

最終報告書

表　　題：リン酸トリプトキシエチルのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：S R 0 9 2 0 1

株式会社 化合物安全性研究所

陳述書

表　題：リン酸トリプトキシエチルのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：S R 0 9 2 0 1

1. 本試験は GLP 基準「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
(平成15年11月21日薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・環保企発第031121004
号、最終改正 平成20年7月4日 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・
環境省総合環境政策局長連名通知)に従い、試験方法は OECD 試験法ガイドライン(OECD
Guideline for Testing of Chemicals; Reproduction/Developmental Toxicity Screening
Test (421), 1995.07.27)に基づいて実施したものであります。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施し、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境
要因は認められませんでした。

試験責任者

2012年1月31日

信 頼 性 保 証 書

表題：リン酸トリブトキシエチルのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：S R 0 9 2 0 1

本試験は、株式会社 化合物安全性研究所 QAUによって、下記のとおり査察された。

| 査 察 段 階 | 査 察 日 | 試 験 責 任 者 へ の 報 告 日 | 運 営 管 理 者 へ の 報 告 日 |
|-----------------|------------------------------|------------------------|------------------------|
| 試験計画書 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 |
| 試験計画書変更書(No. 1) | 2011年 1月 12日 | 2011年 1月 12日 | 2011年 1月 12日 |
| 試験計画書変更書(No. 2) | 2011年 1月 13日 | 2011年 1月 13日 | 2011年 1月 13日 |
| 試験計画書変更書(No. 3) | 2011年 10月 3日 | 2011年 10月 3日 | 2011年 10月 3日 |
| 被験物質の受入・表示・保存 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 |
| 投与液の調製 | 2010年 9月 16日 | 2010年 9月 16日 | 2010年 9月 16日 |
| 動物受入・検疫・馴化 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 | 2010年 9月 8日 |
| 群分け | 2010年 9月 21日 | 2010年 9月 21日 | 2010年 9月 21日 |
| 投与 | 2010年 9月 23日 | 2010年 9月 24日 | 2010年 9月 24日 |
| 一般状態観察 | 2010年 9月 23日 | 2010年 9月 24日 | 2010年 9月 24日 |
| 体重測定 | 2010年 9月 23日 | 2010年 9月 24日 | 2010年 9月 24日 |
| 摂餌量測定 | 2010年 9月 23日 | 2010年 9月 24日 | 2010年 9月 24日 |
| 性周期検査 | 2010年 9月 23日 | 2010年 9月 24日 | 2010年 9月 24日 |
| 生殖能検査(交配) | 2010年 10月 6日 2010年 10月 7日 | 2010年 10月 7日 | 2010年 10月 7日 |
| 分娩および哺育状態観察 | 2010年 10月 29日 | 2010年 10月 29日 | 2010年 10月 29日 |
| 剖検・器官重量測定 | 2010年 11月 2日 | 2010年 11月 2日 | 2010年 11月 2日 |
| | 2010年 11月 4日 | 2010年 11月 4日 | 2010年 11月 4日 |
| 病理組織学的検査(標本作製) | 2010年 11月 16日 | | |
| | 2010年 12月 3日 | 2010年 12月 7日 | 2010年 12月 7日 |
| | 2010年 12月 7日 | | |
| 病理組織学的検査(鏡検) | 2010年 12月 13日 | 2010年 12月 13日 | 2010年 12月 13日 |
| 生データ | 2011年 2月 25日 | | |
| | 2011年 2月 28日 | 2011年 2月 28日 | 2011年 2月 28日 |

SR09201

| 査 察 段 階 | 査 察 日 | 試 験 責 任 者 へ の 報 告 日 | 運 営 管 理 者 へ の 報 告 日 |
|----------------|--------------|------------------------|------------------------|
| 最終報告書(草案) : 図表 | 2011年 2月 24日 | 2011年 2月 28日 | 2011年 2月 28日 |
| | 2011年 2月 25日 | | |
| 最終報告書(草案) : 本文 | 2011年 2月 28日 | 2011年 3月 1日 | 2011年 3月 1日 |
| | 2011年 3月 1日 | | |
| 最終報告書 | 2012年 1月 31日 | 2012年 1月 31日 | 2012年 1月 31日 |

1. 本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成15年11月21日 薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・環保企発第031121004号、最終改正 平成20年7月4日 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)およびOECD試験法ガイドライン(OECD Guideline for Testing of Chemicals ; Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test(421), 1995.07.27)に従い実施された。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施され、また、本報告書には当該試験に使用した方法および手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映していることを確認した。

株式会社 化合物安全性研究所

Q A U責任者

[REDACTED]

[REDACTED]

2012年 1月 21日

目 次

| | 頁 |
|--|----|
| 表紙 ----- | 1 |
| 陳述書 ----- | 2 |
| 信頼性保証書 ----- | 3 |
| 目次 ----- | 5 |
| 表題、試験番号、試験目的、試験実施基準および試験法ガイドライン、動物愛護 ----- | 9 |
| 試験委託者、試験施設、試験責任者 ----- | 10 |
| 試験従事者およびその業務分担、試験期間 ----- | 11 |
| 要約 ----- | 12 |
| 緒言 ----- | 13 |
| 材料および方法 ----- | 13 |
| 成績 ----- | 25 |
| 考察 ----- | 28 |
| 参考資料 ----- | 29 |
| 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 ----- | 30 |
| 資料の保存 ----- | 30 |
| 試験責任者の記名なつ印 ----- | 30 |

Figures

1. Body weight of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- 31
2. Body weight of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- 32
3. Food consumption of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- 33
4. Food consumption of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- 34
5. Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201) ----- 35

Tables

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | General appearance of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 36 |
| 2. | General appearance of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 37 |
| 3. | Body weight of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 39 |
| 4. | Body weight during pre-mating period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 40 |
| 5. | Body weight during gestation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 41 |
| 6. | Body weight during lactation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 42 |
| 7. | Food consumption of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 43 |
| 8. | Food consumption during pre-mating period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 44 |
| 9. | Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 45 |
| 10. | Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 46 |
| 11. | Gross findings of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 47 |
| 12. | Gross findings of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 48 |
| 13. | Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 49 |
| 14. | Histopathological findings of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 50 |
| 15. | Histopathological findings of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 51 |
| 16. | Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 52 |
| 17. | Reproduction performance of parental rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 54 |

| | |
|--|----|
| 18. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) ----- | 55 |
| 19. General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201) ----- | 56 |
| 20. Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201) ----- | 57 |
| 21. Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201) ----- | 58 |

INDIVIDUAL DATA

| | |
|--|-----|
| Symbols and process for statistical analysis in INDIVIDUAL DATA ----- | 59 |
| 1-1-1~1-2-4 General appearance ----- | 60 |
| 2-1-1~2-4-4 Body weight ----- | 68 |
| 3-1-1~3-4-4 Food consumption ----- | 86 |
| 4-1-1~4-2-4 Gross findings ----- | 103 |
| 5-1~5-4 Absolute and relative organ weights ----- | 111 |
| 6-1-1~6-2-2 Histopathological findings ----- | 115 |
| 6-3-1~6-4-2 Statisitical analysis in histopathological findings ----- | 121 |
| 7-1~7-8 Stages of spermatogenesis ----- | 127 |
| 8-1~8-4 Estrous cycle ----- | 135 |
| 9-1~9-4 Reproduction performance ----- | 140 |
| 10-1~10-4 Pregnancy and litter data ----- | 144 |
| 11-1~11-4 General appearance of pups ----- | 148 |
| 12-1~12-4 Body weight of pups ----- | 152 |
| 13-1~13-4 Gross findings of pups euthanized on day 4 of lactation ----- | 156 |
| 14 Gross findings of dead pups on days 0-4 of lactation ----- | 160 |

Appendices

| | | |
|-----|--------------------------------------|-----|
| 1-1 | 試験成績書（2010年7月14日）----- | 161 |
| 1-2 | 報告書（No. V0132：2011年02月16日）----- | 162 |
| 2 | 安定性試験 最終報告書(報告書番号：NCAS 10-193)----- | 167 |
| 3 | 濃度確認試験 最終報告書(報告書番号：NCAS 10-194)----- | 186 |

表題：リン酸トリブトキシエチルのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：S R 0 9 2 0 1

試験目的：リン酸トリブトキシエチルを雌雄ラットに反復経口投与してその性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性を検討した。

試験実施基準および試験法ガイドライン

試験実施基準(GLP)：「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
 (平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号・平成 15・11・17 製局第 3 号・
 環保企発第 031121004 号、最終改正 平成 20 年 7 月 4 日 厚生労働省医
 藥食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通
 知)

試験法ガイドライン：OECD 試験法ガイドライン(OECD Guideline for Testing of Chemicals;
 Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (421),
 1995. 07. 27)

動物愛護

本試験は、試験施設の動物実験倫理委員会の承認を得、かつ、標準操作手順書(動物実験倫理規定)に準拠して実施した。

参考とした法規および基準等：

「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号、
 最終改正 平成 18 年 6 月 2 日 法律第 50 号)

「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4
 月 28 日 環境省告示第 88 号)

「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本
 指針」(平成 18 年 6 月 1 日 科発第 0601005 号)

試験委託者

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

試験施設

名称 : 株式会社 化合物安全性研究所
所在地 : 札幌市清田区真栄 363 番 24(〒004-0839)
運営管理者 : [REDACTED]

試験責任者

氏名 : [REDACTED]
所属 : 株式会社 化合物安全性研究所 安全性研究部

試験従事者およびその業務分担

被験物質管理 :

化学分析 :

動物管理 :

検疫・馴化 :

投与・観察・測定 :

病理検査 :

試験期間

試験開始日 : 2010年 9月 8日

被験物質受入 : 2010年 7月 14日

動物受入 : 2010年 9月 8日

実験開始日 : 2010年 9月 23日

投与開始 : 2010年 9月 23日

交配開始 : 2010年 10月 6日

新生児剖検開始 : 2010年 11月 2日

母動物剖検開始 : 2010年 11月 2日

雄動物投与終了 : 2010年 11月 3日

雄動物投与終了時 : 2010年 11月 4日

剖検

母動物剖検終了 : 2010年 11月 15日

実験終了日 : 2011年 1月 27日

試験終了日 : 2012年 1月 31日

要 約

リン酸トリブトキシエチルの0(対照、トウモロコシ油)、30、100および300 mg/kgを1群雌雄各12匹のCr1:CD(SD)系の雄ラットには交配前14日間およびその後の28日間を含む計42日間、雌ラットには交配前14日間および交尾成立までの交配期間、妊娠期間および哺育3日まで1日1回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性ならびに次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

I. 雌雄動物の反復投与について

1. 雌雄動物の一般状態、体重および摂餌量、雄の器官重量において、300 mg/kgまでの用量には被験物質投与の影響は認められなかった。
2. 300 mg/kg群の雌雄各1例において、肝臓の一部に肉眼的所見（尾状葉乳頭突起の委縮、その片側分葉の黄色化および他方の分葉の暗赤色化、左葉に多巣性の微細黄白色斑）が認められ、変化部位の病理組織学的検査では1例でうっ血、線維化、ヘモジデリン/ヘマトイジン沈着、鉱質沈着、他の1例には限局性的壞死および小肉芽腫が認められた。
3. 精巢、精巢上体および卵巣の病理組織学的検査ならびに300 mg/kgの精子形成において、300 mg/kgまでの用量には雌雄ともに被験物質投与の影響は認められなかった。

II. 親動物の生殖および新生児の発生・発育について

1. 発情期間隔、性周期異常例の発現率、交尾率、受胎率、妊娠期間、妊娠黄体数、着床痕数、着床率、出産率、分娩率および哺育率において、300 mg/kgまでの用量には雌雄とともに被験物質投与の影響は認められなかった。
2. 出産児数、生後0日の生存児数、性比および出生率ならびに生後4日の生存児数、性比および生存率において、300 mg/kgまでの用量には雌雄とともに被験物質投与の影響は認められなかった。
3. 新生児の一般状態、体重および剖検所見では300 mg/kgまでの用量には雌雄とともに被験物質投与の影響は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下におけるリン酸トリブトキシエチルの親動物の反復投与における無影響量(NOEL)は100 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量は300 mg/kg/dayと判断された。

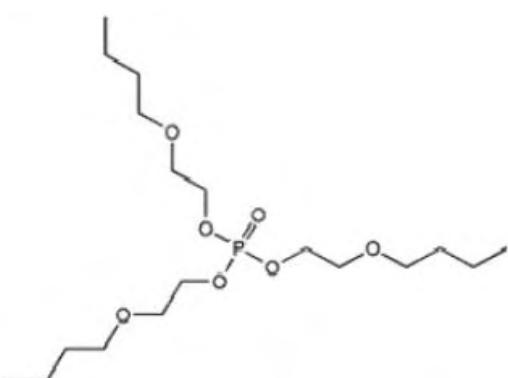
緒 言

リン酸トリブトキシエチルの0(対照、トウモロコシ油)、30、100および300 mg/kgを1群雌雄各12匹のCrl:CD(SD)系の、雄ラットに対しては交配前14日間およびその後の28日間を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前14日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育3日まで1日1回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

| | |
|----------|--|
| 名称 | : リン酸トリブトキシエチル ; Tribtoxyethylphosphate ¹⁾ |
| 別名 | : リン酸トリス(2-ブトキシエチル) ; TRIS(2-BUTOXYETHANOL) PHOSPHATE、 2-ブトキシエタノールホスフェート ; PHOSPHORICACIDTRIS(2- BUTOXYETHANOL) ESTER、 |
| | トリス(2-ブトキシエタノール)リン酸エステル ; TRI(2-BUTOXYETHANOL) PHOSPHATE、 |
| | トリブトキシエチルホスフェート ; TRIBUTYLCELLOSOLVEPHOSPHATE、 |
| | リン酸トリス2-ブトキシエチル ; TRIBUTOXYETHYLPHOSPHATE |
| CAS No. | : 78-51-3 ¹⁾ |
| 官報公示整理番号 | : 化審法 (2)-2022 ^{1) ~2)} |
| 構造式 | : |



| | |
|-----|--|
| 分子式 | : C ₁₈ H ₃₉ O ₇ P ^{1) ~3)} |
| 分子量 | : 398.477 ²⁾ |

物理化学的性質¹⁾ : 外観 ; 微黄色透明の液体
 臭気 ; ブチルアルコール臭
 比重 ; 1.02 (20°C)
 蒸気密度 ; 13.8
 水溶性 ; 1100 ppm
 融点 ; -70°C
 沸点 ; 200~230°C
 Log POW ; 3.75
 蒸気圧 ; 0.04~5.33hPa (150~230°C)
 引火点 ; 182~223.9°C。
 分解性 ; 加熱すると分解して毒性の P0x のガスを発する

ロット番号 : D5NDF
 純度 : 96.6 % (Appendix 1-1)
 実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の安定性について確認した (Appendix 1-2)。

不純物の名称およびその濃度 : 記載なし

製造者 : 名称 ; 東京化成工業株式会社
 所在地 ; 東京都北区豊島 6 丁目 15 番 9 号 (〒114-0003)

入手量 : 500 g × 2 本

安定性 : 通常の取り扱い条件において安定⁴⁾。酸化剤との接触に注意する。

保存条件 : 密閉後、冷所(実測範囲 2~8°C、受入日から最終調製日まで)

保存場所 : 株式会社 化合物安全性研究所の被験物質保存室

保存期間 : 2010 年 7 月 14 日(受入日)~2010 年 11 月 5 日(最終調製日)

取扱上の注意 : 手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、ドラフト内で取り扱った。

サンプリング : 被験物質サンプルとして、5 g を試験施設の資料保存室に保存した。

残余被験物質の処置 : すべての試験操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

有害性情報 : 急性毒性¹⁾マウス 静脈内 LD₅₀ 180 mg/kg
 ラット 経口 LD₅₀ 3000 mg/kg
 モルモット 経口 LD₅₀ 3000 mg/kg
 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験⁵⁾
 100 mg/kg 以上 ; 流涎(雌雄)、コリンエステラーゼ活性の低下(雌)
 300 mg/kg 以上 ; 肝臓重量増加(雌)、小肉芽腫微細空胞化の増強(雌)
 1000 mg/kg ; 急性症状(脱力、うずくまり、軟便等)(雌)、肝臓重量増加(雄)、
 小葉周辺帶の微細空胞化の増強(雌)

2. 媒体

| | |
|--------|---------------|
| 名称 | : トウモロコシ油 |
| ロット番号 | : V0H3633 |
| 製造者 | : ナカライトスク株式会社 |
| 保存条件 | : 室温 |
| 取扱上の注意 | : 特になし。 |

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

| | |
|----------|--|
| 調製方法 | : 被験物質を必要量採取し、所定の濃度となるように媒体を添加後、スターを用いて溶解し、投与液とした。 |
| 調製頻度 | : 14 日に 1 回以上の頻度で調製し、調製後 13 日以内に投与に用いた。 |
| 保存条件 | : 冷蔵(実測範囲 2~7°C、初回調製日から最終保存日まで) |
| 保存場所 | : 被験物質保存室 |
| 保存期間 | : 2010 年 9 月 16 日(初回調製日)~2010 年 11 月 12 日(最終保存日) |
| 調製上の注意 | : 調製の際には手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、ドラフト内で取り扱った。 |
| 残余投与液の処置 | : 残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。 |

(2) 投与液の化学分析

| | |
|----------|--|
| 投与液の安定性 | : 投与に先駆け、被験物質の 0.1 および 200 mg/mL の調製液について安定性に関する分析を行い、媒体中における冷所保存 14 日間（調製日を 0 日として起算）、その後室温で 4 時間保存後の安定性を確認した(Appendix 2)。 |
| 投与液の濃度確認 | : 初回および雄動物の最終回の投与に用いた全濃度の被験物質調製液について、被験物質の濃度を確認した(Appendix 3)。 |
| 濃度確認方法 | : Appendix 3 に示す。 |

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各 52 匹(発注数 雌雄各 50 匹)を 2010 年 9 月 8 日に 8 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 275~316 g、雌で 167~203 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について雌雄とも馴化 14 日までの 13 日間(受入日を馴化 1 日として起算)、一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を受入時(馴化 1 日)および馴化期間終了日(投与開始前々日)を含め約 1 週に 1 回の頻度で計 3 回測定した。また、雌動物について群分け前 10 日間の性周期検査を膣垢スメア塗抹法により行った。検疫および馴化期間中、いずれの動物も一般状態および体重増加に異常はなく、異常性周期を示す動物も認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定、さらに雌については性周期検査の結果を参考にして、健康な動物を雌雄各 48 匹選抜して、10 週齢で試験に供した。投与開始前々日の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるよう群分けを行った。試験に供した動物の体重範囲は、雄で 387~432 g、雌で 207~252 g であり、平均体重(雄 407.9 g、雌 229.6 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安樂死させた。なお、選抜された動物について投与開始前に一般状態に異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、個体識別を行わなかった。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および群分け後の動物番号を明記し、雌動物には妊娠期間中は交尾成立日毎のグループ名および分娩予定日、哺育期間中は分娩終了日毎のグループ名も明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 20~24°C)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 37~62%)、換気回数 10~18 回／時間、照明時間 12 時間(8：00~20：00、人工照明)の動物飼育室(201 号室)で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

