	12
	Mean	317	323	5
	S.D.	25	21	14
100	No.	12	12	12
	Mean	315	322	7
	S.D.	27	21	20
300	No.	12	12	12
	Mean	322	330	8
	S.D.	28	18	16
1000	No.	12	12	12
	Mean	305	323	18
	S.D.	23	20	13

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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		42
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	236	241	246	250	256	261	265	270	273	276	278	283	287	52
	S.D.	12	13	14	16	17	16	15	16	15	17	16	16	16	8
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	234	242	248	253	258	259	260	264	269	274	279	278	277	43
	S.D.	13	13	15	15	17	15	15	16	17	18	20	16	21	14

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	5
	Mean	555	558	568	574	573	19
	S.D.	27	29	27	29	29	11
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	506*	510*	518*	526*	530*	24
	S.D.	20T	20T	21T	22T	21T	10

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

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

T: Student's t-test

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	5
	Mean	287	287	289	288	288	1
	S.D.	18	17	17	16	13	10
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	283	280	283	286	294	11
	S.D.	18	21	21	22	20	5

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference between treated group and control group

Table 4-1 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide
Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27	27	25	25	25	24	24	23	23
	S.D.	2	3	3	3	3	3	2	3	2
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	27	24	24	23	23	22	23	22
	S.D.	2	3	2	3	2	2	2	2	3
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26	26	24	25	25	23	23	24	23
	S.D.	3	3	3	2	3	3	3	3	3
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26	26	24	25	25	24	25	24	25
	S.D.	2	3	2	2	3	1	3	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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.	12	12	12	12	12
	Mean	18	18	18	18	17
	S.D.	3	1	2	2	2
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19	18	17	16	16
	S.D.	2	2	3	2	2
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	18	18	18	18	17
	S.D.	3	2	2	2	3
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	18	16	16	19	20**
	S.D.	4	2	3	2	1D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	12
	Mean	17	20	22	22	22	27	20
	S.D.	3	1	2	3	4	3	3
100	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	17	21	21	22	22	24	18
	S.D.	3	3	3	4	4	3	3
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	18	22	23	24	24	25	20
	S.D.	3	3	4	4	4	4	2
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	19	20	23	22	23	25	20
	S.D.	4	2	3	2	3	4	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg		Administration	
		2	4a)
0	No.	12	12
	Mean	19	33
	S.D.	5	4
100	No.	12	12
	Mean	18	37
	S.D.	9	9
300	No.	12	12
	Mean	22	37
	S.D.	8	5
1000	No.	12	12
	Mean	26	42**
	S.D.	5	6D

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

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

D: Dunnett's test

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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
	Mean	18	18	17	16	16	14	15	16	16
	S.D.	4	2	3	3	3	3	2	2	3
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	17	18	18	20*	18*	17*	18**	17	14
	S.D.	3	2	3	3T	2T	2T	2T	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery				
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	22	28	29	30	27
	S.D.	2	3	1	3	3
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	25	30	30	31	29
	S.D.	3	3	2	3	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Food consumption of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery				
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	16	19	18	18	17
	S.D.	1	3	2	2	3
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	16	19	18	21	21
	S.D.	3	2	2	2	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	1	3	1	0	0	2	3	0	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
100	5	0	0	0	1	0	2	1	0	1	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
300	5	0	0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	2	3	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	2	3	0	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1)	-	<10 mg/dL			+- : 10 - 25 mg/dL			+ : 26 - 85 mg/dL			++ : 86 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 600 mg/dL			++++ : >600 mg/dL											
2)	-	<5 mg/dL			+- : 5 - 7.5 mg/dL			+ : 7.6 - 30 mg/dL			++ : 31 - 70 mg/dL			+++ : 71 - 125 mg/dL			++++ : >125 mg/dL											
3)	-	<30 mg/dL			+- : 30 - 60 mg/dL			+ : 61 - 125 mg/dL			++ : 126 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 750 mg/dL			++++ : >750 mg/dL											

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

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

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	42	16.7	1734
		S.D.	9	6.8	428
100	5	Mean	43	14.2	1422
		S.D.	5	5.7	357
300	5	Mean	38	12.8	1834
		S.D.	7	4.3	545
1000	5	Mean	52	16.7	1749
		S.D.	6	3.2	418

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

1)	-	: <10 mg/dL	+-	: 10 - 25 mg/dL	+	: 26 - 85 mg/dL	++	: 86 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 600 mg/dL	++++	: >600 mg/dL
2)	-	: <5 mg/dL	+-	: 5 - 7.5 mg/dL	+	: 7.6 - 30 mg/dL	++	: 31 - 70 mg/dL	+++	: 71 - 125 mg/dL	++++	: >125 mg/dL
3)	-	: <30 mg/dL	+-	: 30 - 60 mg/dL	+	: 61 - 125 mg/dL	++	: 126 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 750 mg/dL	++++	: >750 mg/dL