プラスチック製金網床ケージ(260W×380D×180H、mm)を使用し、交尾成立雌動物については妊娠 17 日から哺育 4 日まで小型受皿と共に実験動物用床敷(ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を併用した。検疫および馴化期間中は 2 匹、群分け後は 1 匹、交配期間中は雌雄各 1 匹、妊娠期間中は 1 匹、哺育期間中は 1 腹毎を収容した。ケージおよび給餌器の交換は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回、妊娠 0 日および 14 日に実施した。受皿は週 2 回、小型受皿は妊娠 20 日に交換した。自動給水装置の水抜きは

週1回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1日1回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用した各ロット(100607、100706、100907)の飼料について分析した。汚染物質の分析は Eurofins Analytics 社(分析報告書：AR-10-JP-000751-01、AR-10-JP-000805-01、AR-10-JP-001058-01)が、微生物検査は飼料製造業者(分析試験報告書：No. 10G03-089、10G03-105、10G03-139)がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2010年7月1日、2010年10月1日および2011年1月4日に当該飼育室と同系統配管の最末端(205号室)から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社(水質検査結果表：No. A220981、A223086、A224279)が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

(6) 試験群の構成

| 試験群 | 投与量 (mg/kg) | 濃度 (mg/mL) | 投与容量 (mL/kg) | 動物数(動物番号) | |
|------|----------------|---------------|-----------------|--------------|--------------|
| | | | | 雄 | 雌 |
| 対照群 | 0 | 0 | 5 | 12 (101～112) | 12 (151～162) |
| 低用量群 | 30 | 6 | 5 | 12 (201～212) | 12 (251～262) |
| 中用量群 | 100 | 20 | 5 | 12 (301～312) | 12 (351～362) |
| 高用量群 | 300 | 60 | 5 | 12 (401～412) | 12 (451～462) |

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0、30、100 および 300 mg/kg/day

設定理由 : リン酸トリス(2-ブトキシエチル)のラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験(被験物質の純度: 98.2%、投与量: 100、300 および 1000 mg/kg)⁵⁾の結果に基づいて設定した。すなわち、300mg/kg の雌で肝臓の小肉芽腫の変化の程度が増強し、300 mg/kg 以上の雌で小葉周辺帯の肝細胞の微細空胞化の発生頻度および程度が増強し、1000 mg/kg では統計学的に有意差が認められた。その他、1000 mg/kg の雌で初回投与にのみ脱力、うずくまり、軟便等の急性症状が認められたが、3時間前後で回復し、それ以降はみられなかった。被験

物質投与群の雌雄全例で被験物質の刺激性に起因した一過性の流涎が認められた。血液生化学的検査では、投与期間終了時のコリンエステラーゼ活性に減少が認められ、1000 mg/kg では雌雄とも有意差が認められた。これらの情報および本試験の投与期間を考慮して、雌動物に一般毒性学的影響(肝臓の変化)が認められた300 mg/kg/day を高用量とし、以下公比を約3として100および30 mg/kg/day を設定した。その他に、媒体のみを同様の方法で投与する対照群を設定した。

2) 投与

投与方法および投与経路：ディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリングを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与回数 : 1日1回、連日投与した。

投与時刻 : 9:00～12:00

ただし、分娩中の母動物は分娩終了後に投与した。

投与期間 : 雄；交配前14日間およびその後の28日間、計42日間

雌；交配前14日間および交尾成立までの交配期間、さらに妊娠期間および哺育3日までの期間、交尾不成立動物は交配期間終了後23日までの期間(最長51日間)

投与容量 : 各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

投与方法、投与経路、投与回数および投与期間の選定理由：試験法ガイドラインを参考にした。

(8) 観察、測定および検査項目

I. 雄動物について

1) 一般状態観察

例数 : 全例

期間 : 投与開始日を投与1日として起算し、投与1日から投与42日の翌日の剖検日まで。

頻度 : 投与前(午前)および投与後(午後)の1日2回。

ただし、剖検日は午前中に1回。

観察方法 : 個々の動物の生死、外観、行動等について観察した。異常が認められる場合は、その症状ならびに症状の発現時刻および消失時刻を記録した。

2) 体重測定

例数 : 全例

測定日 : 投与開始日を投与 1 日と起算し、投与 1、2、5、7、10、14、その後は 7 日毎の投与前、投与終了日および剖検日に測定した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率 : 以下の式により算出した。

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 42 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100$$

3) 摂餌量測定

例数 : 全例

測定日 : 交配期間および剖検日を除き、体重測定と同じ日に測定した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定してケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給餌量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。

摂餌量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給餌量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

4) 剖検

例数 : 全例

検査時期 : 投与 42 日の翌日に実施した。

検査方法 : 体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、精嚢(凝固腺含む)および肉眼的異常部位を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。また、左右の精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。

固定・保存する器官または組織 : 甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺含む)および肉眼的異常部位(内肋間筋、回腸および左前肢第 3 指)。

5) 器官重量測定

例数・時期 : 剖検時に全例について実施した。

測定方法 : 以下の器官・組織について、電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定および記録した。対の器官は左右併せて測定した。

検査器官 : 精巣、精巣上体、前立腺および精嚢(凝固腺含む)

相対重量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{相対重量} = \frac{\text{絶対重量}}{\text{剖検日体重}} \times 100$$

6) 病理組織学的検査

- 例数 : 全例について以下の器官・組織の標本を作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。
 鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかつたため、その他の投与群については鏡検を行わなかった。
 なお、剖検時の肉眼的異常部位についても鏡検した。
- 検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、一部 Oil red O 染色を実施して鏡検した。
- 器官・組織名 : 肝臓、左右の精巣および精巣上体(精子形成の Stage 分類を含む)、肉眼的異常部位(内肋間筋、回腸および左前肢第 3 指)。

II. 雌動物について

1) 一般状態観察

- 例数 : 全例
- 期間 : 投与開始日から剖検日まで
- 頻度 : 雄動物と同じ
- 観察方法 : 雄動物と同じ

2) 体重測定

- 例数 : 全例
- 測定日 : 投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日と起算し、以下の日に測定した。
 投与 1、2、5、7、10、14、21 日の投与前、
 妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日の投与前、
 哺育 0 および 1 日の投与前、ならびに哺育 4 日の剖検日
 ただし、分娩遅延例は妊娠 26 日(剖検日)。
- 交尾不成立例については、投与 21、28、35、42、49 および 51 日の投与前ならびに投与 51 日の翌日の剖検日。
- 交配期間中は投与液量算出のため、相手雄の測定日と同じ日に測定した。

- 測定方法 : 雄動物と同じ

体重増加量および体重増加率：以下の式により算出した。

交配前投与期間

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 14 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100$$

妊娠期間

$$\text{体重増加量} = (\text{妊娠 20 日体重}) - (\text{妊娠 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{妊娠 0 日体重}} \times 100$$

哺育期間

$$\text{体重増加量} = (\text{哺育 4 日体重}) - (\text{哺育 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{哺育 0 日体重}} \times 100$$

3) 摂餌量測定

- 例数 : 全例
 測定日 : 交配期間を除き、体重測定の測定日と同じ。
 測定方法 : 雄動物と同じ。ただし、妊娠 0 日および哺育 0 日は給餌量のみ。

4) 剖検

- 例数 : 全例
 検査時期 : 哺育 4 日
 ただし、交尾不成立例は交配期間終了後 24 日（投与 51 日の翌日）
 に、妊娠 25 日まで分娩が認められなかった交尾成立例は妊娠 26 日
 の朝に実施した。
 検査方法 : 雄動物と同様に剖検し、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリ
 ンに固定・保存した。対の器官は左右とも保存した。
 固定・保存する器官または組織：
 甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、子宮および乳腺。

5) 病理組織学的検査

- 例数 : 雄動物と同じ
 検査方法 : 雄動物と同じ
 器官・組織名 : 左右の卵巣および肝臓

III. 雌雄動物の生殖および新生児の発生について

1) 性周期検査

- 例数 : 雌の全例
 期間 : 投与開始日から交尾成立日まで、交尾不成立例は剖検日まで。
 方法 : ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期段
 階を判定した。

判定 : 性周期の各段階(発情前期、発情期、発情後期および発情休止期)を4日から6日の間隔で2回以上繰り返すものを正常とし、発情期間隔を算出した。発情休止期が7日以上継続してみられるものを連続非発情とし、異常と判定した。

2) 生殖能検査

例数 : 雌雄の全例
 時期 : 投与14日より最長14日間(交配開始日の翌日を交配1日とした)。
 交配組合せ : 同群内の動物番号末尾が同一の雌雄を同居させた。
 方法 : 同試験群内の雌雄1対を交配開始日の夕刻より交尾が確認されるまで連続同居させた。

交尾成立の確認方法 : 膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スメア標本中の精子により確認した。なお、いずれかが認められた日を妊娠0日とした。次式から群毎に交尾率を算出した。

$$\text{交尾率(Copulation index, \%)} = \frac{\text{交尾した雌雄対の数}}{\text{同居させた雌雄対の数}} \times 100$$

受胎能 : 妊娠の確認を分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の計数により行った。
 次式から群毎に受胎率を算出した。

$$\text{受胎率(Fertility index, \%)} = \frac{\text{受胎した雌数}}{\text{交尾した雌雄対の数}} \times 100$$

3) 分娩および哺育状態観察

例数 : 受胎した雌の全例
 分娩観察 : 交尾が確認された雌動物は全例自然分娩させた。
 分娩状態を妊娠21日から25日の朝まで、毎日3回(9:00、13:00および17:00)観察した。
 分娩終了の確認 : 9:00に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのが観察された場合に分娩終了とし、その日を哺育0日(生後0日)とした。
 1匹以上の生存児を出産したものを正常出産とした。
 次式から群毎に出産率を算出した。

$$\text{出産率(Gestation index, \%)} = \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

妊娠期間の算出 : 妊娠0日から哺育0日までの日数を計数した。

着床率の算出 : 剖検時に各雌の卵巢の妊娠黄体数を計数した。

次式から腹毎に着床率を算出した。

$$\text{着床率(Implantation index、\%)} = \frac{\text{着床痕数}}{\text{妊娠黄体数}} \times 100$$

分娩率の算出

: 剖検時に各雌の子宮内の着床痕を肉眼的に計数した。

次式から腹毎に分娩率を算出した。

$$\text{分娩率(Delivery index、\%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

哺育 4 日の哺育率の算出：次式から群毎に算出した。

$$\text{哺育率(Nursing index、\%)} = \frac{\text{哺育 4 日に哺育児を持つ雌数}}{\text{生児出産雌数}} \times 100$$

出産児の観察

: 生後 0 日の生存児数と死亡児数を腹毎に計数し、それらの合計を出産児数とした。

次式から腹毎に出生率を算出した。

$$\text{出生率(Live birth index、\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

出産児の性比の算出 : 生後 0 日の出産児の性別を肛門と生殖突起の間の長さで判定した。

次式から腹毎に性比を算出した。

死亡児も含めた生後 0 日の全出産児ならびに生存児を対象に以下を算出した。

$$\text{生後 0 日の全出産児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄出産児数}}{\text{雄出産児数} + \text{雌出産児数}}$$

$$\text{生後 0 日の生存児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

4) 新生児の一般状態観察

例数 : 全例

頻度 : 1 回／日

期間 : 生後 0 日から生後 4 日までとした。

観察方法 : 生存または死亡の確認、一般状態および外表について観察した。

新生児生存率の算出 : 生後 4 日の生存率を次式から算出した。

$$\text{新生児生存率(Viability index、\%)} = \frac{\text{生後 4 日の生存児数}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

生後 4 日の性比の算出：生後 4 日の生存児を対象に算出した。

$$\text{生後 4 日の生存児の性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

死亡児の処置 : 死亡児は発見後速やかに剖検し、Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5) 新生児の体重測定

例数・時期 : 生存児全例について、生後 0、1 および 4 日に実施した。
測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて雌雄別に 1 腹まとめて測定し、0.1 g まで記録した。
雌雄別に腹あたりの平均体重を算出した。

6) 新生児の剖検

時期・例数 : 生後 4 日に全例について実施した。
検査方法 : 体外表(口腔内を含む)を観察し、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常例については、Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、器官の絶対重量および相対重量、精子形成の Stage 分類、発情期間隔、妊娠黄体数、着床痕数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育 4 日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照との比較を行った。なお、新生児の雌雄は 1 腹を標本単位とした。

病理組織学的検査のうち、2 段階以上のグレードが認められた所見について、群毎の傾向を Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は、Mann-Whitney の U 検定法を用いて対照との比較を行った。

性周期異常例の発現率、交尾率、受胎率、出産率および哺育 4 日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち、1 段階のグレードが認められた所見については、多試料 χ^2 検定を行い、その結果有意差が認められた場合には 2 試料 χ^2 検定で対照との比較を行った。ただし、2 試料 χ^2 検定に不適合の場合には Fisher の直接確率検定法を用いた。

対照との比較検定については、有意水準は 5%とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

なお、100 および 300 mg/kg 群の各 1 例が不妊であったことから、妊娠期間中の体重および摂餌量のデータを集計から除外した。

成 績

I. 親動物について

1. 一般状態

一般状態観察の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-4 に示す。

雄：いずれの群も、投与期間中に異常は認められなかった。

雌：いずれの群も、投与期間中(交配前期間、交配期間、妊娠期間および哺育期間)に異常は認められなかった。

2. 体重推移

体重測定の成績を Figure 1 および 2、Table 3～6、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-4 に示す。

剖検時の体重は 5. 器官重量のデータとともに示す。

雄：投与期間中、いずれの被験物質投与群の体重および体重増加量も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

雌：交配前、妊娠期間および哺育期間中、いずれの被験物質投与群の体重および体重増加量も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

3. 摂餌量

摂餌量測定の成績を Figure 3 および 4、Table 7～10、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-4 に示す。

雄：投与期間中、いずれの被験物質投与群の摂餌量も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

雌：交配前および妊娠期間中ともに、いずれの被験物質投与群の摂餌量も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

哺育期間中、いずれの被験物質投与群の摂餌量も被験物質投与に関連した変動は認められなかった。なお、30 mg/kg 群の哺育 1～4 日の摂餌量に対照群と比較して有意な増加が認められたが、用量依存性のない変動であった。

4. 剖検所見

剖検の成績を Table 11、12、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-2-4 に示す。

雄：30 および 100 mg/kg 群の各 1 例 (No. 206 および 305) で片側あるいは両側の精巣および精巣上体に小型化が認められた。その他、300 mg/kg 群で内肋間筋に黄白色腫瘍 (No. 401) あるいは回腸憩室 (No. 403) が各 1 例、他の 1 例 (No. 412) に肝臓の尾状葉乳頭突起の委縮、1 分葉に黄色化および他の分葉に暗赤色化が認められた。

雌：300 mg/kg 群の 1 例 (No. 451) の肝臓左葉に多巣性の微細黄白色斑が認められた。その他の妊娠動物には異常は認められなかった。また、交尾不成立動物および不妊動物には異常は認められなかった。

5. 器官重量

器官重量測定の成績を Table 13、INDIVIDUAL DATA 5-1～5-4 に示す。

雄：精巣、精巣上体、前立腺および精囊の絶対および相対重量にいずれの被験物質投与群も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 14 および 15、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-2 に示す。

雄：肝臓、精巣および精巣上体では、300 mg/kg 群に被験物質投与の影響は認められなかつた。

肝臓では、軽度の小肉芽腫が対照群で 3 例、300 mg/kg 群で 4 例、小葉周辺性の軽度の脂肪化が対照群で 2 例、300 mg/kg 群で 1 例に認められた。300 mg/kg 群の 1 例 (No. 412) で肉眼所見が認められた部位の病理組織学的検査では、軽度のうつ血、強度の線維化、中等度のヘモジデリン/ヘマトイジンの沈着、中等度の鉱質沈着が認められた。対照群の 1 例 (No. 106) の片側精巣で精細管の中等度委縮、間質の軽度水腫、同側の精巣上体で精子数の軽度減少、管腔内に軽度な細胞残屑が認められた。その他、肉眼所見で認められた 30 mg/kg 群の 1 例 (No. 206) の片側性の小型化精巣では、精細管の重度な委縮、軽度な間質水腫、精巣上体では精子数の重度減少、管腔内に軽度な細胞残屑が認められた。また、100 mg/kg 群の 1 例 (No. 305) の両側性の精巣の小型化では、パキテン期精母細胞の中等度の壊死、パキテン期精母細胞の中等度の減少、精子数の重度な減少、精細管の中等度な委縮、間質の軽度水腫が認められ、精巣上体でも精子の重度な減少、管腔内に軽度～中等度の細胞残屑が認められた。その他、300 mg/kg 群の 1 例 (No. 401) に認められた内肋間筋の黄白色腫瘍は、軽度の類皮囊胞であった。

雌：300 mg/kg 群の 1 例 (No. 451) で肝臓の肉眼所見が認められた部位の病理組織学的検査では、小肉芽腫および限局性の壊死が認められた。卵巣に異常所見は認められなかった。対照群の 1 例に小肉芽腫が認められた。

7. 精巢の精子形成

精巢の精子形成に関する Stage 分類を Table 16、INDIVIDUAL DATA 7-1～7-8 に示す。

300 mg/kg 群：Stage VII-VIII の精細管単位あたりの精祖細胞数が対照群と比較して有意な増加が認められた。また、同 Stage の精細管単位およびセルトリ細胞単位あたりの円形精子細胞数が対照群と比較して有意に減少した。その他の Stage には変化は認められなかった。

II. 親動物の生殖および新生児の発生について

1. 性周期

性周期検査の成績を Table 17、INDIVIDUAL DATA 8-1～9-4 に示す。

性周期において、発情期間隔および性周期異常例の発現率に被験物質投与の影響は認められなかった。

なお、対照群および 30 mg/kg 群の各 1 例が発情休止期の延長により異常周期を示したが、いずれも 12～13 日間で回帰したことから、膣垢採取操作により偽妊娠を引き起こしたものと考えられた。

2. 親動物の生殖能

生殖能検査の成績を Table 17、INDIVIDUAL DATA 9-1～9-4 に示す。

交尾率および受胎率において、いずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な差は認められなかった。なお、30 mg/kg 群の 1 組が交尾不成立、100 および 300 mg/kg 群の各 1 例が不妊であった。

3. 母動物の分娩および哺育状態

分娩および哺育状態の成績を Table 17～18、INDIVIDUAL DATA 9-1～10-4 に示す。

親動物の妊娠期間、着床痕数、着床率、出産率、分娩率および哺育率において、いずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な差は認められなかった。30 mg/kg 群の妊娠黄体数に対照群と比較して有意な増加が認められたが、用量に関連した変化ではなかった。

出産児数、生後 0 日の生存児数、性比および出生率、生後 4 日の生存児数、性比および生存率において、いずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

4. 新生児の一般状態

新生児の一般状態観察の成績を Table 19、INDIVIDUAL DATA 11-1～11-4 に示す。

いずれの被験物質投与群にも一般状態に被験物質投与による影響は認められなかった。

外表異常として、300 mg/kg 群の 1 例に痕跡尾および鎖肛が認められた。

なお、腹腔内にミルクバンドが認められなかつた児が 100 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められ

た。また、生後 4 日までに死亡が、対照群では雌雄各 2 例、30 mg/kg 群では雄 3 例および雌 4 例、100 mg/kg 群では雄 2 例および雌 1 例、300 mg/kg 群では雄 1 例に認められた。いずれの変化もその発現頻度に用量関連性はみられなかった。

5. 新生児の体重

新生児の体重測定の成績を Figure 5、Table 20、INDIVIDUAL DATA 12-1～12-4 に示す。いずれの被験物質群も対照群との間に有意な差は認められなかった。

6. 新生児の剖検所見

新生児の剖検の成績を Table 21、INDIVIDUAL DATA 13-1～14 に示す。

哺育 4 日の生存例では、いずれの群の新生児にも異常は認められなかった。

哺育 0 日から 4 日の間の死亡例では、100 mg/kg 群の観察可能な雌 1 例に肝臓の腫大および暗赤色化が認められた。その他の観察可能な児には異常は認められなかった。

考 察

リン酸トリプトキシエチルの 0(対照、トウモロコシ油)、30、100 および 300 mg/kg を 1 群雌雄各 12 匹の Cr1:CD (SD) 系の雄ラットには交配前 14 日間およびその後の 28 日間を含む計 42 日間、雌ラットには交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、妊娠期間および哺育 3 日まで 1 日 1 回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性ならびに次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

I. 親動物について

雌雄動物では、一般状態、体重および摂餌量、雄の生殖器系器官重量において、300 mg/kg まで投与して被験物質の影響は認められなかった。300 mg/kg 群の雌雄各 1 例で、肝臓の一部に肉眼的所見（尾状葉乳頭突起の委縮、その片側分葉の黄色化および他方の分葉の暗赤色化、左葉に多巣性の微細黄白色斑）が認められ、変化部位の病理組織学的検査では 1 例でうつ血、線維化、ヘモジデリン/ヘマトイジン沈着、鉱質沈着、他の 1 例には限局性の壞死あるいは小肉芽腫が認められた。300 mg/kg 群の他の動物の肝臓の病理組織学的検査では対照群でみられた変化（小肉芽腫、小葉周辺性の脂肪化）と同様の変化がみられ、その発現頻度および程度には対照群と差はなかった。しかし、他施設で実施されたリン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステルのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（投与量：0、100、300 および 1000 mg/kg）において、300 mg/kg 以上で小肉芽腫の変化の増強、小葉周辺帶の肝細胞の微細空胞化の発生頻度および程度に増強が

認められていることから⁵⁾、本試験の雌雄各 1 例で認められた肝臓の変化については、被験物質投与との関連性を否定することはできなかった。なお、100 mg/kg 群の 1 例に両側性の精細管の委縮が認められたが、300 mg/kg 群では精巣の病理組織学的変化は認められなかった。また、精子形成の Stage 分類においても、300 mg/kg 群で Stage VII-VIII の精粗細胞数の増加ならびに円形精子細胞数が減少したが、他の Stage では変化が認められなかったことから、この変化は被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

II. 親動物の生殖および新生児の発生について

親動物の生殖能については、発情期間隔、性周期異常例の発現率、交尾率、受胎率、妊娠期間、妊娠黄体数、着床痕数、着床率、出産率、分娩率、哺育率に 300 mg/kg 群まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。なお、不妊例が 100 および 300 mg/kg 群の各 1 例に認められたが、対照群との間に統計学的な有意差はなく、当施設の背景データの範囲内であったことから、被験物質投与との関連はないものと考えられた。

新生児の発生・発育については、300 mg/kg 群の 1 例に痕跡尾および鎖肛が認められたが、その他同群の新生児には外表異常は認められなかった。この 1 例の形態異常は同系統のラットでしばしば自然発的にみられる変化⁶⁾であり、被験物質投与に起因した変化ではないと考えられた。

新生児の 4 日までの生存率、一般状態、体重および剖検において、300 mg/kg 群までに被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下におけるリン酸トリブトキシエチルの親動物の反復投与における無影響量(NOEL)は 100 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも 300 mg/kg/day と判断された。

参考資料

- 1) 化学物質安全情報提供システム(kis-net). 神奈川県環境科学センター:
<http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/>
- 2) 日化辞 Web : JST の有機化合物辞書 DB.
- 3) KATE の Webkis-Plus 検索 ; 国立環境研究所 環境リスク研究センター.
- 4) 化学物質等安全データシート. 東京化成工業株式会社.
- 5) [REDACTED]、リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステルのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. (財)食品薬品安全センター秦野研究所.

- 6) Toshio NAKATSUKA et al. :Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) Survey on Background Control Data of Developmental and Reproductive Toxicity Studies in Rats, Rabbits and Mice, Cong. Anom., 37 : 47-138 (1997).

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

資料の保存

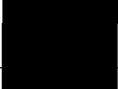
下記の資料を試験終了後 10 年間、株式会社 化合物安全性研究所の資料保存室に保存する。

その後の保存については試験委託者との協議により決定する。

1. 試験計画書および試験計画書変更書
2. 生データその他の記録文書
3. 最終報告書
4. 標本：
 - ①腫瘍塗抹標本
 - ②固定器官・組織
 - ③光顯標本(パラフィン包埋標本および薄切標本)
5. 被験物質サンプル

試験責任者の記名なつ印

試験責任者

  2012 年 / 月 3 / 日

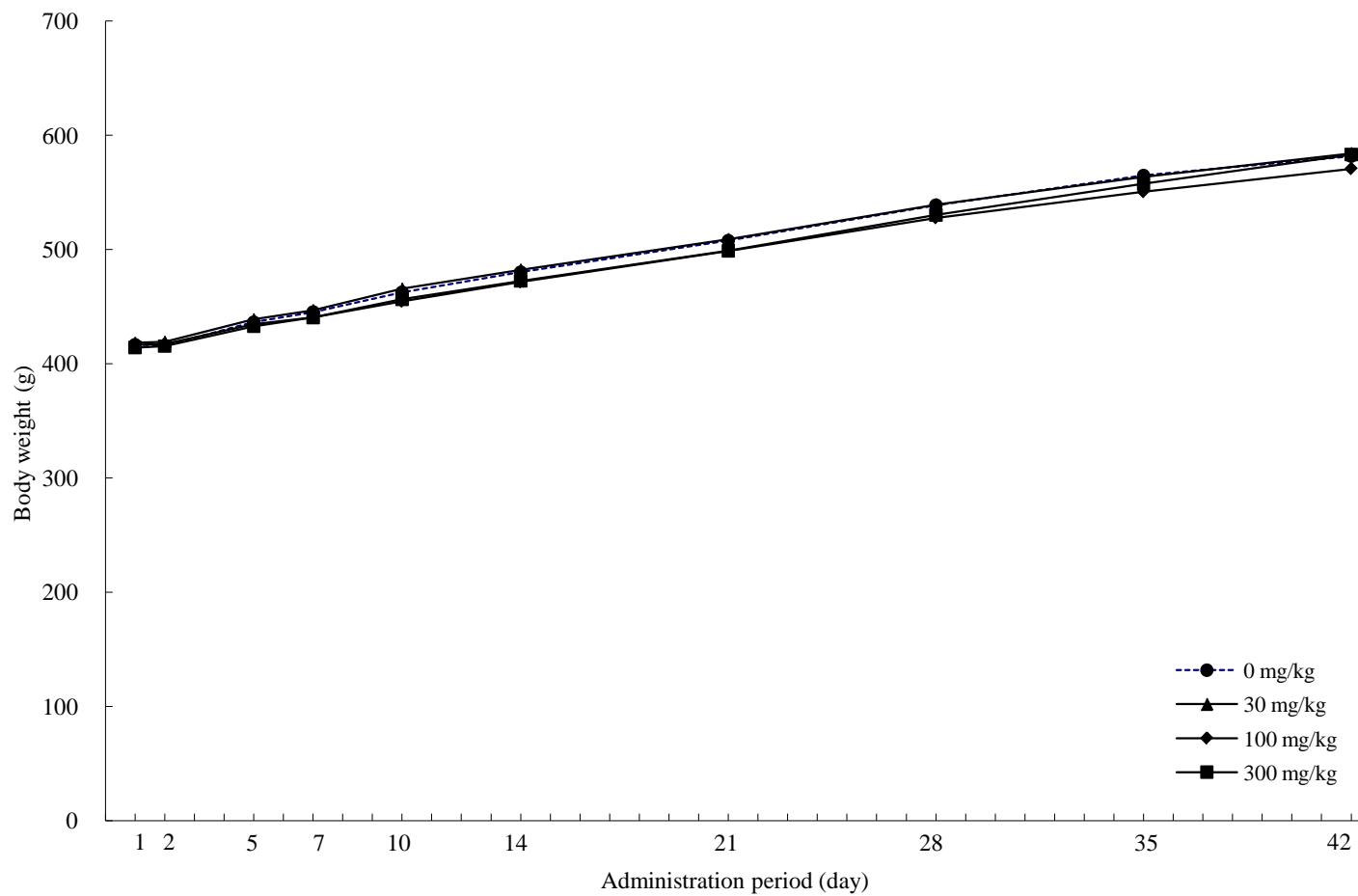


Figure 1 Body weight of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

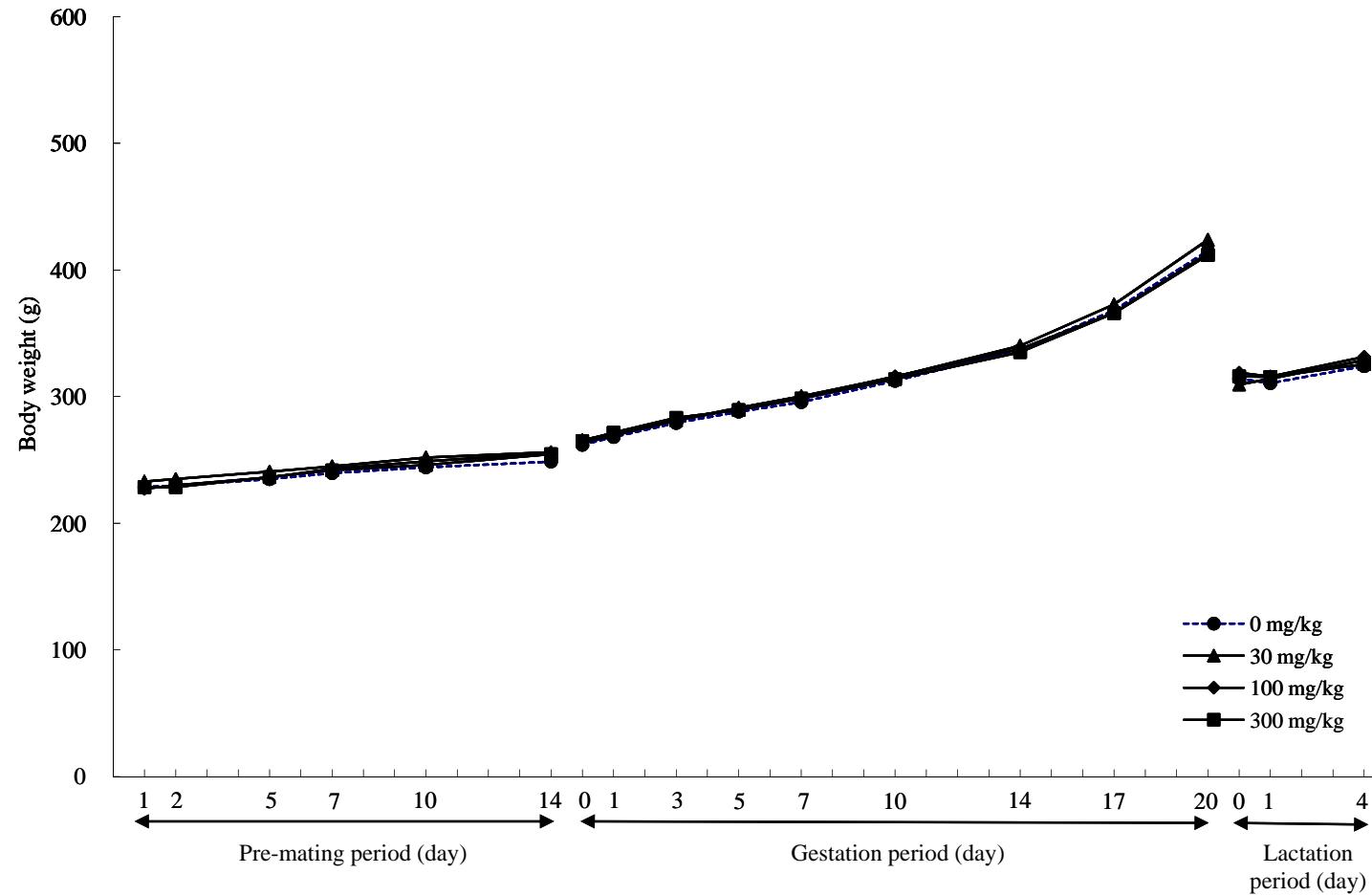


Figure 2 Body weight of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

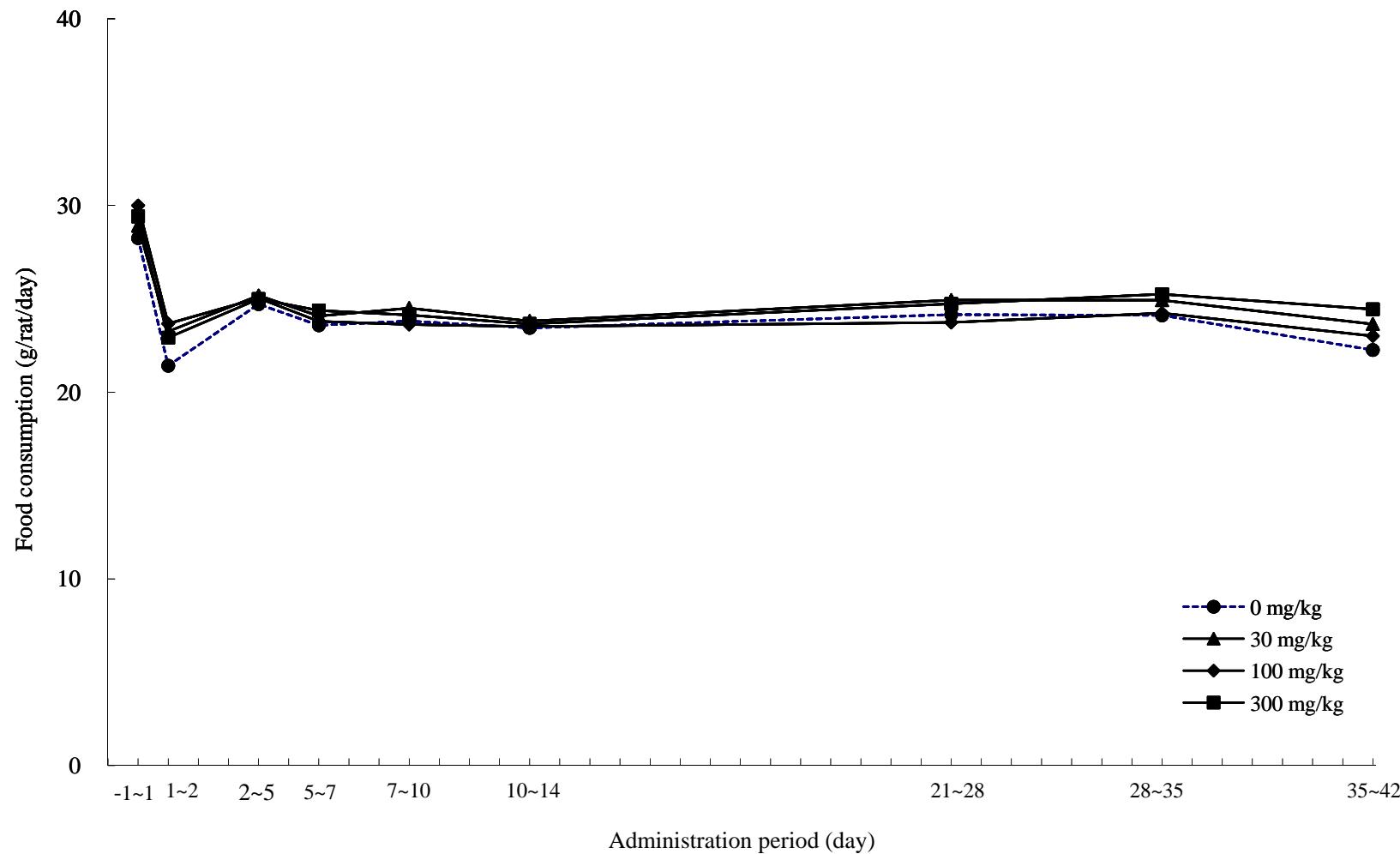


Figure 3 Food consumption of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

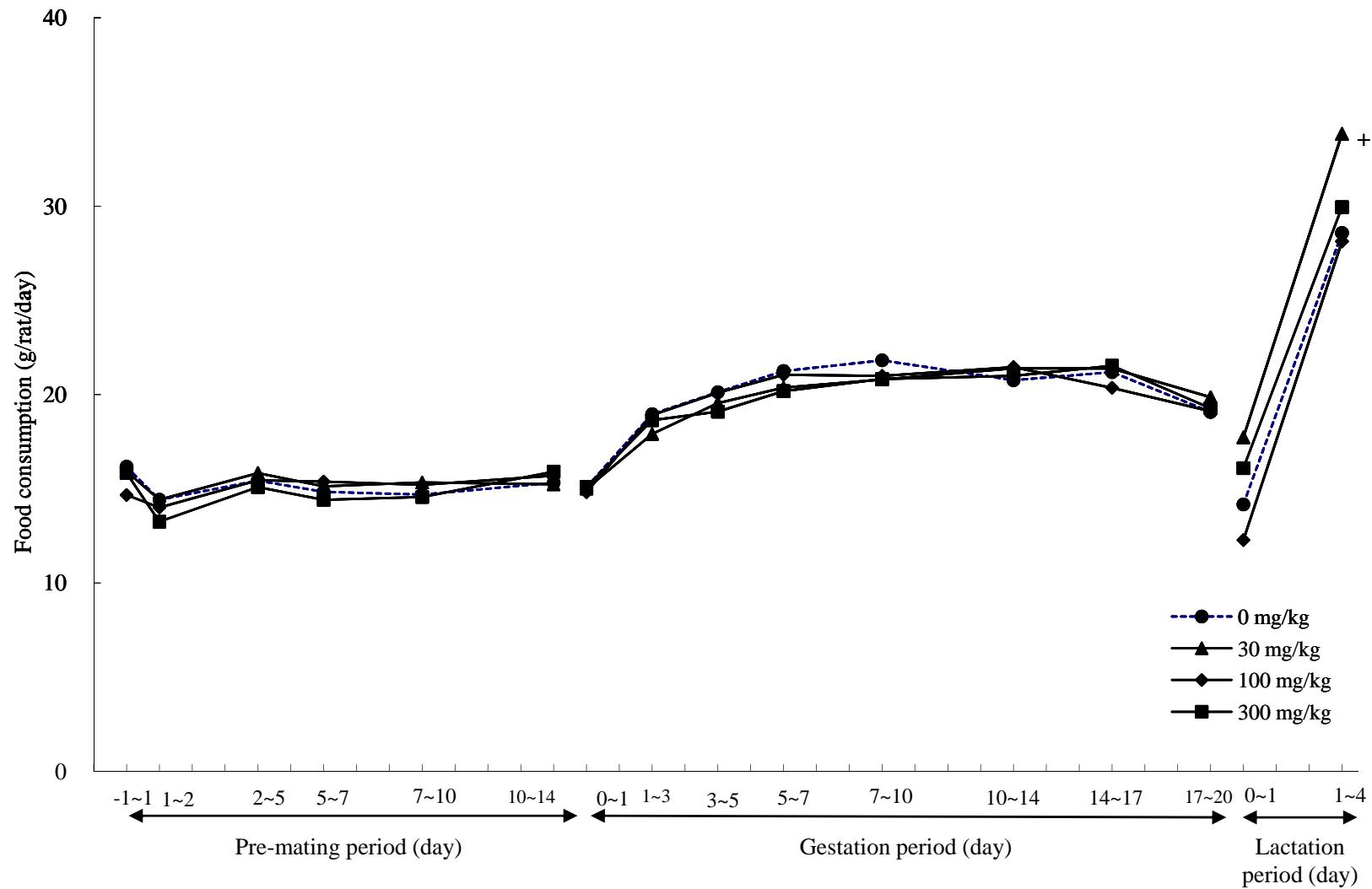


Figure 4 Food consumption of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