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	5	0	0	0	0	3	2	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 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	30	8.5	1876
		S.D.	8	4.3	531
1000	5	Mean	32	8.7	2015
		S.D.	9	4.4	465

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	0	1	0	3	1	0	2	2	0	1	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2	0	0	0	2	2	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 5-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	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 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	48	17.4	2036
		S.D.	12	7.9	503
1000	5	Mean	50	16.9	1937
		S.D.	5	2.7	177

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	1	1	3	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	2	0	1	1	1	0	0	1	4	0	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1)	-	<10 mg/dL	+-	: 10 - 25 mg/dL	+	: 26 - 85 mg/dL	++	: 86 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 600 mg/dL	++++	: >600 mg/dL
2)	-	<5 mg/dL	+-	: 5 - 7.5 mg/dL	+	: 7.6 - 30 mg/dL	++	: 31 - 70 mg/dL	+++	: 71 - 125 mg/dL	++++	: >125 mg/dL
3)	-	<30 mg/dL	+-	: 30 - 60 mg/dL	+	: 61 - 125 mg/dL	++	: 126 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 750 mg/dL	++++	: >750 mg/dL

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	5	0	0	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 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	41	11.0	1777
		S.D.	19	4.6	568
1000	5	Mean	29	7.0	2442
		S.D.	4	2.8	401

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	7	Mean	892	15.4	45.4	50.9	17.3	34.0	1.9	122.8	12.5	21.4	253
		S.D.	23	0.4	1.2	1.4	0.6	0.3	0.3	14.1	0.3	2.1	15
100	5	Mean	902	15.5	46.0	50.9	17.2	33.7	2.2	112.8	12.3	20.8	264
		S.D.	29	0.4	1.2	0.7	0.2	0.2	0.3	5.0	0.7	2.4	25
300	5	Mean	887	15.3	44.7	50.4	17.2	34.2	2.1	118.8	11.7	19.8	278
		S.D.	29	0.3	0.6	1.5	0.7	0.6	0.6	8.0	0.7	1.1	22
1000	7	Mean	892	15.5	45.3	50.7	17.4	34.2	2.0	115.1	12.8	21.1	278
		S.D.	35	0.3	1.3	1.4	0.5	0.4	0.2	9.3	1.0	2.3	35

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC ×10 ² /μL	Differential leukocyte counts (%)					LUC	Differential leukocyte counts (×10 ² /μL)					LUC
				Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	
0	7	Mean	80.7	70.9	25.5	1.0	0.3	1.9	0.4	57.2	20.6	0.8	0.2	1.6	0.3
		S.D.	8.6	8.9	8.6	0.4	0.1	0.2	0.2	9.1	7.3	0.4	0.1	0.2	0.2
100	5	Mean	80.6	75.5	20.8	1.2	0.2	1.9	0.4	60.7	16.8	1.0	0.2	1.6	0.3
		S.D.	12.1	4.2	5.1	0.4	0.1	0.9	0.1	8.9	5.0	0.4	0.1	0.8	0.1
300	5	Mean	87.4	74.3	22.1	1.2	0.3	1.7	0.5	64.5	19.7	1.1	0.3	1.5	0.4
		S.D.	15.5	5.8	6.1	0.2	0.1	0.5	0.2	9.8	7.6	0.3	0.1	0.6	0.1
1000	7	Mean	83.5	72.8	23.1	1.4	0.3	2.0	0.4	60.6	19.5	1.2	0.2	1.7	0.3
		S.D.	11.5	5.7	5.9	0.4	0.1	0.7	0.1	8.4	6.3	0.4	0.1	0.6	0.0

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	12	Mean	713	13.1	39.0	54.7	18.4	33.6	6.3	153.6	12.3	17.4	317
		S.D.	49	0.8	2.5	2.0	0.6	0.5	2.2	28.4	0.8	2.5	68
100	5	Mean	745	13.6	40.3	54.0	18.2	33.7	5.8	140.9	11.9	17.3	323
		S.D.	34	0.9	2.3	1.2	0.4	0.4	1.2	18.2	0.8	1.9	57
300	5	Mean	717	13.0	38.4	53.5	18.1	33.8	5.3	155.8	12.3	16.3	334
		S.D.	37	0.9	2.2	1.3	0.6	0.6	1.2	26.0	0.6	1.6	62
1000	12	Mean	689	12.3	37.0	53.8	17.9	33.4	6.8	142.3	12.3	16.2	349
		S.D.	34	0.7	1.7	2.2	0.7	0.5	1.1	18.8	0.6	1.9	59

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (Lactation day 5)