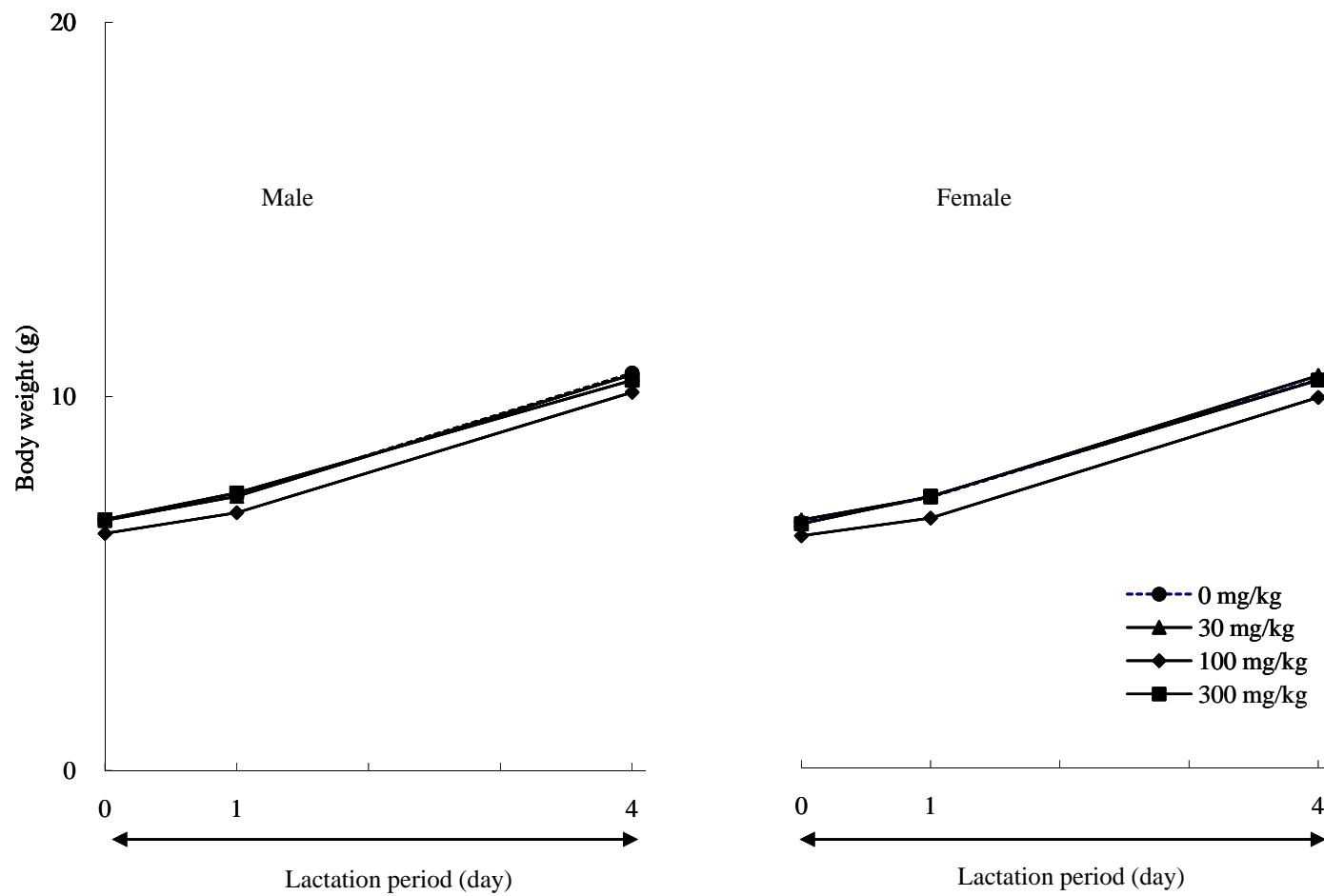


Figure 5 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201)

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Findings | <u>Administration period (day)</u> | | Autopsy day |
|-----------|----------------------------|------------------------------------|--|----------------|
| | | 1-42 | | |
| 0 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 12 |
| | No abnormal findings | 12 | | 12 |
| 30 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 12 |
| | No abnormal findings | 12 | | 12 |
| 100 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 12 |
| | No abnormal findings | 12 | | 12 |
| 300 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 12 |
| | No abnormal findings | 12 | | 12 |

Values are number of animals with findings.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Findings | Administration day | | | | | | | Autopsy day |
|-----------|----------------------------|---------------------------|--|----|----|----|-------|----|----------------|
| | | 1-14 Pre-mating period | | 15 | 16 | 17 | 18-27 | 28 | |
| | | Mating period | | | | | | | |
| 0 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 10 | 10 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| | No abnormal findings | 12 | | 10 | 10 | 4 | 1 | # | # |
| 30 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 7 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 ^a |
| | No abnormal findings | 12 | | 7 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 100 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 11 | 10 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | No abnormal findings | 12 | | 11 | 10 | 2 | 1 | # | # |
| 300 mg/kg | Number of animals examined | 12 | | 12 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | No abnormal findings | 12 | | 12 | 8 | 4 | # | # | # |

Values are number of animal with findings.

(to be continued)

: Not applicable.

a : Not copulated animal.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201) (continued)

| Group | Findings | Gestation day | | | Lactation day | Autopsy day |
|-----------|----------------------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|
| | | 0-21 | 22 | 23-25 | 0-3 | |
| 0 mg/kg | Number of animals examined | 12 | 4 | 0 | 12 | 12 |
| | No abnormal findings | 12 | 4 | # | 12 | 12 |
| 30 mg/kg | Number of animals examined | 11 | 4 | 0 | 11 | 11 |
| | No abnormal findings | 11 | 4 | # | 11 | 11 |
| 100 mg/kg | Number of animals examined | 12 ^a | 2 ^a | 1 ^a | 11 | 12 ^a |
| | No abnormal findings | 12 | 2 | 1 | 11 | 12 |
| 300 mg/kg | Number of animals examined | 12 ^a | 4 ^a | 1 ^a | 11 | 12 ^a |
| | No abnormal findings | 12 | 4 | 1 | 11 | 12 |

Values are number of animal with findings.

: Not applicable.

a : Included non-pregnant animal.

Table 3 Body weight of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | | |
|------------|-------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | Administration day | | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 1-42 | % |
| | | Mean | 416.7 | 415.9 | 436.5 | 445.2 | 462.5 | 480.2 | 507.8 | 538.8 | 564.8 | 581.6 | 164.9 | 39.538 | |
| | | S.D. | 17.5 | 17.3 | 19.3 | 20.4 | 20.5 | 23.1 | 26.2 | 31.6 | 34.9 | 36.5 | 25.0 | 5.525 | |
| | | Mean | 418.3 | 419.2 | 438.8 | 446.8 | 465.6 | 482.3 | 508.9 | 539.3 | 563.5 | 584.1 | 165.8 | 39.592 | |
| | | S.D. | 16.1 | 16.5 | 18.4 | 18.7 | 20.3 | 23.6 | 28.6 | 33.6 | 34.3 | 33.4 | 20.7 | 4.253 | |
| 63 | 100 mg/kg | 12 | Mean | 416.4 | 417.4 | 434.6 | 440.5 | 454.7 | 471.6 | 498.5 | 527.6 | 550.4 | 570.6 | 154.2 | 37.036 |
| | | | S.D. | 17.1 | 17.8 | 18.5 | 17.0 | 18.6 | 21.7 | 24.3 | 30.5 | 36.7 | 45.0 | 39.8 | 9.698 |
| | 300 mg/kg | 12 | Mean | 414.1 | 415.4 | 432.7 | 440.4 | 456.4 | 472.4 | 498.8 | 530.2 | 557.5 | 583.1 | 169.0 | 40.771 |
| | | S.D. | 12.8 | 14.6 | 17.6 | 18.2 | 22.1 | 24.7 | 27.4 | 30.0 | 34.6 | 36.5 | 29.5 | 6.735 | |

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on Day 1) x 100.

Table 4 Body weight during pre-mating period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight (g) | | | | | | Body weight gain (g) | |
|-----------|-------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------------|
| | | Pre-mating day | | | | | | 1-14 | % |
| | | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 228.6 | 229.8 | 234.8 | 239.6 | 244.2 | 248.7 | 20.1 8.707 |
| | | S.D. | 10.1 | 12.9 | 11.2 | 14.6 | 15.7 | 17.7 | 10.1 4.078 |
| 30 mg/kg | 12 | Mean | 232.9 | 234.9 | 240.8 | 244.9 | 251.9 | 256.2 | 23.3 9.998 |
| | | S.D. | 7.8 | 7.5 | 8.3 | 9.7 | 8.9 | 10.5 | 7.5 3.285 |
| 100 mg/kg | 12 | Mean | 227.3 | 230.0 | 236.2 | 243.0 | 248.9 | 255.4 | 28.2 12.437 |
| | | S.D. | 13.7 | 10.0 | 14.3 | 14.0 | 13.7 | 15.2 | 7.1 3.183 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 228.5 | 228.6 | 236.4 | 241.8 | 246.0 | 254.6 | 26.1 11.470 |
| | | S.D. | 10.3 | 9.4 | 11.0 | 11.0 | 11.1 | 13.0 | 10.2 4.495 |

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on Day 1) x 100.

Table 5 Body weight during gestation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------------------------|-----------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|----------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|--------|-------|
| | | Gestation day | | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 0-20 | % | | | | | | | | | | |
| | | Mean | S.D. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 mg/kg | 12 | 261.9 | 18.9 | 268.1 | 18.7 | 279.2 | 19.0 | 288.1 | 19.5 | 295.7 | 18.6 | 312.4 | 21.6 | 336.8 | 23.2 | 368.0 | 25.8 | 415.1 | 28.5 | 153.2 | 15.7 | 58.618 | 5.876 |
| 30 mg/kg | 11 | 265.6 | 12.0 | 271.0 | 9.9 | 281.4 | 8.9 | 291.2 | 10.8 | 300.3 | 11.9 | 315.5 | 13.4 | 340.1 | 15.6 | 372.7 | 14.8 | 423.7 | 17.8 | 158.1 | 12.5 | 59.610 | 5.316 |
| 100 mg/kg | 11 | 263.1 | 18.8 | 269.3 | 18.8 | 280.9 | 19.8 | 290.7 | 19.8 | 299.3 | 23.0 | 315.9 | 24.1 | 337.6 | 24.6 | 366.1 | 23.9 | 412.9 | 27.8 | 149.8 | 15.3 | 57.084 | 5.688 |
| 300 mg/kg | 11 | 264.9 | 13.3 | 271.5 | 14.4 | 283.3 | 15.3 | 289.4 | 15.8 | 298.5 | 16.7 | 313.7 | 17.8 | 335.1 | 19.2 | 365.9 | 22.6 | 411.7 | 23.0 | 146.8 | 16.2 | 55.489 | 6.026 |

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on Day 0) x 100.

Table 6 Body weight during lactation period of female rats dosed orally with Triboxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight (g) | | | Body weight gain (g) | | |
|-----------|-------------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|------|-------|
| | | Lactation day | | | 0-4 | % | |
| | | 0 | 1 | 4 | | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 314.2 | 310.6 | 324.0 | 9.8 | 3.498 |
| | | S.D. | 30.9 | 27.1 | 23.6 | 19.3 | 6.304 |
| 30 mg/kg | 11 | Mean | 309.5 | 314.2 | 328.7 | 19.3 | 6.309 |
| | | S.D. | 15.6 | 12.9 | 15.4 | 11.1 | 3.703 |
| 100 mg/kg | 11 | Mean | 318.8 | 315.8 | 331.4 | 12.5 | 4.008 |
| | | S.D. | 25.1 | 28.0 | 23.6 | 7.1 | 2.363 |
| 300 mg/kg | 11 | Mean | 316.0 | 315.6 | 325.6 | 9.6 | 3.091 |
| | | S.D. | 17.9 | 21.6 | 21.4 | 14.3 | 4.605 |

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on Day 0) x 100.

Table 7 Food consumption of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | | |
|-----------|-------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | Administration day | | -1~ 1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 21~28 | 28~35 |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 28.25 | 21.42 | 24.72 | 23.58 | 23.81 | 23.44 | 24.15 | 24.12 | 22.26 |
| | | S.D. | 1.96 | 2.68 | 1.81 | 1.68 | 1.92 | 2.14 | 2.30 | 2.39 | 2.12 |
| 30 mg/kg | 12 | Mean | 28.92 | 23.25 | 25.18 | 24.08 | 24.50 | 23.81 | 24.94 | 24.93 | 23.65 |
| | | S.D. | 2.31 | 2.38 | 1.77 | 1.93 | 1.56 | 1.84 | 1.42 | 1.58 | 1.60 |
| 100 mg/kg | 12 | Mean | 30.00 | 23.67 | 25.03 | 23.79 | 23.63 | 23.52 | 23.73 | 24.23 | 23.01 |
| | | S.D. | 3.36 | 3.28 | 2.27 | 1.72 | 2.58 | 2.26 | 2.99 | 2.83 | 3.44 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 29.42 | 22.92 | 24.99 | 24.38 | 24.13 | 23.66 | 24.73 | 25.25 | 24.44 |
| | | S.D. | 1.44 | 2.47 | 1.54 | 1.57 | 2.76 | 2.41 | 1.63 | 2.10 | 2.17 |

The number in the parentheses is the number of animals used for the measurement.

a : Not measured in 1 female because this animal was in the course of mating.

Table 8 Food consumption during pre-mating period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | |
|-----------|-------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | Pre-mating day | | | | | | |
| | | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 16.17 | 14.42 | 15.43 | 14.83 | 14.69 | 15.32 |
| | | S.D. | 3.04 | 2.61 | 1.35 | 2.24 | 1.75 | 1.83 |
| 30 mg/kg | 12 | Mean | 15.92 | 14.42 | 15.83 | 15.13 | 15.33 | 15.23 |
| | | S.D. | 3.18 | 2.02 | 0.91 | 1.37 | 1.35 | 0.84 |
| 100 mg/kg | 12 | Mean | 14.67 | 14.00 | 15.45 | 15.38 | 15.21 | 15.69 |
| | | S.D. | 3.65 | 2.30 | 1.58 | 1.65 | 1.63 | 1.57 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 15.83 | 13.25 | 15.08 | 14.41 | 14.56 | 15.90 |
| | | S.D. | 2.89 | 2.77 | 1.77 | 1.30 | 1.47 | 1.63 |

The number in the parentheses is the number of animals used for the measurement.

Table 9 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | |
|-----------|-------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | Gestation day | | | | | | | | |
| | | 0~1 | 1~3 | 3~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 14~17 | 17~20 | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 15.08 | 18.96 | 20.13 | 21.25 | 21.82 | 20.76 | 21.19 | 19.08 |
| | | S.D. | 2.91 | 1.98 | 2.52 | 2.50 | 2.70 | 5.34 | 2.40 | 2.06 |
| 30 mg/kg | 11 | Mean | 15.00 | 17.91 | 19.55 | 20.36 | 20.80 | 21.39 | 21.38 | 19.85 |
| | | S.D. | 1.48 | 2.03 | 1.37 | 1.47 | 2.01 | 1.83 | 1.71 | 1.53 |
| 100 mg/kg | 11 | Mean | 14.82 | 18.91 | 20.09 | 21.05 | 20.99 | 21.45 | 20.35 | 19.11 |
| | | S.D. | 2.09 | 2.36 | 2.73 | 3.13 | 2.82 | 2.24 | 1.52 | 0.83 |
| 300 mg/kg | 11 | Mean | 15.09 | 18.64 | 19.09 | 20.18 | 20.83 | 20.99 | 21.53 | 19.27 |
| | | S.D. | 2.12 | 1.78 | 1.34 | 1.82 | 2.26 | 2.02 | 2.49 | 2.04 |

Table 10 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Food consumption (g/rat/day) | |
|-----------|-------------------------|------------------------------|--------|
| | | Lactation day 0~1 | 1~4 |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 14.17 |
| | | S.D. | 4.49 |
| | | | 28.58 |
| | | | 6.58 |
| 30 mg/kg | 11 | Mean | 17.73 |
| | | S.D. | 2.76 |
| | | | 33.84+ |
| | | | 3.09 |
| 100 mg/kg | 11 | Mean | 12.27 |
| | | S.D. | 6.37 |
| | | | 28.13 |
| | | | 3.11 |
| 300 mg/kg | 11 | Mean | 16.09 |
| | | S.D. | 3.88 |
| | | | 29.95 |
| | | | 4.26 |

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 11 Gross findings of male rats dosed orally with Triboxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Findings | Group | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg |
|---|-------|---------|----------|-----------|-----------|
| Number of animals examined | | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Number of surviving animals | | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Number of animals with no abnormal findings | | 12 | 11 | 11 | 9 |
| Number of animals with abnormal findings | | 0 | 1 | 1 | 3 |
| Abnormal findings | | | | | |
| Testis (unilateral) : Small size | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Testis (bilateral) : Small size | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Epididymis (unilateral) : Small size | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Epididymis (bilaetral) : Small size | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Internal intercostal muscle : Yellowish white mass (8×6×4,mm) | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ileum : Diverticulum (6×3×3,mm) | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Liver : Papillary process of caudal lobe : | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Atrophy , yellow discoloration , one subdivision | | | | | |
| Dark red discoloration , another subdivision | | | | | |

Values are number of animals with findings.

Table 12 Gross findings of female rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Item | Group | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg |
|---|-------|---------|----------|-----------|-----------|
| Number of animals examined | | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Number of not copulated animals | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| No abnormal findings | | # | 1 | # | # |
| Number of pregnant animals | | 12 | 11 | 11 | 11 |
| No abnormal findings | | 12 | 11 | 11 | 10 |
| Liver : Fine yellowish white patch , multifocal , lateral left lobe | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Number of non-pregnant animals | | 0 | 0 | 1 | 1 |
| No abnormal findings | | # | # | 1 | 1 |

Values are number of animals with findings.

: Not applicable.

Table 13 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with Triboxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight g | Testis | | Epididymis | | Prostate | | Seminal vesicle | | |
|-----------|-------------------------|---------------------|--------|-------|------------|-------|----------|--------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | g | % | g | % | mg | 10 ⁻³ % | g | % | |
| 0 mg/kg | 12 | MEAN | 586.4 | 3.443 | 0.588 | 1.362 | 0.233 | 690.1 | 117.753 | 2.347 | 0.401 |
| | | S.D. | 36.4 | 0.357 | 0.058 | 0.139 | 0.028 | 210.9 | 35.473 | 0.335 | 0.060 |
| 30 mg/kg | 12 | MEAN | 583.8 | 3.383 | 0.580 | 1.379 | 0.237 | 792.3 | 136.440 | 2.328 | 0.399 |
| | | S.D. | 32.7 | 0.464 | 0.076 | 0.167 | 0.028 | 150.3 | 29.257 | 0.311 | 0.048 |
| 100 mg/kg | 12 | MEAN | 572.3 | 3.138 | 0.548 | 1.230 | 0.215 | 805.8 | 141.775 | 2.396 | 0.422 |
| | | S.D. | 45.4 | 0.690 | 0.121 | 0.206 | 0.036 | 127.9 | 25.417 | 0.194 | 0.061 |
| 300 mg/kg | 12 | MEAN | 584.0 | 3.390 | 0.583 | 1.368 | 0.234 | 810.8 | 139.588 | 2.313 | 0.397 |
| | | S.D. | 37.4 | 0.237 | 0.053 | 0.086 | 0.023 | 123.0 | 23.825 | 0.324 | 0.052 |

Table 14 Histopathological findings of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Item | | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg |
|------------------------------|----------------------------------|---------|----------|-----------|-----------|
| Number of animals examined | | 12 | 1 | 1 | 12 |
| Organ | Findings | Grade | | | |
| Ileum: | Diverticulum | + | # | # | 1 (1) |
| Liver: | Microgranuloma | + | 3 | # | 4 |
| | Fatty change, periportal | + | 2 | # | 1 |
| | Congestion | + | 0 | # | 1 |
| | Fibrosis | +++ | 0 | # | 1 |
| | Deposit, hemosiderin/hematoidin | ++ | 0 | # | 1 |
| | Mineralization | ++ | 0 | # | 1 |
| Testis: | Necrosis, pachytene spermatocyte | ++ | 0 | 0 | 0 |
| | Decrease, pachytene spermatocyte | ++ | 0 | 0 | 0 |
| | Decrease, spermatid | +++ | 0 | 0 | 0 |
| | Atrophy, seminiferous tubule | ++ | 1 | 0 | 0 |
| | | +++ | 0 | 1 | 0 |
| Epididymis: | Edema, interstitium | + | 1 | 1 | 0 |
| | Decrease, spermatozoa | + | 1 | 0 | 0 |
| | | +++ | 0 | 1 | 0 |
| | Cell debris, lumen | + | 1 | 1 | 0 |
| | | + ~ ++ | 0 | 0 | 1 |
| Internal intercostal muscle: | Cyst, dermoid | + | # | # | 1 (1) |

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

: Not applicable.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

Table 15 Histopathological findings of female rats dosed orally with Triboxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Item | | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg |
|----------------------------|-----------------|---------|----------|-----------|-----------|
| Number of animals examined | | 12 | 0 | 0 | 12 |
| Organ: | Findings | Grade | | | |
| Liver: | Microgranuloma | + | 1 | # | # |
| | Necrosis, focal | + | 0 | # | # |
| | | | | | 1 |

Values are the number of animals with findings.

: Not applicable.

Grade; +: slight change.

Table 16 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| | | Stage I-VI | | | | | | | |
|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------|---------------------------------|-------|--------------------------|--------|-------|
| Group | Number of animals | Number of cells | | | | | | | |
| | | Sertoli cells /ST | Spermatogonia /ST /SC | | Pachytene spermatocytes /ST /SC | | Round spermatids /ST /SC | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 22.05 | 21.33 | 0.969 | 50.63 | 2.306 | 129.65 | 5.922 |
| | | S.D. | 2.10 | 3.70 | 0.159 | 4.69 | 0.231 | 6.55 | 0.556 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 21.63 | 20.32 | 0.938 | 50.75 | 2.353 | 125.45 | 5.819 |
| | | S.D. | 1.34 | 2.96 | 0.121 | 3.70 | 0.197 | 7.13 | 0.503 |

| | | Stage VII-VIII | | | | | | | | | |
|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------|------------------------------------|-------|---------------------------------|-------|--------------------------|---------|--------|
| Group | Number of animals | Number of cells | | | | | | | | | |
| | | Sertoli cells /ST | Spermatogonia /ST /SC | | Preleptotene spermatocytes /ST /SC | | Pachytene spermatocytes /ST /SC | | Round spermatids /ST /SC | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 20.75 | 1.57 | 0.077 | 40.05 | 1.937 | 57.88 | 2.794 | 130.73 | 6.317 |
| | | S.D. | 1.30 | 0.49 | 0.024 | 3.07 | 0.195 | 4.01 | 0.169 | 7.27 | 0.468 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 20.67 | 1.97* | 0.095 | 42.75 | 2.078 | 59.08 | 2.868 | 121.92* | 5.908* |
| | | S.D. | 1.39 | 0.42 | 0.022 | 4.71 | 0.264 | 3.49 | 0.213 | 8.92 | 0.379 |

ST : Seminiferous tubule.

(to be continued)

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 16 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)
(continued)

| | | Stage IX-XI | | | | | | | |
|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------|-------|
| Group | Number of animals | Number of cells | | | | | | | |
| | | Sertoli cells /ST | Spermatogonia /ST /SC | | Leptotene spermatocytes /ST /SC | | Pachytene spermatocytes /ST /SC | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 21.57 | 3.95 | 0.185 | 47.48 | 2.220 | 60.38 | 2.814 |
| | | S.D. | 1.86 | 0.81 | 0.039 | 3.41 | 0.273 | 4.11 | 0.257 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 22.07 | 3.92 | 0.182 | 48.72 | 2.223 | 60.67 | 2.774 |
| | | S.D. | 2.84 | 0.44 | 0.032 | 4.22 | 0.178 | 4.71 | 0.257 |

| | | Stage XII-XIV | | | | | | | |
|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------|
| Group | Number of animals | Number of cells | | | | | | | |
| | | Sertoli cells /ST | Spermatogonia /ST /SC | | Spermatocytes 1 /ST /SC | | Spermatocytes 2 /ST /SC | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 22.27 | 4.18 | 0.188 | 50.85 | 2.290 | 64.15 | 2.893 |
| | | S.D. | 1.70 | 1.26 | 0.055 | 3.19 | 0.149 | 3.87 | 0.242 |
| 300 mg/kg | 12 | Mean | 22.63 | 4.10 | 0.183 | 49.52 | 2.197 | 63.48 | 2.826 |
| | | S.D. | 2.35 | 1.03 | 0.051 | 4.08 | 0.169 | 4.70 | 0.305 |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1 : Zygote / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2 : Pachytene / Diplotene spermatocytes.

Table 17 Reproduction performance of parental rats dosed orally with Tribtoxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Estrous cycle | | | | Copulation index | | Fertility index | Gestation index | Gestation length (days) | | Nursing index |
|-----------|---------------|------|----------------------------|-------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|-------------------------|------|------------------|
| | Length (days) | | Abnormal estrous cycle (%) | | Male Incidence (%) | Female Incidence (%) | Incidence (%) | Incidence (%) | Mean | S.D. | Incidence (%) |
| | Mean | S.D. | Incidence | (%) | | | | | | | |
| 0 mg/kg | 4.03 | 0.09 | 1/12 | (8.3) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 22.3 | 0.5 | 12/12 (100.0) |
| 30 mg/kg | 4.00 | 0.00 | 1/12 | (8.3) | 11/12 (91.7) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 11/11 (100.0) | 22.4 | 0.5 | 11/11 (100.0) |
| 100 mg/kg | 4.08 | 0.21 | 0/12 | (0.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 22.1 | 0.3 | 11/11 (100.0) |
| 300 mg/kg | 4.08 | 0.29 | 0/12 | (0.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 22.3 | 0.5 | 11/11 (100.0) |

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of copulated animals / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Table 18 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with Triboxyethylphosphate in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR09201)

| Group | Number of Dams | | Number of corpora lutea | Number of implantation sites | Implantation index (%) | Delivery index (%) | Lactation day 0 | | | | | Lactation day 4 | | | |
|-----------|----------------|------|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|-------|----------------------|---------------------------|-----------|---------------------|
| | | | | | | | Number of total pups born | Number of total dead pups | Number of total live pups | Sex ratio | | Live birth index (%) | Number of total live pups | Sex ratio | Viability index (%) |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 15.6 | 15.4 | 98.958 | 93.394 | 14.4 | 0.3 | 14.2 | 0.483 | 0.477 | 98.288 | 14.1 | 0.481 | 99.405 |
| | | S.D. | 0.9 | 0.9 | 2.433 | 4.931 | 1.4 | 0.6 | 1.5 | 0.132 | 0.137 | 4.350 | 1.5 | 0.143 | 2.061 |
| 30 mg/kg | 11 | Mean | 16.8+ | 16.4 | 97.445 | 94.613 | 15.5 | 0.5 | 15.0 | 0.561 | 0.560 | 97.159 | 14.8 | 0.561 | 98.825 |
| | | S.D. | 1.3 | 1.2 | 5.211 | 6.610 | 1.2 | 1.2 | 1.5 | 0.113 | 0.109 | 7.585 | 1.5 | 0.109 | 2.615 |
| 100 mg/kg | 11 | Mean | 16.4 | 15.7 | 96.455 | 88.016 | 13.8 | 0.1 | 13.7 | 0.555 | 0.554 | 99.351 | 13.5 | 0.550 | 98.257 |
| | | S.D. | 2.3 | 2.0 | 4.957 | 12.857 | 2.4 | 0.3 | 2.5 | 0.122 | 0.120 | 2.153 | 2.7 | 0.123 | 4.091 |
| 300 mg/kg | 11 | Mean | 15.4 | 15.3 | 99.351 | 93.511 | 14.3 | 0.0 | 14.3 | 0.496 | 0.496 | 100.000 | 14.2 | 0.494 | 99.394 |
| | | S.D. | 1.4 | 1.6 | 2.153 | 6.867 | 1.7 | 0.0 | 1.7 | 0.150 | 0.150 | 0.000 | 1.7 | 0.147 | 2.011 |

Implantation index = (Number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (Number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) and (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (Number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

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

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at p≤0.05 (Mann-Whitney's U-test).

Table 19 General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201)

| Group | Findings | Male | | | | | Female | | | | |
|-----------|-------------------------|---------------|----|----|----|----|---------------|----|----|----|----|
| | | Lactation day | | | | | Lactation day | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0 mg/kg | Number of pups examined | 83 | 81 | 81 | 81 | 81 | 90 | 89 | 88 | 88 | 88 |
| | No abnormal findings | 81 | 81 | 81 | 81 | 81 | 89 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| | Death | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 30 mg/kg | Number of pups examined | 95 | 93 | 93 | 93 | 92 | 75 | 72 | 72 | 72 | 72 |
| | No abnormal findings | 93 | 93 | 93 | 92 | 92 | 72 | 72 | 72 | 72 | 71 |
| | Death | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 100 mg/kg | Number of pups examined | 84 | 83 | 82 | 82 | 82 | 68 | 68 | 68 | 67 | 67 |
| | No abnormal findings | 83 | 81 | 82 | 82 | 82 | 67 | 68 | 67 | 67 | 67 |
| | Milk-band negative | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Death | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Lost | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 300 mg/kg | Number of pups examined | 77 | 77 | 76 | 76 | 76 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| | No abnormal findings | 77 | 76 | 76 | 76 | 76 | 79 | 79 | 79 | 79 | 79 |
| | Rudimentary tail | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Anal atresia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Death | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Values are number of animals with findings.

Table 20 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Tribtoxyethylphosphate in rats (SR09201)

| Group | Number of animals | Body weight (g) | | | | | | | |
|-----------|-------------------------|-----------------|------|------|---------------|------|------|-------|--|
| | | Male | | | Female | | | | |
| | | Lactation day | | | Lactation day | | | | |
| | | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 4 | | |
| 0 mg/kg | 12 | Mean | 6.71 | 7.34 | 10.63 | 6.32 | 6.97 | 10.00 | |
| | | S.D. | 0.55 | 0.72 | 1.05 | 0.52 | 0.62 | 0.91 | |
| 30 mg/kg | 11 | Mean | 6.68 | 7.33 | 10.58 | 6.38 | 6.97 | 10.10 | |
| | | S.D. | 0.46 | 0.53 | 0.64 | 0.48 | 0.61 | 0.97 | |
| 100 mg/kg | 11 | Mean | 6.34 | 6.89 | 10.11 | 5.97 | 6.43 | 9.54 | |
| | | S.D. | 0.54 | 0.70 | 0.99 | 0.45 | 0.55 | 0.71 | |
| 300 mg/kg | 10 | Mean | 6.71 | 7.42 | 10.43 | 6.28 | 6.99 | 9.98 | |
| | | S.D. | 0.58 | 0.77 | 1.07 | 0.52 | 0.67 | 1.14 | |

Table 21 Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of Triboxyethylphosphate in rats (SR09201)

| Findings | Group | Male | | | | Female | | | |
|---|-------|---------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|-----------|
| | | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg | 0 mg/kg | 30 mg/kg | 100 mg/kg | 300 mg/kg |
| Findings of pups euthanized on day 4 of lactation | | | | | | | | | |
| Number of live pups examined | | 81 | 92 | 82 | 76 | 88 | 71 | 67 | 80 |
| No abnormal findings | | 81 | 92 | 82 | 76 | 88 | 71 | 67 | 79 |
| Abnormal findings | | | | | | | | | |
| Anal atresia | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Rudimentary tail | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Findings of dead pups during days 0-4 of lactation | | | | | | | | | |
| Number of dead pups | | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 0 |
| Lost | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Number of pups examined | | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 0 |
| Abdominal cavity : Autodestruction | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| No abnormal findings | | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Abnormal findings | | | | | | | | | |
| Liver : Swelling , Dark red discoloration | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Loss of the tip of tongue because of maternal cannibalism | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Values are number of pups with findings.

Symbols and process for statistical analysis in individual data

M/C: Values for Bartlett's test for homogeneity of variance,

$p \leq 0.05$ ----- > Kruskal-Wallis test

$p > 0.05$ ----- > One way analysis of variance

F : Values for one way analysis of variance,

$p \leq 0.10$ ----- > Dunnett's procedure

H : Values for Kruskal-Wallis test,

$p \leq 0.10$ ----- > Mann-Whitney's U-test

† : Significant difference, $p \leq 0.10$

* : Significant difference, $p \leq 0.05$

** : Significant difference, $p \leq 0.01$

t' : Values for Dunnett's procedure

U : Values for Mann-Whitney's U-test

* : Significant difference, $p \leq 0.05$

** : Significant difference, $p \leq 0.01$

χ^2 : Values for chi-square test

p : Values for Fisher's exact probability test

* : Significant difference, $p \leq 0.05$

** : Significant difference, $p \leq 0.01$

INDIVIDUAL DATA 1-1-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | <u>Administration period (day)</u> | | Autopsy day |
|------------|------------------------------------|--|----------------|
| | 1-42 | | |
| 101 | N | | N |
| 102 | N | | N |
| 103 | N | | N |
| 104 | N | | N |
| 105 | N | | N |
| 106 | N | | N |
| 107 | N | | N |
| 108 | N | | N |
| 109 | N | | N |
| 110 | N | | N |
| 111 | N | | N |
| 112 | N | | N |

N : No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | <u>Administration period (day)</u> | | Autopsy day |
|------------|------------------------------------|--|----------------|
| | 1-42 | | |
| 201 | N | | N |
| 202 | N | | N |
| 203 | N | | N |
| 204 | N | | N |
| 205 | N | | N |
| 206 | N | | N |
| 207 | N | | N |
| 208 | N | | N |
| 209 | N | | N |
| 210 | N | | N |
| 211 | N | | N |
| 212 | N | | N |

N : No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Administration period (day) | Autopsy |
|------------|-----------------------------|---------|
| | 1-42 | day |
| 301 | N | N |
| 302 | N | N |
| 303 | N | N |
| 304 | N | N |
| 305 | N | N |
| 306 | N | N |
| 307 | N | N |
| 308 | N | N |
| 309 | N | N |
| 310 | N | N |
| 311 | N | N |
| 312 | N | N |

N : No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Administration period (day) | Autopsy |
|------------------|-----------------------------|---------|
| | 1-42 | day |
| 401 | N | N |
| 402 | N | N |
| 403 | N | N |
| 404 | N | N |
| 405 | N | N |
| 406 ^a | N | N |
| 407 | N | N |
| 408 | N | N |
| 409 | N | N |
| 410 | N | N |
| 411 | N | N |
| 412 | N | N |

N : No abnormal findings.

a : This animal was lost of the 3rd digit in left forelimb in an accident (caught ones digit in the cage) on Day 12 of administration.

INDIVIDUAL DATA 1-2-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Pre-mating | | Mating | | | Gestation | | Lactation | | Autopsy |
|------------|-------------|--|--------------|----|-------|-------------|----|------------|--|---------|
| | day 1-14 | | day 15,16 | 17 | 18-27 | day 0-21 | 22 | day 0-3 | | |
| 151 | N | | N | N | N | N | # | N | | N |
| 152 | N | | # | # | # | N | # | N | | N |
| 153 | N | | N | # | # | N | # | N | | N |
| 154 | N | | N | # | # | N | N | N | | N |
| 155 | N | | N | N | # | N | # | N | | N |
| 156 | N | | # | # | # | N | N | N | | N |
| 157 | N | | N | N | # | N | # | N | | N |
| 158 | N | | N | # | # | N | # | N | | N |
| 159 | N | | N | N | # | N | # | N | | N |
| 160 | N | | N | # | # | N | N | N | | N |
| 161 | N | | N | # | # | N | N | N | | N |
| 162 | N | | N | # | # | N | # | N | | N |

N : No abnormal findings.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 1-2-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Pre-mating | | Mating | | | Gestation | | Lactation | | Administration | | Autopsy day |
|------------------|-------------|--------------|--------|-------|---|-------------|----|------------|--------------|----------------|--|----------------|
| | day 1-14 | day 15,16 | 17 | 18-28 | | day 0-21 | 22 | day 0-3 | day 29-51 | | | |
| 251 ^a | N | | N | N | N | # | # | # | | N | | N |
| 252 | N | | # | # | # | N | # | N | | # | | N |
| 253 | N | | # | # | # | N | # | N | | # | | N |
| 254 | N | | N | # | # | N | N | N | | # | | N |
| 255 | N | | # | # | # | N | # | N | | # | | N |
| 256 | N | | # | # | # | N | # | N | | # | | N |
| 257 | N | | # | # | # | N | # | N | | # | | N |
| 258 | N | | N | # | # | N | N | N | | # | | N |
| 259 | N | | N | N | # | N | # | N | | # | | N |
| 260 | N | | N | # | # | N | N | N | | # | | N |
| 261 | N | | N | # | # | N | N | N | | # | | N |
| 262 | N | | N | # | # | N | # | N | | # | | N |

N : No abnormal findings.