Female

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	12	Mean	135.7	58.4	37.7	0.8	0.2	2.5	0.4	78.2	51.9	1.0	0.3	3.6	0.6
		S.D.	36.3	8.7	8.6	0.3	0.1	1.0	0.3	19.6	19.9	0.5	0.2	2.7	0.7
100	5	Mean	123.7	59.6	35.8	0.8	0.2	3.1	0.4	74.5	43.7	0.9	0.3	3.8	0.5
		S.D.	42.2	7.6	6.5	0.6	0.1	1.3	0.1	32.1	13.8	0.2	0.1	1.9	0.3
300	5	Mean	132.9	67.9	28.2	0.6	0.3	2.5	0.5	89.6	38.1	0.8	0.3	3.4	0.7
		S.D.	24.2	5.3	5.3	0.3	0.1	1.0	0.3	12.9	12.4	0.3	0.1	1.8	0.2
1000	12	Mean	136.4	61.9	34.4	0.6	0.2	2.3	0.6	83.2	48.2	0.8	0.3	3.1	0.9
		S.D.	26.4	7.3	7.7	0.2	0.1	0.7	0.3	11.8	17.8	0.3	0.1	1.0	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	878	15.3	43.9	50.0	17.4	34.9	1.8	120.8	11.2	15.0	203
		S.D.	39	0.6	1.9	0.9	0.3	0.2	0.5	11.1	0.7	2.0	8
1000	5	Mean	855	15.1	43.4	50.8	17.6	34.7	1.9	125.5	11.1	17.9*	217
		S.D.	21	0.4	1.4	0.9	0.4	0.4	0.4	16.1	0.4	1.4T	42

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

T : Student's t-test

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	75.3	78.3	18.1	1.2	0.3	1.7	0.5	59.0	13.5	0.9	0.2	1.3	0.4
		S.D.	14.5	6.4	7.3	0.5	0.1	0.8	0.3	12.4	5.3	0.4	0.1	0.6	0.3
1000	5	Mean	87.3	75.6	20.3	1.0	0.2	2.3	0.5	65.7	18.0	0.9	0.2	2.1	0.5
		S.D.	12.4	5.2	5.2	0.4	0.1	0.4	0.2	7.4	6.7	0.4	0.1	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	928	15.6	45.5	49.0	16.8	34.3	1.8	119.0	13.7	22.2	308
		S.D.	21	0.5	1.6	1.6	0.6	0.6	0.2	5.7	1.0	2.2	75
1000	5	Mean	929	15.5	45.5	49.0	16.7	34.0	1.9	97.8*	14.4	24.5	272
		S.D.	42	0.1	0.8	1.5	0.7	0.4	0.1	16.3AT	2.7	4.0	31

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of recovery)

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	5	Mean	89.4	75.1	19.8	1.5	0.3	2.8	0.5	66.2	18.5	1.3	0.2	2.6	0.5
		S.D.	19.1	10.0	9.4	0.3	0.1	0.9	0.2	11.6	12.4	0.2	0.1	1.2	0.3
1000	5	Mean	91.0	66.8	28.4	1.8	0.2	2.3	0.4	59.0	27.6	1.6	0.2	2.2	0.4
		S.D.	24.0	10.2	9.9	0.4	0.1	0.5	0.2	6.8	17.7	0.4	0.1	1.0	0.3

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	844	15.1	43.3	51.3	18.0	35.0	1.6	118.8	11.7	17.9	189
		S.D.	16	0.5	1.4	1.6	0.5	0.2	0.6	8.4	0.2	2.1	8
1000	5	Mean	863	15.3	43.8	50.8	17.7	34.9	1.9	123.1	11.6	17.4	199
		S.D.	35	0.3	0.9	1.6	0.6	0.2	0.2	9.8	0.4	1.3	20

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hematology (End of recovery)

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	54.7	79.2	16.4	2.0	0.2	1.7	0.4	43.6	8.6	1.1	0.1	0.9	0.2
		S.D.	12.0	5.8	6.0	0.7	0.1	0.3	0.1	11.3	2.6	0.4	0.1	0.2	0.1
1000	5	Mean	50.1	75.5	19.8	1.7	0.2	2.2	0.5	37.9	9.8	0.9	0.1	1.2	0.3
		S.D.	17.3	5.3	4.8	0.4	0.0	0.6	0.1	12.9	4.2	0.4	0.0	0.6	0.2

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	76	34	65	0	476	50	32	76	0.1	148
		S.D.	20	10	27	0	97	8	11	11	0.0	14
100	5	Mean	69	32	61	0	486	57	36	89	0.1	147
		S.D.	15	6	27	0	131	5	11	10	0.0	18
300	5	Mean	57	29	46	0	444	52	27	77	0.1	137
		S.D.	5	5	13	0	96	11	12	11	0.0	4
1000	7	Mean	64	34	48	0	363	50	36	76	0.1	133
		S.D.	17	11	13	0	54	7	11	8	0.0	8