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 1-2-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Pre-mating | | Mating | | | Gestation | | | Lactation | | Autopsy day |
|------------------|-------------|--|-----------|----|----|-------------|----|-------|------------|--|----------------|
| | day 1-14 | | day 15 | 16 | 17 | day 0-21 | 22 | 23-25 | day 0-3 | | |
| 351 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 352 | N | | # | # | # | N | # | # | N | | N |
| 353 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 354 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 355 ^a | N | | N | N | # | N | N | N | # | | N |
| 356 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 357 | N | | N | N | N | N | # | # | N | | N |
| 358 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 359 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 360 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 361 | N | | N | # | # | N | N | # | N | | N |
| 362 | N | | N | N | N | N | # | # | N | | N |

N : No abnormal findings.

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 1-2-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Pre-mating | | Mating | | | Gestation | | | Lactation | | Autopsy day |
|------------------|-------------|--|-----------|----|----|-------------|----|-------|------------|--|----------------|
| | day 1-14 | | day 15 | 16 | 17 | day 0-21 | 22 | 23-25 | day 0-3 | | |
| 451 | N | | N | # | # | N | # | # | N | | N |
| 452 | N | | N | N | N | N | N | # | N | | N |
| 453 ^a | N | | N | # | # | N | N | N | # | | N |
| 454 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 455 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 456 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |
| 457 | N | | N | N | N | N | N | # | N | | N |
| 458 | N | | N | # | # | N | # | # | N | | N |
| 459 | N | | N | N | N | N | # | # | N | | N |
| 460 | N | | N | N | N | N | # | # | N | | N |
| 461 | N | | N | # | # | N | N | # | N | | N |
| 462 | N | | N | N | # | N | # | # | N | | N |

N : No abnormal findings.

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 2-1-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|--------|-------|
| | Administration day | | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 1-42 |
| ♂ | 101 | 387 | 390 | 400 | 403 | 418 | 425 | 448 | 463 | 483 | 497 | 110 | 28.42 |
| | 102 | 392 | 394 | 415 | 420 | 441 | 462 | 498 | 534 | 560 | 576 | 184 | 46.94 |
| | 103 | 402 | 401 | 420 | 433 | 450 | 474 | 500 | 531 | 555 | 573 | 171 | 42.54 |
| | 104 | 407 | 404 | 420 | 433 | 453 | 466 | 484 | 516 | 541 | 554 | 147 | 36.12 |
| | 105 | 413 | 405 | 436 | 440 | 462 | 483 | 501 | 531 | 561 | 580 | 167 | 40.44 |
| | 106 | 414 | 414 | 435 | 445 | 459 | 474 | 504 | 534 | 560 | 577 | 163 | 39.37 |
| | 107 | 419 | 420 | 442 | 454 | 469 | 493 | 524 | 561 | 585 | 593 | 174 | 41.53 |
| | 108 | 422 | 420 | 445 | 456 | 475 | 491 | 521 | 547 | 577 | 586 | 164 | 38.86 |
| | 109 | 435 | 435 | 456 | 460 | 479 | 495 | 522 | 551 | 577 | 604 | 169 | 38.85 |
| | 110 | 433 | 434 | 455 | 467 | 479 | 498 | 528 | 553 | 579 | 602 | 169 | 39.03 |
| | 111 | 436 | 432 | 450 | 457 | 469 | 484 | 510 | 545 | 563 | 581 | 145 | 33.26 |
| | 112 | 440 | 442 | 464 | 474 | 496 | 517 | 554 | 599 | 636 | 656 | 216 | 49.09 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Mean | 416.7 | 415.9 | 436.5 | 445.2 | 462.5 | 480.2 | 507.8 | 538.8 | 564.8 | 581.6 | 164.9 | 39.538 | |
| S.D. | 17.5 | 17.3 | 19.3 | 20.4 | 20.5 | 23.1 | 26.2 | 31.6 | 34.9 | 36.5 | 25.0 | 5.525 | |
| S.E. | 5.1 | 5.0 | 5.6 | 5.9 | 5.9 | 6.7 | 7.6 | 9.1 | 10.1 | 10.5 | 7.2 | 1.595 | |
| M/C | 1.2169 | 0.4639 | 0.0877 | 0.3839 | 0.3133 | 0.1854 | 0.3101 | 0.1594 | 0.0591 | 1.0699 | 4.9925 | 7.7246 | |
| F | 0.1387 | 0.1242 | 0.2450 | 0.3704 | 0.7527 | 0.6440 | 0.5335 | 0.4279 | 0.4180 | 0.3231 | 0.5691 | 0.6309 | |

INDIVIDUAL DATA 2-1-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|--------|-------|
| | Administration day | | | | | | | | | | 1-42 | % | |
| | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | | | |
| ♂ | 201 | 394 | 393 | 415 | 421 | 437 | 444 | 440 | 452 | 481 | 508 | 114 | 28.93 |
| | 202 | 396 | 398 | 412 | 416 | 436 | 446 | 485 | 518 | 537 | 553 | 157 | 39.65 |
| | 203 | 412 | 413 | 435 | 447 | 467 | 487 | 519 | 545 | 565 | 589 | 177 | 42.96 |
| | 204 | 409 | 408 | 419 | 429 | 444 | 463 | 495 | 528 | 544 | 570 | 161 | 39.36 |
| | 205 | 407 | 411 | 433 | 443 | 461 | 479 | 513 | 538 | 566 | 586 | 179 | 43.98 |
| | 206 | 416 | 414 | 432 | 439 | 458 | 478 | 510 | 539 | 559 | 586 | 170 | 40.87 |
| | 207 | 426 | 428 | 450 | 463 | 484 | 501 | 531 | 567 | 587 | 605 | 179 | 42.02 |
| | 208 | 423 | 422 | 440 | 452 | 465 | 482 | 498 | 543 | 569 | 591 | 168 | 39.72 |
| | 209 | 418 | 420 | 444 | 450 | 470 | 487 | 509 | 533 | 561 | 574 | 156 | 37.32 |
| | 210 | 431 | 434 | 451 | 454 | 474 | 488 | 519 | 552 | 576 | 588 | 157 | 36.43 |
| | 211 | 445 | 446 | 470 | 477 | 502 | 527 | 554 | 588 | 620 | 646 | 201 | 45.17 |
| | 212 | 442 | 443 | 465 | 471 | 489 | 505 | 534 | 568 | 597 | 613 | 171 | 38.69 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 418.3 | 419.2 | 438.8 | 446.8 | 465.6 | 482.3 | 508.9 | 539.3 | 563.5 | 584.1 | 165.8 | 39.592 | |
| S.D. | 16.1 | 16.5 | 18.4 | 18.7 | 20.3 | 23.6 | 28.6 | 33.6 | 34.3 | 33.4 | 20.7 | 4.253 | |
| S.E. | 4.7 | 4.8 | 5.3 | 5.4 | 5.9 | 6.8 | 8.3 | 9.7 | 9.9 | 9.6 | 6.0 | 1.228 | |

INDIVIDUAL DATA 2-1-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | |
|------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-----------|
| | Administration day | | | | | | | | | | 1-42 | % |
| | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | | |
| ♂ | 301 | 389 | 387 | 405 | 411 | 422 | 434 | 460 | 474 | 486 | 475 | 86 22.11 |
| | 302 | 401 | 402 | 419 | 430 | 446 | 468 | 504 | 537 | 556 | 577 | 176 43.89 |
| | 303 | 403 | 401 | 413 | 421 | 431 | 446 | 461 | 486 | 505 | 528 | 125 31.02 |
| | 304 | 408 | 409 | 424 | 434 | 449 | 467 | 498 | 543 | 575 | 609 | 201 49.26 |
| | 305 | 408 | 407 | 429 | 437 | 448 | 464 | 489 | 505 | 528 | 538 | 130 31.86 |
| | 306 | 403 | 408 | 427 | 432 | 451 | 469 | 520 | 560 | 597 | 617 | 214 53.10 |
| | 307 | 423 | 422 | 440 | 445 | 458 | 474 | 495 | 521 | 538 | 566 | 143 33.81 |
| | 308 | 423 | 427 | 448 | 445 | 467 | 489 | 517 | 556 | 583 | 618 | 195 46.10 |
| | 309 | 429 | 432 | 444 | 452 | 461 | 472 | 496 | 516 | 543 | 562 | 133 31.00 |
| | 310 | 428 | 433 | 446 | 452 | 471 | 484 | 512 | 543 | 575 | 597 | 169 39.49 |
| | 311 | 433 | 432 | 449 | 451 | 458 | 470 | 484 | 514 | 519 | 539 | 106 24.48 |
| | 312 | 449 | 449 | 471 | 476 | 494 | 522 | 546 | 576 | 600 | 621 | 172 38.31 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Mean | 416.4 | 417.4 | 434.6 | 440.5 | 454.7 | 471.6 | 498.5 | 527.6 | 550.4 | 570.6 | 154.2 | 37.036 |
| S.D. | 17.1 | 17.8 | 18.5 | 17.0 | 18.6 | 21.7 | 24.3 | 30.5 | 36.7 | 45.0 | 39.8 | 9.698 |
| S.E. | 4.9 | 5.1 | 5.3 | 4.9 | 5.4 | 6.3 | 7.0 | 8.8 | 10.6 | 13.0 | 11.5 | 2.800 |

INDIVIDUAL DATA 2-1-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|--------|-------|
| | Administration day | | | | | | | | | | 1-42 | % | |
| | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | | | |
| 12 | 401 | 398 | 397 | 411 | 426 | 447 | 463 | 490 | 520 | 545 | 573 | 175 | 43.97 |
| | 402 | 405 | 401 | 423 | 425 | 442 | 456 | 483 | 510 | 531 | 565 | 160 | 39.51 |
| | 403 | 400 | 404 | 417 | 429 | 452 | 469 | 495 | 541 | 575 | 606 | 206 | 51.50 |
| | 404 | 403 | 404 | 410 | 420 | 425 | 441 | 466 | 493 | 510 | 528 | 125 | 31.02 |
| | 405 | 409 | 411 | 429 | 435 | 458 | 474 | 497 | 539 | 561 | 580 | 171 | 41.81 |
| | 406 | 410 | 410 | 423 | 427 | 439 | 446 | 471 | 489 | 517 | 539 | 129 | 31.46 |
| | 407 | 410 | 411 | 434 | 436 | 453 | 465 | 492 | 517 | 544 | 575 | 165 | 40.24 |
| | 408 | 418 | 416 | 433 | 436 | 435 | 456 | 481 | 520 | 545 | 561 | 143 | 34.21 |
| | 409 | 422 | 422 | 438 | 448 | 460 | 474 | 493 | 522 | 554 | 580 | 158 | 37.44 |
| | 410 | 424 | 428 | 453 | 460 | 478 | 491 | 517 | 545 | 570 | 599 | 175 | 41.27 |
| | 411 | 438 | 438 | 461 | 468 | 496 | 515 | 552 | 583 | 614 | 637 | 199 | 45.43 |
| | 412 | 432 | 443 | 460 | 475 | 492 | 519 | 549 | 583 | 624 | 654 | 222 | 51.39 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 414.1 | 415.4 | 432.7 | 440.4 | 456.4 | 472.4 | 498.8 | 530.2 | 557.5 | 583.1 | 169.0 | 40.771 | |
| S.D. | 12.8 | 14.6 | 17.6 | 18.2 | 22.1 | 24.7 | 27.4 | 30.0 | 34.6 | 36.5 | 29.5 | 6.735 | |
| S.E. | 3.7 | 4.2 | 5.1 | 5.3 | 6.4 | 7.1 | 7.9 | 8.7 | 10.0 | 10.6 | 8.5 | 1.944 | |

INDIVIDUAL DATA 2-2-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) on pre-mating period | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|---------|-------|
| | Administration day | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 1-14 | |
| 72 | 151 | 216 | 210 | 222 | 219 | 219 | 224 | 8 | 3.70 |
| | 152 | 228 | 222 | 234 | 223 | 238 | 244 | 16 | 7.02 |
| | 153 | 215 | 216 | 219 | 228 | 232 | 231 | 16 | 7.44 |
| | 154 | 219 | 222 | 225 | 233 | 236 | 242 | 23 | 10.50 |
| | 155 | 221 | 226 | 229 | 238 | 243 | 243 | 22 | 9.95 |
| | 156 | 238 | 237 | 245 | 241 | 253 | 256 | 18 | 7.56 |
| | 157 | 231 | 223 | 235 | 241 | 238 | 243 | 12 | 5.19 |
| | 158 | 226 | 232 | 230 | 238 | 239 | 244 | 18 | 7.96 |
| | 159 | 238 | 232 | 243 | 242 | 242 | 248 | 10 | 4.20 |
| | 160 | 227 | 235 | 233 | 241 | 246 | 247 | 20 | 8.81 |
| | 161 | 236 | 245 | 245 | 258 | 264 | 270 | 34 | 14.41 |
| | 162 | 248 | 257 | 258 | 273 | 280 | 292 | 44 | 17.74 |
| <hr/> | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 228.6 | 229.8 | 234.8 | 239.6 | 244.2 | 248.7 | 20.1 | 8.707 | |
| S.D. | 10.1 | 12.9 | 11.2 | 14.6 | 15.7 | 17.7 | 10.1 | 4.078 | |
| S.E. | 2.9 | 3.7 | 3.2 | 4.2 | 4.5 | 5.1 | 2.9 | 1.177 | |
| M/C | 3.3421 | 3.2089 | 3.1194 | 2.3158 | 3.7143 | 3.0577 | 2.3641 | 1.7855 | |
| F | 0.6483 | 0.9206 | 0.6085 | 0.3826 | 0.8691 | 0.6832 | 1.8822 | 2.2345† | |

(to be continued)

INDIVIDUAL DATA 2-2-1 (continued)

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

Body weight (g)

Administration day

Animal No. 21

151 272
152 #
153 #
154 #
155 #
156 #
157 #
158 #
159 #
160 #
161 #
162 #

N 1

Mean 272.0

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 2-2-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) on pre-mating period | | | | | | Body weight gain (g) | |
|------------|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------|
| | 1 | 2 | 5 | 7 | 10 | 14 | 1-14 | % |
| 251 | 229 | 229 | 232 | 241 | 243 | 240 | 11 | 4.80 |
| 252 | 228 | 227 | 237 | 235 | 244 | 249 | 21 | 9.21 |
| 253 | 237 | 234 | 243 | 241 | 257 | 263 | 26 | 10.97 |
| 254 | 218 | 224 | 223 | 236 | 240 | 240 | 22 | 10.09 |
| 255 | 232 | 230 | 238 | 235 | 250 | 261 | 29 | 12.50 |
| 256 | 239 | 239 | 247 | 239 | 254 | 256 | 17 | 7.11 |
| 257 | 239 | 238 | 248 | 241 | 255 | 260 | 21 | 8.79 |
| 258 | 225 | 234 | 237 | 246 | 247 | 255 | 30 | 13.33 |
| 259 | 235 | 232 | 244 | 246 | 245 | 249 | 14 | 5.96 |
| 260 | 227 | 237 | 239 | 258 | 257 | 263 | 36 | 15.86 |
| 261 | 241 | 245 | 247 | 257 | 259 | 261 | 20 | 8.30 |
| 262 | 245 | 250 | 254 | 264 | 272 | 277 | 32 | 13.06 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Mean | 232.9 | 234.9 | 240.8 | 244.9 | 251.9 | 256.2 | 23.3 | 9.998 |
| S.D. | 7.8 | 7.5 | 8.3 | 9.7 | 8.9 | 10.5 | 7.5 | 3.285 |
| S.E. | 2.2 | 2.2 | 2.4 | 2.8 | 2.6 | 3.0 | 2.2 | 0.948 |
| t' | | | | | | | 0.8326 | |

(to be continued)

INDIVIDUAL DATA 2-2-2 (continued)

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMA : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | |
|------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| | Administration day 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 51 | Autopsy day |
| 251 ^a | 278 | 298 | 294 | 287 | 290 | 289 | 286 |
| 252 | # | # | # | # | # | # | # |
| 253 | # | # | # | # | # | # | # |
| 254 | # | # | # | # | # | # | # |
| 255 | # | # | # | # | # | # | # |
| 256 | # | # | # | # | # | # | # |
| 257 | # | # | # | # | # | # | # |
| 258 | # | # | # | # | # | # | # |
| 259 | # | # | # | # | # | # | # |
| 260 | # | # | # | # | # | # | # |
| 261 | # | # | # | # | # | # | # |
| 262 | # | # | # | # | # | # | # |
| N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 278.0 | 298.0 | 294.0 | 287.0 | 290.0 | 289.0 | 286.0 |

: Not applicable.

a : Not copulated

INDIVIDUAL DATA 2-2-3

STUDY NO. SR09201 **TITLE :** Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

INDIVIDUAL DATA 2-2-4

STUDY NO. SR09201 **TITLE :** Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

INDIVIDUAL DATA 2-3-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|--------|-------|
| | Gestation day | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 20 | 0-20 | % |
| 8 | 151 | 291 | 297 | 307 | 314 | 313 | 334 | 349 | 379 | 427 | 136 | 46.74 |
| | 152 | 248 | 254 | 265 | 272 | 281 | 291 | 319 | 348 | 401 | 153 | 61.69 |
| | 153 | 240 | 248 | 252 | 258 | 266 | 282 | 301 | 333 | 379 | 139 | 57.92 |
| | 154 | 240 | 253 | 261 | 272 | 280 | 295 | 326 | 355 | 404 | 164 | 68.33 |
| | 155 | 248 | 252 | 265 | 272 | 278 | 294 | 313 | 341 | 386 | 138 | 55.65 |
| | 156 | 260 | 271 | 283 | 290 | 296 | 314 | 338 | 372 | 415 | 155 | 59.62 |
| | 157 | 264 | 265 | 279 | 290 | 301 | 312 | 335 | 362 | 403 | 139 | 52.65 |
| | 158 | 252 | 257 | 271 | 285 | 294 | 316 | 339 | 370 | 414 | 162 | 64.29 |
| | 159 | 265 | 271 | 287 | 293 | 304 | 319 | 348 | 375 | 428 | 163 | 61.51 |
| | 160 | 258 | 259 | 270 | 279 | 288 | 301 | 322 | 354 | 394 | 136 | 52.71 |
| | 161 | 279 | 284 | 296 | 307 | 315 | 334 | 367 | 402 | 448 | 169 | 60.57 |
| | 162 | 298 | 306 | 314 | 325 | 332 | 357 | 384 | 425 | 482 | 184 | 61.74 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 261.9 | 268.1 | 279.2 | 288.1 | 295.7 | 312.4 | 336.8 | 368.0 | 415.1 | 153.2 | 58.618 | |
| S.D. | 18.9 | 18.7 | 19.0 | 19.5 | 18.6 | 21.6 | 23.2 | 25.8 | 28.5 | 15.7 | 5.876 | |
| S.E. | 5.4 | 5.4 | 5.5 | 5.6 | 5.4 | 6.2 | 6.7 | 7.5 | 8.2 | 4.5 | 1.696 | |
| M/C | 3.0851 | 4.6440 | 6.3382 | 4.0590 | 4.0157 | 3.5482 | 2.2868 | 3.0933 | 2.5344 | 0.7206 | 0.1677 | |
| F | 0.1262 | 0.1138 | 0.1214 | 0.0788 | 0.1403 | 0.0786 | 0.1087 | 0.2231 | 0.5284 | 1.1404 | 1.0960 | |