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	13	0.31	145	4.4	108	9.8	6.5	6.1	3.2	1.09
		S.D.	1	0.04	1	0.4	1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.08
100	5	Mean	13	0.29	144	4.5	107	9.7	6.3	6.0	3.2	1.13
		S.D.	2	0.05	2	0.2	1	0.1	0.5	0.2	0.1	0.09
300	5	Mean	13	0.31	145	4.7	108	9.7	6.4	6.0	3.2	1.11
		S.D.	1	0.02	1	0.2	1	0.3	0.6	0.3	0.1	0.06
1000	7	Mean	14	0.30	144	4.9*	107*	9.6	7.0	5.8*	3.1	1.15
		S.D.	2	0.02	2	0.3D	1D	0.2	0.8	0.1D	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	80	51	47	0	302	55	53	104	0.1	135
		S.D.	32	21	17	1	80	16	29	24	0.0	15
100	5	Mean	76	52	41	1	308	55	48	101	0.1	132
		S.D.	13	18	3	0	176	8	17	11	0.0	6
300	5	Mean	79	53	37	0	235	54	49	102	0.1	117*
		S.D.	13	7	10	1	76	10	11	16	0.0	6D
1000	12	Mean	78	53	40	0	321	62	55	110	0.1	131
		S.D.	10	13	10	1	127	12	22	20	0.0	11

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

D : Dunnett's test

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	13	0.32	141	4.4	108	9.8	6.8	6.0	3.2	1.16
		S.D.	1	0.03	1	0.4	3	0.4	0.8	0.3	0.2	0.07
100	5	Mean	15	0.36	142	4.4	108	9.8	6.6	6.0	3.3	1.23
		S.D.	2	0.04	1	0.6	2	0.1	0.8	0.3	0.1	0.05
300	5	Mean	14	0.34	141	4.5	108	9.9	6.5	6.1	3.3	1.16
		S.D.	2	0.05	1	0.3	2	0.1	0.8	0.1	0.1	0.09
1000	12	Mean	15	0.33	141	4.7	108	9.7	6.7	5.8	3.1	1.15
		S.D.	2	0.04	1	0.5	2	0.3	0.7	0.3	0.2	0.06

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	62	30	45	0	218	61	21	115	0.1	129
		S.D.	7	12	9	0	37	5	11	16	0.0	6
1000	5	Mean	59	26	59	0	185	69	26	128	0.1	123
		S.D.	18	12	26	0	58	7	12	7	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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	19	0.37	142	4.2	109	10.0	6.0	6.7	3.8	1.29
		S.D.	4	0.03	1	0.5	1	0.2	0.5	0.2	0.2	0.09
1000	5	Mean	19	0.36	141	4.4	109	10.0	6.2	6.4	3.8	1.47*
		S.D.	3	0.06	2	0.7	1	0.2	0.3	0.4	0.1	0.11T

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

T : Student's t-test

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	68	30	46	0	339	59	49	90	0.1	146
		S.D.	8	5	6	0	89	10	20	16	0.0	10
1000	5	Mean	71	31	51	1	372	44	33	72	0.1	143
		S.D.	11	2	30	0	83	16	7	18	0.0	15

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	16	0.26	143	4.8	108	9.7	5.9	6.1	3.2	1.09
		S.D.	2	0.04	1	0.4	2	0.3	0.5	0.2	0.2	0.13
1000	5	Mean	16	0.26	144	4.5	107	9.5	5.9	6.0	3.1	1.08
		S.D.	2	0.04	2	0.1	1	0.3	0.5	0.2	0.1	0.11

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	62	28	46	0	148	69	24	126	0.1	125
		S.D.	7	4	7	1	27	4	7	10	0.0	16
1000	5	Mean	64	27	41	0	183	60*	21	118	0.1	133
		S.D.	8	4	5	1	27	6T	6	11	0.0	10

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

T : Student's t-test

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c.e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	18	0.33	142	4.2	110	10.0	4.2	6.8	3.8	1.26
		S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.3	1.0	0.2	0.2	0.08
1000	5	Mean	17	0.31	143	4.1	111	9.8	3.8	6.4*	3.7	1.33
		S.D.	2	0.04	1	0.2	1	0.1	0.4	0.3T	0.2	0.11

* : 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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	80.3	5.7	4.78
		S.D.	22.6	1.0	2.54
100	5	Mean	71.8	5.5	2.57
		S.D.	6.8	0.6	1.09
300	5	Mean	84.5	5.9	4.28
		S.D.	11.7	1.2	3.40
1000	7	Mean	77.6	5.4	2.08
		S.D.	16.2	0.7	0.94

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	12	Mean	74.3	4.0	2.83
		S.D.	11.1	0.8	0.95
100	5	Mean	76.6	4.4	5.31
		S.D.	5.6	1.4	4.05
300	5	Mean	83.2	4.7	2.57
		S.D.	15.4	1.6	0.97
1000	12	Mean	79.1	3.8	3.34
		S.D.	9.9	0.6	1.61

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	85.9	4.2	3.96
		S.D.	10.7	0.3	2.55
1000	5	Mean	92.4	3.9	1.82
		S.D.	26.1	0.9	0.63

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	84.1	5.9	4.79
		S.D.	22.5	1.7	5.57
1000	5	Mean	86.8	5.1	2.90
		S.D.	32.5	1.1	1.69

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	75.8	3.2	0.99
		S.D.	8.9	0.7	0.27
1000	5	Mean	81.4	3.7	1.30
		S.D.	12.4	1.1	0.31

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	507	2.19	13.7	21.2	312	1.37
		S.D.	32	0.08	2.1	3.1	62	0.14
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	501	2.11	13.1	19.4	292	1.50
		S.D.	20	0.08	1.2	5.2	45	0.07
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	497	2.07	13.1	24.4	308	1.40
		S.D.	23	0.10	1.5	2.3	84	0.15
	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	484	2.08	12.3	21.7	299	1.34
		S.D.	26	0.09	1.3	2.9	51	0.19
Relative	0	No.		7	7	7	7	7
		Mean		0.43	2.7	4.2	62	0.27
		S.D.		0.03	0.3	0.4	14	0.02
	100	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	2.6	3.9	59	0.30
		S.D.		0.01	0.2	1.0	10	0.02
	300	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	2.6	4.9	62	0.28
		S.D.		0.03	0.2	0.5	13	0.02
	1000	No.		7	7	7	7	7
		Mean		0.43	2.5	4.5	61	0.28
		S.D.		0.02	0.3	0.5	9	0.03

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of male rats (End of administration period)

Dose mg/kg			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7
		Mean	14.29	0.74	3.09	62
		S.D.	2.56	0.11	0.35	9
	100	No.	5	5	5	5
		Mean	13.44	0.78	3.37	59
		S.D.	1.76	0.10	0.48	6
	300	No.	5	5	5	5
		Mean	13.58	0.75	3.19	59
		S.D.	1.87	0.08	0.11	13
	1000	No.	7	7	7	7
		Mean	12.76	0.74	3.16	63
		S.D.	1.19	0.11	0.25	4
Relative	0	No.	7	7	7	7
		Mean	2.81	0.15	0.61	12
		S.D.	0.35	0.02	0.05	2
	100	No.	5	5	5	5
		Mean	2.68	0.16	0.67	12
		S.D.	0.27	0.02	0.08	1
	300	No.	5	5	5	5
		Mean	2.72	0.15	0.64	12
		S.D.	0.29	0.01	0.03	2
	1000	No.	7	7	7	7
		Mean	2.63	0.15	0.65	13
		S.D.	0.15	0.02	0.05	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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)
Absolute	0	No.	7	7	7
		Mean	507	3.35	1311
		S.D.	32	0.30	162
	100	No.	12	12	12
		Mean	501	3.33	1271
		S.D.	17	0.28	77
	300	No.	12	12	12
		Mean	505	3.38	1273
		S.D.	22	0.29	77
	1000	No.	7	7	7
		Mean	484	3.30	1304
		S.D.	26	0.28	149
Relative	0	No.		7	7
		Mean		0.66	259
		S.D.		0.06	37
	100	No.		12	12
		Mean		0.66	254
		S.D.		0.05	17
	300	No.		12	12
		Mean		0.67	252
		S.D.		0.06	13
	1000	No.		7	7
		Mean		0.68	269
		S.D.		0.06	24

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of female rats (Main group, end of administration 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.	12	12	12	12	12	12
		Mean	299	2.00	15.5	16.6	196	0.98
		S.D.	15	0.06	2.3	3.1	58	0.08
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	289	1.89*	14.7	16.1	200	0.97
		S.D.	8	0.03D	0.6	2.5	88	0.05
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	289	2.00	17.3	13.7	222	0.93
		S.D.	11	0.10	2.4	3.0	34	0.03
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	292	1.97	15.8	14.1	190	0.96
		S.D.	16	0.08	1.9	1.9	53	0.06
Relative	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.67	0.67	5.2	5.6	65	0.33
		S.D.	0.04	0.04	0.7	1.0	18	0.02
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.66	0.66	5.1	5.6	69	0.34
		S.D.	0.02	0.02	0.3	0.9	30	0.01
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	0.69	6.0*	4.7	77	0.32
		S.D.	0.06	0.06	1.0D	0.9	15	0.02
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.68	0.68	5.4	4.9	65	0.33
		S.D.	0.04	0.04	0.5	0.7	17	0.03

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

D: Dunnett's test

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of female rats (Main 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.	12	12	12	12	12	12
		Mean	9.95	0.66	1.93	79	103.7	684
		S.D.	0.77	0.07	0.11	9	16.3	66
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	9.45	0.59	1.78	73	100.4	652
		S.D.	0.51	0.04	0.09	9	14.0	75
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	9.40	0.60	1.88	73	104.4	648
		S.D.	0.52	0.07	0.10	8	9.9	52
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	9.84	0.66	2.00	75	101.6	683
		S.D.	0.90	0.11	0.15	10	10.3	77
Relative	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	3.33	0.22	0.65	26	34.7	229
		S.D.	0.22	0.02	0.04	3	5.1	16
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.28	0.20	0.62	26	34.9	226
		S.D.	0.22	0.01	0.04	4	5.6	27
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.25	0.21	0.65	25	36.1	224
		S.D.	0.11	0.03	0.05	2	3.2	12
	1000	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	3.37	0.23	0.69	26	34.8	234
		S.D.	0.27	0.04	0.06	3	3.0	20