INDIVIDUAL DATA 2-3-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | Body weight gain (g) | |
|------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|--------|
| | Gestation day | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 20 | 0-20 |
| 251 ^a | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 252 | 253 | 262 | 271 | 276 | 283 | 299 | 316 | 347 | 398 | 145 | 57.31 |
| 253 | 271 | 276 | 278 | 293 | 302 | 313 | 343 | 367 | 427 | 156 | 57.56 |
| 254 | 245 | 251 | 266 | 273 | 283 | 290 | 307 | 347 | 389 | 144 | 58.78 |
| 255 | 263 | 269 | 277 | 283 | 291 | 304 | 333 | 370 | 420 | 157 | 59.70 |
| 256 | 257 | 266 | 282 | 293 | 303 | 325 | 356 | 388 | 443 | 186 | 72.37 |
| 257 | 262 | 271 | 279 | 292 | 295 | 315 | 345 | 382 | 429 | 167 | 63.74 |
| 258 | 270 | 275 | 283 | 292 | 308 | 324 | 349 | 377 | 421 | 151 | 55.93 |
| 259 | 267 | 267 | 282 | 294 | 299 | 321 | 344 | 372 | 421 | 154 | 57.68 |
| 260 | 271 | 276 | 290 | 299 | 310 | 323 | 342 | 373 | 424 | 153 | 56.46 |
| 261 | 272 | 279 | 289 | 296 | 306 | 320 | 352 | 388 | 445 | 173 | 63.60 |
| 262 | 291 | 289 | 298 | 312 | 323 | 337 | 354 | 389 | 444 | 153 | 52.58 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 265.6 | 271.0 | 281.4 | 291.2 | 300.3 | 315.5 | 340.1 | 372.7 | 423.7 | 158.1 | 59.610 |
| S.D. | 12.0 | 9.9 | 8.9 | 10.8 | 11.9 | 13.4 | 15.6 | 14.8 | 17.8 | 12.5 | 5.316 |
| S.E. | 3.6 | 3.0 | 2.7 | 3.2 | 3.6 | 4.0 | 4.7 | 4.5 | 5.4 | 3.8 | 1.603 |

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 2-3-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|--------|---------|
| | Gestation day | | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 20 | 26 | 0-20 |
| ♀ | 351 | 225 | 232 | 244 | 254 | 261 | 275 | 295 | 317 | 361 | # | 136 | 60.44 |
| | 352 | 256 | 261 | 277 | 288 | 294 | 308 | 330 | 356 | 395 | # | 139 | 54.30 |
| | 353 | 259 | 267 | 278 | 288 | 296 | 314 | 334 | 362 | 408 | # | 149 | 57.53 |
| | 354 | 249 | 256 | 268 | 276 | 281 | 301 | 319 | 351 | 390 | # | 141 | 56.63 |
| | 355 ^a | (261) | (267) | (277) | (286) | (298) | (312) | (332) | (321) | (305) | (314) | (44) | (16.86) |
| | 356 | 264 | 262 | 275 | 285 | 293 | 308 | 332 | 358 | 408 | # | 144 | 54.55 |
| | 357 | 260 | 266 | 273 | 284 | 290 | 306 | 324 | 357 | 406 | # | 146 | 56.15 |
| | 358 | 267 | 275 | 285 | 292 | 303 | 321 | 346 | 380 | 434 | # | 167 | 62.55 |
| | 359 | 276 | 285 | 296 | 311 | 323 | 342 | 372 | 401 | 454 | # | 178 | 64.49 |
| | 360 | 279 | 284 | 290 | 302 | 310 | 325 | 338 | 369 | 406 | # | 127 | 45.52 |
| | 361 | 259 | 268 | 279 | 286 | 291 | 306 | 338 | 373 | 425 | # | 166 | 64.09 |
| | 362 | 300 | 306 | 325 | 332 | 350 | 369 | 386 | 403 | 455 | # | 155 | 51.67 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | |
| N | | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | | 263.1 | 269.3 | 280.9 | 290.7 | 299.3 | 315.9 | 337.6 | 366.1 | 412.9 | 149.8 | 57.084 | |
| S.D. | | 18.8 | 18.8 | 19.8 | 19.8 | 23.0 | 24.1 | 24.6 | 23.9 | 27.8 | 15.3 | 5.688 | |
| S.E. | | 5.7 | 5.7 | 6.0 | 6.0 | 6.9 | 7.3 | 7.4 | 7.2 | 8.4 | 4.6 | 1.715 | |

: Not applicable.

a : Non-pregnant (Values in parentheses are excluded from calculation).

INDIVIDUAL DATA 2-3-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | Body weight gain (g) | | |
|------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|--------|--------|
| | Gestation day | | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 20 | 26 | 0-20 |
| 18 | 451 | 240 | 247 | 257 | 263 | 270 | 280 | 301 | 323 | 363 | # | 123 | 51.25 |
| | 452 | 260 | 262 | 275 | 279 | 291 | 304 | 326 | 359 | 421 | # | 161 | 61.92 |
| | 453 ^a | (252) | (240) | (253) | (242) | (251) | (249) | (254) | (254) | (262) | (269) | (10) | (3.97) |
| | 454 | 247 | 250 | 264 | 269 | 279 | 290 | 310 | 349 | 402 | # | 155 | 62.75 |
| | 455 | 264 | 271 | 280 | 284 | 290 | 308 | 328 | 366 | 402 | # | 138 | 52.27 |
| | 456 | 268 | 274 | 286 | 291 | 300 | 318 | 339 | 367 | 414 | # | 146 | 54.48 |
| | 457 | 272 | 279 | 288 | 295 | 307 | 322 | 349 | 378 | 427 | # | 155 | 56.99 |
| | 458 | 256 | 263 | 272 | 280 | 287 | 308 | 324 | 349 | 395 | # | 139 | 54.30 |
| | 459 | 278 | 286 | 298 | 307 | 315 | 333 | 352 | 389 | 433 | # | 155 | 55.76 |
| | 460 | 269 | 282 | 290 | 298 | 304 | 321 | 343 | 368 | 415 | # | 146 | 54.28 |
| | 461 | 284 | 284 | 303 | 310 | 317 | 332 | 349 | 367 | 405 | # | 121 | 42.61 |
| | 462 | 276 | 289 | 303 | 307 | 323 | 335 | 365 | 410 | 452 | # | 176 | 63.77 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | |
| N | | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | | 264.9 | 271.5 | 283.3 | 289.4 | 298.5 | 313.7 | 335.1 | 365.9 | 411.7 | 146.8 | 55.489 | |
| S.D. | | 13.3 | 14.4 | 15.3 | 15.8 | 16.7 | 17.8 | 19.2 | 22.6 | 23.0 | 16.2 | 6.026 | |
| S.E. | | 4.0 | 4.3 | 4.6 | 4.8 | 5.0 | 5.4 | 5.8 | 6.8 | 6.9 | 4.9 | 1.817 | |

: Not applicable.

a : Non-pregnant (Values in parentheses are excluded from calculation).

INDIVIDUAL DATA 2-4-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | Body weight gain (g) | |
|------------|-----------------|--------|--------|----------------------|---------|
| | Lactation day | 0 | 1 | 4 | 0-4 |
| 151 | 298 | 300 | 329 | 31 | 10.40 |
| 152 | 300 | 301 | 314 | 14 | 4.67 |
| 153 | 274 | 282 | 306 | 32 | 11.68 |
| 154 | 302 | 298 | 296 | -6 | -1.99 |
| 155 | 303 | 305 | 326 | 23 | 7.59 |
| 156 | 294 | 288 | 298 | 4 | 1.36 |
| 157 | 326 | 298 | 313 | -13 | -3.99 |
| 158 | 310 | 307 | 315 | 5 | 1.61 |
| 159 | 342 | 333 | 329 | -13 | -3.80 |
| 160 | 289 | 293 | 325 | 36 | 12.46 |
| 161 | 346 | 349 | 369 | 23 | 6.65 |
| 162 | 386 | 373 | 368 | -18 | -4.66 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Mean | 314.2 | 310.6 | 324.0 | 9.8 | 3.498 |
| S.D. | 30.9 | 27.1 | 23.6 | 19.3 | 6.304 |
| S.E. | 8.9 | 7.8 | 6.8 | 5.6 | 1.820 |
| M/C | 5.6595 | 6.1044 | 2.1104 | 9.5181* | 9.1145* |
| F | 0.3112 | 0.1268 | 0.2676 | | |
| H | | | | 3.3495 | 3.8088 |

INDIVIDUAL DATA 2-4-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | Body weight gain (g) | |
|------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|
| | Lactation day | 0 | 1 | 4 | 0-4 |
| 251 ^a | # | # | # | # | # |
| 252 | 306 | 302 | 320 | 14 | 4.58 |
| 253 | 313 | 318 | 338 | 25 | 7.99 |
| 254 | 282 | 293 | 317 | 35 | 12.41 |
| 255 | 294 | 307 | 316 | 22 | 7.48 |
| 256 | 335 | 339 | 365 | 30 | 8.96 |
| 257 | 328 | 321 | 332 | 4 | 1.22 |
| 258 | 303 | 307 | 312 | 9 | 2.97 |
| 259 | 323 | 325 | 323 | 0 | 0.00 |
| 260 | 297 | 309 | 321 | 24 | 8.08 |
| 261 | 307 | 310 | 329 | 22 | 7.17 |
| 262 | 316 | 325 | 343 | 27 | 8.54 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 309.5 | 314.2 | 328.7 | 19.3 | 6.309 |
| S.D. | 15.6 | 12.9 | 15.4 | 11.1 | 3.703 |
| S.E. | 4.7 | 3.9 | 4.6 | 3.3 | 1.117 |

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 2-4-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | Body weight gain (g) | |
|------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|
| | Lactation day | 0 | 1 | 4 | 0-4 |
| 351 | 281 | 275 | 294 | 13 | 4.63 |
| 352 | 312 | 318 | 334 | 22 | 7.05 |
| 353 | 317 | 302 | 317 | 0 | 0.00 |
| 354 | 313 | 313 | 327 | 14 | 4.47 |
| 355 ^a | # | # | # | # | # |
| 356 | 318 | 315 | 337 | 19 | 5.97 |
| 357 | 287 | 283 | 300 | 13 | 4.53 |
| 358 | 307 | 294 | 331 | 24 | 7.82 |
| 359 | 358 | 355 | 366 | 8 | 2.23 |
| 360 | 346 | 343 | 352 | 6 | 1.73 |
| 361 | 313 | 314 | 321 | 8 | 2.56 |
| 362 | 355 | 362 | 366 | 11 | 3.10 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 318.8 | 315.8 | 331.4 | 12.5 | 4.008 |
| S.D. | 25.1 | 28.0 | 23.6 | 7.1 | 2.363 |
| S.E. | 7.6 | 8.4 | 7.1 | 2.2 | 0.713 |

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 2-4-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Body weight (g) | | | Body weight gain (g) | |
|------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|
| | Lactation day | 0 | 1 | 4 | 0-4 |
| 451 | 281 | 274 | 285 | 4 | 1.42 |
| 452 | 305 | 305 | 323 | 18 | 5.90 |
| 453 ^a | # | # | # | # | # |
| 454 | 292 | 303 | 323 | 31 | 10.62 |
| 455 | 326 | 318 | 333 | 7 | 2.15 |
| 456 | 324 | 326 | 323 | -1 | -0.31 |
| 457 | 325 | 328 | 347 | 22 | 6.77 |
| 458 | 308 | 308 | 313 | 5 | 1.62 |
| 459 | 334 | 344 | 357 | 23 | 6.89 |
| 460 | 320 | 296 | 298 | -22 | -6.88 |
| 461 | 320 | 321 | 333 | 13 | 4.06 |
| 462 | 341 | 349 | 347 | 6 | 1.76 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 316.0 | 315.6 | 325.6 | 9.6 | 3.091 |
| S.D. | 17.9 | 21.6 | 21.4 | 14.3 | 4.605 |
| S.E. | 5.4 | 6.5 | 6.5 | 4.3 | 1.389 |

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 3-1-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | |
|------------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Administration day | | | | | | | | |
| | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 21~28 | 28~35 | 35~42 |
| 101 | 24.0 | 23.0 | 20.7 | 20.0 | 20.7 | 20.5 | a | 21.0 | 19.7 |
| | 28.0 | 22.0 | 24.7 | 24.5 | 23.7 | 23.3 | 24.9 | 25.0 | 23.9 |
| | 28.0 | 20.0 | 24.0 | 24.5 | 23.3 | 24.8 | 23.4 | 23.3 | 23.0 |
| | 26.0 | 19.0 | 24.3 | 24.5 | 23.7 | 22.5 | 23.1 | 23.0 | 20.3 |
| | 28.0 | 17.0 | 25.0 | 23.0 | 25.0 | 24.8 | 22.6 | 23.9 | 21.9 |
| | 27.0 | 20.0 | 24.3 | 22.5 | 22.3 | 22.3 | 23.4 | 22.9 | 20.3 |
| | 31.0 | 23.0 | 27.0 | 25.5 | 25.0 | 26.0 | 27.4 | 26.9 | 22.7 |
| | 30.0 | 19.0 | 24.0 | 23.5 | 25.0 | 23.3 | 23.1 | 22.0 | 21.3 |
| | 30.0 | 24.0 | 25.3 | 23.0 | 25.3 | 23.0 | 23.6 | 24.6 | 23.7 |
| | 28.0 | 22.0 | 24.7 | 22.5 | 21.7 | 21.5 | 21.4 | 22.0 | 19.7 |
| | 30.0 | 21.0 | 24.3 | 23.0 | 22.3 | 21.3 | 23.4 | 25.1 | 24.0 |
| | 29.0 | 27.0 | 28.3 | 26.5 | 27.7 | 28.0 | 29.4 | 29.7 | 26.6 |
| <hr/> | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| Mean | 28.25 | 21.42 | 24.72 | 23.58 | 23.81 | 23.44 | 24.15 | 24.12 | 22.26 |
| S.D. | 1.96 | 2.68 | 1.81 | 1.68 | 1.92 | 2.14 | 2.30 | 2.39 | 2.12 |
| S.E. | 0.57 | 0.77 | 0.52 | 0.48 | 0.55 | 0.62 | 0.69 | 0.69 | 0.61 |
| M/C | 7.8218* | 1.4020 | 1.6953 | 0.4812 | 4.1989 | 0.8075 | 6.9038 | 3.5949 | 6.7611 |
| F | | 1.5514 | 0.1262 | 0.4782 | 0.3483 | 0.0665 | 0.7307 | 0.6923 | 1.7553 |
| H | 2.8462 | | | | | | | | |

a : No data because of the course of mating.

INDIVIDUAL DATA 3-1-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Administration day | | | | | | | | |
| | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 21~28 | 28~35 | 35~42 |
| 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 | 26.0 | 21.0 | 24.7 | 22.0 | 23.0 | 21.5 | a | 23.0 | 23.3 |
| | 26.0 | 22.0 | 22.7 | 20.5 | 22.0 | 20.0 | 23.0 | 22.4 | 21.4 |
| | 32.0 | 26.0 | 26.7 | 26.0 | 25.3 | 25.0 | 25.3 | 25.9 | 22.9 |
| | 28.0 | 21.0 | 22.0 | 22.5 | 22.0 | 22.8 | 24.6 | 24.3 | 23.7 |
| | 27.0 | 21.0 | 23.7 | 22.0 | 25.3 | 24.0 | 24.7 | 24.3 | 24.7 |
| | 30.0 | 24.0 | 25.3 | 24.5 | 25.0 | 25.0 | 25.7 | 25.6 | 26.1 |
| | 29.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 24.7 | 23.5 | 23.0 | 23.7 | 22.4 |
| | 28.0 | 22.0 | 25.7 | 25.5 | 25.0 | 24.8 | 26.3 | 26.3 | 24.9 |
| | 27.0 | 20.0 | 25.0 | 23.5 | 23.7 | 23.5 | 23.4 | 23.6 | 21.7 |
| | 30.0 | 26.0 | 26.3 | 25.5 | 25.7 | 24.0 | 25.7 | 26.0 | 22.0 |
| | 33.0 | 27.0 | 28.3 | 26.5 | 27.3 | 27.3 | 27.6 | 27.4 | 25.3 |
| | 31.0 | 24.0 | 26.7 | 25.5 | 25.0 | 24.3 | 25.0 | 26.6 | 25.4 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| Mean | 28.92 | 23.25 | 25.18 | 24.08 | 24.50 | 23.81 | 24.94 | 24.93 | 23.65 |
| S.D. | 2.31 | 2.38 | 1.77 | 1.93 | 1.56 | 1.84 | 1.42 | 1.58 | 1.60 |
| S.E. | 0.67 | 0.69 | 0.51 | 0.56 | 0.45 | 0.53 | 0.43 | 0.46 | 0.46 |

a : No data because of the course of mating.