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose			Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart
mg/kg			g	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	5
		Mean	271	1.90	16.6	13.9	266	0.83
		S.D.	14	0.07	2.1	3.7	21	0.04
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	264	1.96	17.0	17.2	221**	0.84
		S.D.	19	0.03	2.0	2.3	15T	0.07
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.70	6.1	5.1	98	0.31
		S.D.		0.04	0.7	1.1	8	0.02
	1000	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.74	6.4	6.5	84*	0.32
		S.D.		0.06	0.5	0.7	10T	0.01

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Dose mg/kg			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
			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.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.10	0.48	1.78	68	78.4	596
		S.D.	0.32	0.06	0.08	6	10.5	114
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.27	0.46	1.68	62	83.3	503
		S.D.	0.56	0.04	0.17	2	12.6	144
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.62	0.18	0.66	25	28.9	220
		S.D.	0.17	0.02	0.05	1	3.2	42
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.75	0.17	0.63	24	31.7	189
		S.D.	0.14	0.01	0.03	1	5.3	45

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of male rats (End of recovery period)

Dose			Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart
mg/kg			g	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	5
		Mean	541	2.16	12.8	25.2	278	1.50
		S.D.	27	0.07	1.5	0.8	74	0.10
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	494*	2.10	13.0	23.5	253	1.42
		S.D.	21T	0.02	0.8	1.6	28	0.17
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.40	2.4	4.7	51	0.28
		S.D.		0.03	0.4	0.1	15	0.01
	1000	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.43	2.6	4.7	51	0.29
		S.D.		0.02	0.2	0.3	5	0.02

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

T: Student's t-test

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	5
		Mean	13.70	0.80	3.26	60	3.21	1332
		S.D.	0.92	0.07	0.19	8	0.21	143
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	12.46*	0.71	3.26	60	3.28	1362
		S.D.	0.77T	0.11	0.20	7	0.37	52
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.53	0.15	0.60	11	0.59	246
		S.D.	0.06	0.01	0.03	2	0.04	21
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.52	0.14	0.66*	12	0.67	276*
		S.D.	0.07	0.02	0.04T	1	0.09	16T

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

T: Student's t-test

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of female rats (End of recovery period)

Dose			Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart
mg/kg			g	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	5
		Mean	270	1.89	16.5	14.1	242	0.86
		S.D.	15	0.03	2.8	1.9	58	0.03
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	270	1.98	15.5	15.0	235	0.86
		S.D.	21	0.09	1.9	3.1	63	0.06
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.70	6.1	5.2	89	0.32
		S.D.		0.03	1.0	0.6	20	0.02
	1000	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.74	5.7	5.6	86	0.32
		S.D.		0.08	0.4	1.2	17	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Organ weight of female rats (End of recovery period)

Dose mg/kg			Liver	Spleen	Kidney	Adrenal	Ovary	Uterus
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.04	0.48	1.81	70	87.4	554
		S.D.	0.37	0.06	0.15	10	6.7	19
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	6.98	0.49	1.75	67	85.5	564
		S.D.	0.73	0.06	0.12	14	11.9	118
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.61	0.18	0.67	26	32.3	205
		S.D.	0.13	0.02	0.04	4	1.4	12
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.58	0.18	0.65	25	31.6	212
		S.D.	0.08	0.03	0.01	5	3.6	55

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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	M	M
		0 7	100 12	300 12	1000 7
Epididymis					
Focus, white		1	0	0	1
Kidney					
Cyst, unilateral		0	0	0	1
Lung(bronchus)					
Focus, dark red		0	1	0	0
Stomach					
Focus, raised, forestomach		0	0	2	3
Focus, dark red, glandular stomach		0	0	1	0
Focus, dark red, forestomach		0	0	3	6

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Organs	Sex:	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 5	1000 5
Stomach			
Focus, raised, forestomach		0	3
Focus, dark red, forestomach		0	2
Thickening, limiting ridge		0	3
Vagina			
Nodule		1	0

F : Female

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 12
Intestine, ileum(Peyer's patch)					
Diverticulum		0	0	0	1
Lung(bronchus)					
Focus, dark red		0	0	1	0
Stomach					
Focus, raised, forestomach		0	1	5	10
Focus, dark red, glandular stomach		0	1	0	0
Focus, dark red, forestomach		0	1	3	8
Thickening, limiting ridge		0	0	0	5
Thyroid					
Small, unilateral		0	0	0	1
Skin+Subcutis					
Nodule		1	0	0	0

F : Female

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Intestine, ileum(Peyer's patch)					
Diverticulum		0	0	0	1
Stomach					
Focus, dark red, glandular stomach		1	0	0	0
Skin+Subcutis					
Nodule		0	1	0	0

M : Male, F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Findings					
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
Cerebellum(pons)					
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
Epididymis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	5
Granuloma, spermatic		1	0	0	2
mild		1	0	0	2
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		5	0	0	4
Cell infiltration		2	0	0	3
minimal		2	0	0	3
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	12	12	7
Not remarkable		6	12	10	2
Necrosis, single cell, mucosal		0	0	1	4
minimal		0	0	1	3
mild		0	0	0	1
Cell infiltration, mucosal		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	2	4
minimal		0	0	2	1
mild		0	0	0	3
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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Findings					
Intestine, rectum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	6
Cell infiltration, mucosal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Kidney					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		2	0	0	3
Cyst		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Regeneration, tubular		5	0	0	4
minimal		5	0	0	4
Urinary cast, hyaline		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Liver					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		1	0	0	2
Vacuolation, hepatocyte, periportal		4	0	0	4
minimal		0	0	0	1
mild		4	0	0	3
Microgranuloma		6	0	0	4
minimal		6	0	0	4
Lung (bronchus)					
Number examined		7	1	0	7
Not remarkable		4	0	0	5
Hemorrhage, focal		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Cell infiltration, perivascular		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Alveolar macrophage		2	0	0	2
minimal		2	0	0	2
Metaplasia, osseous		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Lymph node, mesenteric					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Lymph node, submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Mammary gland, inguinal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Parathyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Pituitary					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Findings					
Prostate					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		2	0	0	2
Cell infiltration		5	0	0	5
minimal		4	0	0	5
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		2	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		5	0	0	7
minimal		5	0	0	7
Stomach					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		7	6	0	0
Erosion/ulcer, forestomach		0	0	2	3
minimal		0	0	1	2
mild		0	0	1	1
Hyperplasia, squamous, forestomach		0	6	12	7
minimal		0	5	1	0
mild		0	1	11	2
moderate		0	0	0	5
Edema, mucosal/submucosal, forestomach		0	0	5	7
minimal		0	0	3	1
mild		0	0	2	6
Degeneration/necrosis, squamous, forestomach		0	2	5	7
minimal		0	2	5	2
mild		0	0	0	5
Testis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thymus					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	6
Ectopic thymus		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Trachea					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Urinary bladder					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration, inflammatory		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 5	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
Cerebellum(pons)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebrum			
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		5	5
Necrosis,single cell,mucosal		0	3
minimal		0	3
Hyperplasia,mucosal,diffuse		0	1
minimal		0	1
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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Dose(mg/kg):	Sex: Number:	F 0 5	F 1000 5
Findings				
Liver				
Number examined			5	5
Vacuolation, hepatocyte, periportal			1	1
minimal			1	1
Microgranuloma			4	5
minimal			4	5
Lung(bronchus)				
Number examined			5	5
Not remarkable			5	5
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			5	5
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			2	3
Hematopoiesis, extramedullary			3	2
minimal			3	2
Stomach				
Number examined			5	5
Not remarkable			5	0
Erosion/ulcer, forestomach			0	4
minimal			0	1
mild			0	2
moderate			0	1
Hyperplasia, squamous, forestomach			0	5
mild			0	5

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F	F
		0 5	1000 5
Stomach (continued)			
Edema, mucosal/submucosal, forestomach		0	4
minimal		0	1
mild		0	3
Degeneration/necrosis, squamous, forestomach		0	4
minimal		0	1
mild		0	3
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	4
Atrophy		0	1
minimal		0	1
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	4
Ectopic thymus		0	1
minimal		0	1
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		4	5
Cyst, epidermal		1	0
mild		1	0

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 12
Findings					
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
Cerebellum(pons)					
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
Eye					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Heart					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Cell infiltration		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
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	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	11
Diverticulum		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Intestine, cecum					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	11	9	4
Necrosis, single cell, mucosal		0	0	1	5
minimal		0	0	1	5
Cell infiltration, mucosal		0	1	2	2
minimal		0	1	2	2
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	1	5
minimal		0	0	1	5
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

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F	F	F	F
		0 12	100 12	300 12	1000 12
Kidney					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	8
Regeneration, tubular		2	0	0	4
minimal		2	0	0	4
Liver					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	10
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Microgranuloma		2	0	0	2
minimal		2	0	0	2
Lung(bronchus)					
Number examined		12	0	1	12
Not remarkable		8	0	0	6
Hemorrhage, focal		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Alveolar macrophage		4	0	0	6
minimal		4	0	0	6
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		12	0	0	12
Mammary gland, pubic					
Number examined		1	0	0	0
ADENOCARCINOMA		1	0	0	0
present		1	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		12	0	0	12
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

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 12
Findings					
Spleen					
Number examined		12	0	0	12
Hematopoiesis,extramedullary		12	0	0	12
minimal		0	0	0	1
mild		12	0	0	11
Stomach					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	8	1	0
Cyst,epidermal		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Erosion,glandular stomach		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Erosion/ulcer,forestomach		0	1	7	9
minimal		0	1	5	3
mild		0	0	2	2
moderate		0	0	0	4
Hyperplasia,squamous,forestomach		0	3	11	12
minimal		0	1	1	0
mild		0	2	8	8
moderate		0	0	2	4
Edema,mucosal/submucosal,forestomach		0	2	7	10
minimal		0	0	1	1
mild		0	2	6	9
Degeneration/necrosis,squamous,forestomach		0	0	9	11
minimal		0	0	8	10
mild		0	0	1	1
Thymus					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		4	0	0	5
Atrophy		8	0	0	7
minimal		6	0	0	5
mild		2	0	0	2
Hyperplasia,epithelial cell,focal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Thyroid					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
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 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	F	F
		0 5	1000 5	0 5	1000 5
Intestine, ileum(Peyer's patch)					
Number examined		0	0	0	1
Diverticulum		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Intestine, cecum					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	3	5	5
Necrosis, single cell, mucosal		0	2	0	0
minimal		0	2	0	0
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	2	0	0
minimal		0	2	0	0
Mammary gland, inguinal					
Number examined		0	1	0	0
ADENOCARCINOMA		0	1	0	0
present		0	1	0	0
Stomach					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	5	5	5

M : Male, F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean+S.D.	Mean duration of cycles Mean+S.D.
		0	1	2	3	4		
0	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.1±0.3
100	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5	4.1±0.3
300	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.2±0.4
1000	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5	4.1±0.2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	2.5±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.5±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
100	12	2.8±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.8±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)
300	12	2.9±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.9±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	2.1±0.8	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.1±0.8	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-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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 implantation sites	Implantation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0		187	183		2	166	
	Mean				21.8	15.6	15.3	98.0	(1.1)	13.8	90.6
	S.D.				0.5	2.7	2.6	2.9	(2.5)	2.6	5.0
100	Total	12	12	100.0		176	171		1	165	
	Mean				21.8	14.7	14.3	96.6	(0.6)	13.8	96.7*
	S.D.				0.4	2.6	2.9	4.7	(1.9)	2.8	4.4DT
300	Total	12	12	100.0		182	176		0	171	
	Mean				21.9	15.2	14.7	96.5	(0.0)	14.3	97.2*
	S.D.				0.3	1.5	1.8	3.7	(0.0)	1.8	4.5DT
1000	Total	12	12	100.0		176	171		1	160	
	Mean				21.9	14.7	14.3	97.2	(0.5)	13.3	93.3
	S.D.				0.3	2.8	2.7	4.4	(1.8)	2.8	6.7

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

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

DT: Dunnett-type rank test

Table 15 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 8H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide
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	96	70		96	69		0
		Mean	8.0	5.8	0.59	8.0	5.8	0.59	(0.0)
		S.D.	1.8	2.5	0.14	1.8	2.4	0.14	(0.0)
100	12	Total	76	89		75	88		0
		Mean	6.3	7.4	0.48	6.3	7.3	0.47	(0.0)
		S.D.	2.5	3.4	0.19	2.6	3.4	0.20	(0.0)
300	12	Total	86	85		86	85		0
		Mean	7.2	7.1	0.51	7.2	7.1	0.51	(0.0)
		S.D.	1.7	2.3	0.12	1.7	2.3	0.12	(0.0)
1000	12	Total	72	88		69	86		0
		Mean	6.0	7.3	0.44	5.8	7.2	0.44	(0.0)
		S.D.	2.4	2.1	0.13	2.4	2.2	0.14	(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

No significant difference in any treated groups from control group

Table 16

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

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	166	165	
	Mean		13.8	13.8	99.5
	S.D.		2.6	2.5	1.8
100	Total	12	165	163	
	Mean		13.8	13.6	98.8
	S.D.		2.8	2.8	2.9
300	Total	12	171	171	
	Mean		14.3	14.3	100.0
	S.D.		1.8	1.8	0.0
1000	Total	12	160	155	
	Mean		13.3	12.9	97.1
	S.D.		2.8	2.7	5.6

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-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Body weight of pups

Dose mg/kg		Male			Female		
		0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	6.3	9.7	3.3	6.0	9.2	3.1
	S.D.	0.4	1.3	0.9	0.4	1.0	0.7
100	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	6.5	10.0	3.4	6.1	9.6	3.5
	S.D.	0.6	1.8	1.2	0.6	1.5	1.0
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	6.5	9.8	3.3	6.1	9.0	2.9
	S.D.	0.4	1.0	0.6	0.4	0.9	0.6
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	6.7	10.6	3.8	6.3	9.9	3.7
	S.D.	0.5	1.1	0.6	0.5	1.0	0.7

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 18

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		96	75	86	69
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		69	88	85	86
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0