INDIVIDUAL DATA 3-1-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Administration day | | | | | | | | | |
| | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 21~28 | 28~35 | 35~42 | |
| | 301 | 26.0 | 18.0 | 23.0 | 21.5 | 21.0 | 21.8 | 20.3 | 20.4 | 16.9 |
| | 302 | 26.0 | 22.0 | 22.7 | 22.0 | 21.7 | 22.3 | 23.3 | 23.0 | 20.6 |
| | 303 | 26.0 | 22.0 | 23.3 | 23.0 | 21.3 | 21.5 | 22.4 | 22.0 | 21.6 |
| | 304 | 30.0 | 20.0 | 23.0 | 22.5 | 22.3 | 22.8 | 26.0 | 26.1 | 25.9 |
| | 305 | 30.0 | 22.0 | 23.0 | 23.0 | 21.3 | 21.3 | 19.9 | 22.4 | 19.3 |
| | 306 | 27.0 | 27.0 | 25.7 | 25.0 | 27.0 | 26.3 | 28.4 | 27.9 | 27.3 |
| | 307 | 32.0 | 23.0 | 24.7 | 23.5 | 23.0 | 22.3 | 21.7 | 22.9 | 23.3 |
| | 308 | 31.0 | 24.0 | 26.0 | 23.0 | 24.0 | 24.5 | 26.3 | 26.6 | 26.6 |
| | 309 | 30.0 | 24.0 | 24.3 | 24.5 | 22.3 | 20.8 | 19.3 | 20.6 | 20.0 |
| | 310 | 37.0 | 30.0 | 29.7 | 27.5 | 29.0 | 27.3 | 26.4 | 28.7 | 26.0 |
| | 311 | 33.0 | 25.0 | 27.7 | 24.0 | 24.3 | 24.8 | 25.1 | 23.6 | 22.0 |
| | 312 | 32.0 | 27.0 | 27.3 | 26.0 | 26.3 | 26.5 | 25.7 | 26.6 | 26.6 |
| <hr/> | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 30.00 | 23.67 | 25.03 | 23.79 | 23.63 | 23.52 | 23.73 | 24.23 | 23.01 | |
| S.D. | 3.36 | 3.28 | 2.27 | 1.72 | 2.58 | 2.26 | 2.99 | 2.83 | 3.44 | |
| S.E. | 0.97 | 0.95 | 0.66 | 0.50 | 0.75 | 0.65 | 0.86 | 0.82 | 0.99 | |

INDIVIDUAL DATA 3-1-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | | |
|-------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | Administration day | | | | | | | | | |
| | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 21~28 | 28~35 | 35~42 | |
| I 68 | 401 | 29.0 | 20.0 | 25.3 | 26.0 | 27.3 | 26.5 | 25.0 | 24.1 | 23.0 |
| | 402 | 30.0 | 22.0 | 25.7 | 23.5 | 25.3 | 22.5 | 23.9 | 24.0 | 24.6 |
| | 403 | 30.0 | 22.0 | 26.0 | 26.5 | 27.0 | 26.3 | 28.3 | 30.3 | 29.3 |
| | 404 | 26.0 | 23.0 | 21.3 | 22.5 | 19.3 | 21.0 | 23.1 | 23.9 | 21.9 |
| | 405 | 29.0 | 25.0 | 25.3 | 25.0 | 25.3 | 22.5 | 24.7 | 24.6 | 21.7 |
| | 406 | 29.0 | 25.0 | 24.3 | 23.0 | 23.7 | 21.0 | 23.3 | 24.3 | 23.1 |
| | 407 | 29.0 | 21.0 | 24.3 | 23.0 | 23.7 | 22.5 | 24.4 | 24.3 | 25.0 |
| | 408 | 31.0 | 18.0 | 24.7 | 23.5 | 22.0 | 24.5 | 24.9 | 24.9 | 23.9 |
| | 409 | 30.0 | 23.0 | 23.7 | 22.5 | 19.7 | 21.0 | 22.6 | 23.0 | 23.4 |
| | 410 | 29.0 | 24.0 | 27.0 | 24.5 | 23.0 | 22.5 | 23.9 | 26.1 | 24.7 |
| | 411 | 32.0 | 26.0 | 27.0 | 26.0 | 27.3 | 25.8 | 26.0 | 25.1 | 25.6 |
| | 412 | 29.0 | 26.0 | 25.3 | 26.5 | 26.0 | 27.8 | 26.7 | 28.4 | 27.1 |
| <hr/> | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 29.42 | 22.92 | 24.99 | 24.38 | 24.13 | 23.66 | 24.73 | 25.25 | 24.44 | |
| S.D. | 1.44 | 2.47 | 1.54 | 1.57 | 2.76 | 2.41 | 1.63 | 2.10 | 2.17 | |
| S.E. | 0.42 | 0.71 | 0.45 | 0.45 | 0.80 | 0.70 | 0.47 | 0.60 | 0.63 | |

INDIVIDUAL DATA 3-2-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

Food consumption (g/rat/day) on pre-mating period

Administaration day

| Animal No. | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 |
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|

| | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|
| 151 | 19.0 | 11.0 | 16.3 | 12.0 | 14.3 | 15.3 |
| 152 | 21.0 | 15.0 | 15.7 | 13.5 | 16.7 | 15.8 |
| 153 | 13.0 | 14.0 | 14.0 | 14.5 | 12.7 | 13.3 |
| 154 | 14.0 | 15.0 | 15.0 | 14.5 | 13.7 | 14.5 |
| 155 | 15.0 | 14.0 | 15.0 | 14.5 | 13.3 | 13.5 |
| 156 | 20.0 | 16.0 | 14.7 | 13.5 | 16.3 | 15.0 |
| 157 | 18.0 | 10.0 | 16.3 | 13.5 | 13.7 | 14.0 |
| 158 | 14.0 | 15.0 | 14.7 | 16.5 | 14.3 | 16.3 |
| 159 | 18.0 | 12.0 | 16.3 | 13.0 | 14.3 | 14.8 |
| 160 | 11.0 | 14.0 | 12.7 | 14.5 | 12.7 | 14.0 |
| 161 | 15.0 | 18.0 | 16.7 | 18.5 | 16.0 | 17.8 |
| 162 | 16.0 | 19.0 | 17.7 | 19.5 | 18.3 | 19.5 |

| | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|---|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mean | 16.17 | 14.42 | 15.43 | 14.83 | 14.69 | 15.32 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|

| | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|
| S.D. | 3.04 | 2.61 | 1.35 | 2.24 | 1.75 | 1.83 |
|------|------|------|------|------|------|------|

| | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|
| S.E. | 0.88 | 0.75 | 0.39 | 0.65 | 0.50 | 0.53 |
|------|------|------|------|------|------|------|

| | | | | | | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| M/C | 0.6693 | 1.2088 | 4.6143 | 4.0019 | 0.8067 | 6.2309 |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|

| | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| F | 0.5225 | 0.6098 | 0.5455 | 0.6911 | 0.7151 | 0.5171 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|

INDIVIDUAL DATA 3-2-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

Food consumption (g/rat/day) on pre-mating period

Administaration day

| Animal No. | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 |
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|

| | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|
| 251 | 20.0 | 16.0 | 15.3 | 17.0 | 14.7 | 15.3 |
| 252 | 18.0 | 18.0 | 17.3 | 16.0 | 15.3 | 14.8 |
| 253 | 17.0 | 12.0 | 16.7 | 13.0 | 15.7 | 15.5 |
| 254 | 11.0 | 14.0 | 14.7 | 16.5 | 13.0 | 14.0 |
| 255 | 19.0 | 15.0 | 16.0 | 14.0 | 18.0 | 16.8 |
| 256 | 18.0 | 16.0 | 15.3 | 13.5 | 16.3 | 14.3 |
| 257 | 18.0 | 14.0 | 16.7 | 14.5 | 17.3 | 16.3 |
| 258 | 11.0 | 14.0 | 14.7 | 14.5 | 14.3 | 15.0 |
| 259 | 18.0 | 10.0 | 17.0 | 14.0 | 14.7 | 14.8 |
| 260 | 13.0 | 14.0 | 15.3 | 16.5 | 14.7 | 15.5 |
| 261 | 15.0 | 15.0 | 16.0 | 16.5 | 14.7 | 14.5 |
| 262 | 13.0 | 15.0 | 15.0 | 15.5 | 15.3 | 16.0 |

| | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|---|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mean | 15.92 | 14.42 | 15.83 | 15.13 | 15.33 | 15.23 |
| S.D. | 3.18 | 2.02 | 0.91 | 1.37 | 1.35 | 0.84 |
| S.E. | 0.92 | 0.58 | 0.26 | 0.39 | 0.39 | 0.24 |

(to be continued)

INDIVIDUAL DATA 3-2-2 (continued)

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | |
|------------------|------------------------------|-------|-------|-------|
| | 28~35 | 35~42 | 42~49 | 49~51 |
| 251 ^a | 15.7 | 12.1 | 13.0 | 13.5 |
| 252 | # | # | # | # |
| 253 | # | # | # | # |
| 254 | # | # | # | # |
| 255 | # | # | # | # |
| 256 | # | # | # | # |
| 257 | # | # | # | # |
| 258 | # | # | # | # |
| 259 | # | # | # | # |
| 260 | # | # | # | # |
| 261 | # | # | # | # |
| 262 | # | # | # | # |

| | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|
| N | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 15.70 | 12.10 | 13.00 | 13.50 |

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 3-2-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

Food consumption (g/rat/day) on pre-mating period

Administaration day

| Animal No. | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 |
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|

| | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|
| 351 | 11.0 | 16.0 | 13.7 | 15.0 | 14.7 | 15.3 |
| 352 | 20.0 | 15.0 | 15.3 | 14.5 | 17.7 | 15.5 |
| 353 | 17.0 | 16.0 | 14.3 | 15.0 | 13.0 | 13.8 |
| 354 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 13.7 | 14.0 |
| 355 | 12.0 | 15.0 | 14.7 | 16.0 | 14.7 | 15.8 |
| 356 | 13.0 | 14.0 | 15.3 | 16.0 | 14.7 | 15.8 |
| 357 | 17.0 | 9.0 | 16.7 | 14.0 | 14.3 | 15.3 |
| 358 | 11.0 | 15.0 | 14.7 | 16.0 | 13.7 | 14.5 |
| 359 | 10.0 | 14.0 | 15.0 | 15.0 | 14.7 | 15.5 |
| 360 | 13.0 | 17.0 | 17.7 | 19.5 | 17.7 | 19.0 |
| 361 | 17.0 | 12.0 | 15.0 | 13.0 | 16.3 | 15.3 |
| 362 | 21.0 | 11.0 | 19.0 | 16.5 | 17.3 | 18.5 |

| | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|---|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mean | 14.67 | 14.00 | 15.45 | 15.38 | 15.21 | 15.69 |
| S.D. | 3.65 | 2.30 | 1.58 | 1.65 | 1.63 | 1.57 |
| S.E. | 1.05 | 0.66 | 0.45 | 0.48 | 0.47 | 0.45 |

INDIVIDUAL DATA 3-2-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

Food consumption (g/rat/day) on pre-mating period

Administaration day

| Animal No. | -1~1 | 1~2 | 2~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 |
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|
|------------|------|-----|-----|-----|------|-------|

| | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|
| 451 | 17.0 | 15.0 | 13.0 | 14.0 | 13.3 | 13.5 |
| 452 | 17.0 | 11.0 | 15.7 | 12.5 | 14.7 | 16.0 |
| 453 | 17.0 | 14.0 | 13.3 | 15.5 | 14.0 | 15.8 |
| 454 | 11.0 | 12.0 | 13.0 | a | 12.7 | 13.3 |
| 455 | 14.0 | 15.0 | 14.3 | 15.5 | 15.3 | 17.0 |
| 456 | 12.0 | 13.0 | 13.0 | 13.5 | 14.0 | 15.8 |
| 457 | 17.0 | 8.0 | 16.0 | 13.5 | 13.0 | 14.8 |
| 458 | 18.0 | 16.0 | 14.7 | 16.0 | 15.0 | 16.5 |
| 459 | 21.0 | 11.0 | 18.0 | 14.0 | 16.0 | 15.8 |
| 460 | 18.0 | 11.0 | 16.3 | 13.0 | 13.3 | 15.3 |
| 461 | 15.0 | 15.0 | 17.0 | 14.5 | 17.7 | 18.5 |
| 462 | 13.0 | 18.0 | 16.7 | 16.5 | 15.7 | 18.5 |

| | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| N | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| Mean | 15.83 | 13.25 | 15.08 | 14.41 | 14.56 | 15.90 |
| S.D. | 2.89 | 2.77 | 1.77 | 1.30 | 1.47 | 1.63 |
| S.E. | 0.83 | 0.80 | 0.51 | 0.39 | 0.42 | 0.47 |

a : No data due to mis measurement on Day 5-7 of administration.

INDIVIDUAL DATA 3-3-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | |
|------------|------------------------------|--------|---------|--------|--------|-----------|--------|---------|-------|
| | Gestation day | 0~1 | 1~3 | 3~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 14~17 | 17~20 |
| ♀ | 151 | 19.0 | 22.0 | 22.0 | 21.5 | 22.0 | 6.3 | 19.7 | 17.0 |
| | 152 | 16.0 | 20.0 | 20.0 | 21.0 | 21.0 | 21.3 | 20.0 | 20.3 |
| | 153 | 13.0 | 15.5 | 15.0 | 17.0 | 18.3 | 18.8 | 18.3 | 17.7 |
| | 154 | 16.0 | 18.0 | 19.5 | 19.5 | 20.7 | 21.5 | 20.3 | 18.0 |
| | 155 | 9.0 | 16.0 | 16.0 | 17.0 | 17.0 | 18.0 | 18.7 | 18.3 |
| | 156 | 17.0 | 20.0 | 20.5 | 21.0 | 20.7 | 20.5 | 20.0 | 17.3 |
| | 157 | 12.0 | 19.5 | 21.0 | 22.5 | 21.7 | 21.8 | 21.7 | 17.3 |
| | 158 | 14.0 | 18.0 | 22.5 | 22.5 | 23.7 | 22.8 | 21.0 | 18.7 |
| | 159 | 19.0 | 19.5 | 22.0 | 24.0 | 24.0 | 24.5 | 24.3 | 21.3 |
| | 160 | 14.0 | 17.5 | 18.5 | 21.5 | 21.0 | 20.0 | 20.0 | 18.0 |
| | 161 | 15.0 | 21.0 | 23.0 | 25.5 | 25.7 | 26.8 | 25.0 | 21.7 |
| | 162 | 17.0 | 20.5 | 21.5 | 22.0 | 26.0 | 26.8 | 25.3 | 23.3 |
| <hr/> | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | 15.08 | 18.96 | 20.13 | 21.25 | 21.82 | 20.76 | 21.19 | 19.08 | |
| S.D. | 2.91 | 1.98 | 2.52 | 2.50 | 2.70 | 5.34 | 2.40 | 2.06 | |
| S.E. | 0.84 | 0.57 | 0.73 | 0.72 | 0.78 | 1.54 | 0.69 | 0.60 | |
| M/C | 4.3894 | 0.8159 | 8.0414* | 6.2333 | 1.4080 | 17.3378** | 3.3483 | 8.3252* | |
| F | 0.0361 | 0.6235 | | 0.5635 | 0.4391 | | 0.6998 | | |
| H | | 2.5837 | | | 0.4909 | | 2.3143 | | |

INDIVIDUAL DATA 3-3-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | |
|------------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Gestation day | 0~1 | 1~3 | 3~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 14~17 |
| 251 ^a | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 252 | 16.0 | 16.5 | 16.5 | 19.0 | 19.0 | 18.5 | 19.7 | 19.0 |
| 253 | 15.0 | 14.5 | 18.5 | 19.5 | 19.0 | 20.5 | 19.7 | 20.0 |
| 254 | 13.0 | 16.0 | 18.0 | 18.0 | 17.7 | 19.0 | 21.0 | 18.7 |
| 255 | 18.0 | 21.0 | 20.0 | 22.0 | 21.0 | 22.8 | 22.7 | 19.0 |
| 256 | 16.0 | 20.0 | 20.5 | 22.0 | 24.7 | 25.0 | 24.7 | 23.3 |
| 257 | 13.0 | 19.0 | 20.0 | 18.5 | 20.3 | 21.5 | 22.7 | 20.0 |
| 258 | 16.0 | 17.5 | 19.5 | 22.0 | 21.3 | 21.3 | 20.3 | 19.7 |
| 259 | 14.0 | 20.5 | 21.0 | 21.0 | 23.7 | 22.8 | 22.7 | 19.0 |
| 260 | 15.0 | 18.0 | 20.0 | 21.5 | 20.7 | 20.3 | 19.0 | 18.0 |
| 261 | 15.0 | 17.5 | 20.0 | 20.5 | 20.7 | 21.8 | 21.7 | 22.0 |
| 262 | 14.0 | 16.5 | 21.0 | 20.0 | 20.7 | 21.8 | 21.0 | 19.7 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 15.00 | 17.91 | 19.55 | 20.36 | 20.80 | 21.39 | 21.38 | 19.85 |
| S.D. | 1.48 | 2.03 | 1.37 | 1.47 | 2.01 | 1.83 | 1.71 | 1.53 |
| S.E. | 0.45 | 0.61 | 0.41 | 0.44 | 0.61 | 0.55 | 0.51 | 0.46 |

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 3-3-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | | |
|------------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Gestation day | | | | | | | | |
| | 0~1 | 1~3 | 3~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 14~17 | 17~20 | |
| 69 | 351 | 15.0 | 18.5 | 21.0 | 20.5 | 20.0 | 21.3 | 17.3 | 18.0 |
| | 352 | 13.0 | 19.0 | 18.5 | 19.5 | 20.3 | 19.5 | 19.3 | 18.0 |
| | 353 | 15.0 | 19.0 | 19.5 | 21.0 | 20.0 | 20.5 | 20.0 | 19.0 |
| | 354 | 13.0 | 17.0 | 18.5 | 18.5 | 19.3 | 20.3 | 22.0 | 20.0 |
| | 355 ^a | (15.0) | (17.5) | (20.5) | (20.5) | (21.0) | (22.5) | (16.0) | (12.3) |
| | 356 | 13.0 | 16.0 | 17.0 | 19.0 | 18.7 | 20.5 | 18.3 | 18.3 |
| | 357 | 14.0 | 18.0 | 17.0 | 19.0 | 19.0 | 18.5 | 20.7 | 19.0 |
| | 358 | 17.0 | 18.0 | 20.0 | 19.5 | 20.7 | 21.3 | 21.3 | 20.3 |
| | 359 | 16.0 | 20.5 | 24.0 | 24.5 | 25.0 | 26.5 | 22.3 | 20.3 |
| | 360 | 16.0 | 19.5 | 21.5 | 23.0 | 22.3 | 22.3 | 20.7 | 19.0 |
| | 361 | 12.0 | 17.5 | 18.5 | 18.5 | 18.3 | 21.0 | 21.0 | 19.3 |
| | 362 | 19.0 | 25.0 | 25.5 | 28.5 | 27.3 | 24.3 | 21.0 | 19.0 |
| <hr/> | | | | | | | | | |
| N | | | | | | | | | |
| Mean | | | | | | | | | |
| S.D. | | | | | | | | | |
| S.E. | | | | | | | | | |

a : Non-pregnant (Values in parentheses are excluded from calculation).

INDIVIDUAL DATA 3-3-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | | | | | | | |
|------------------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Gestation day | 0~1 | 1~3 | 3~5 | 5~7 | 7~10 | 10~14 | 14~17 |
| 451 | 15.0 | 17.0 | 17.5 | 19.5 | 17.7 | 17.5 | 16.7 | 15.0 |
| 452 | 14.0 | 18.0 | 19.0 | 20.5 | 21.0 | 21.3 | 22.7 | 22.0 |
| 453 ^a | (9.0) | (14.5) | (11.0) | (17.0) | (13.3) | (14.5) | (15.0) | (13.0) |
| 454 | 14.0 | 18.0 | 17.5 | 18.5 | 17.3 | 19.0 | 20.3 | 20.3 |
| 455 | 16.0 | 17.5 | 19.0 | 19.0 | 18.7 | 19.8 | 21.0 | 17.7 |
| 456 | 15.0 | 16.5 | 17.0 | 18.0 | 19.7 | 20.5 | 20.3 | 19.0 |
| 457 | 15.0 | 18.0 | 19.0 | 22.0 | 20.7 | 22.8 | 23.0 | 20.7 |
| 458 | 15.0 | 18.5 | 19.0 | 20.0 | 22.0 | 21.5 | 22.7 | 19.3 |
| 459 | 17.0 | 20.0 | 20.5 | 19.5 | 22.0 | 21.0 | 23.7 | 21.0 |
| 460 | 18.0 | 18.0 | 20.0 | 19.5 | 23.7 | 22.5 | 22.0 | 19.3 |
| 461 | 10.0 | 21.5 | 20.5 | 21.0 | 22.3 | 20.0 | 18.7 | 17.0 |
| 462 | 17.0 | 22.0 | 21.0 | 24.5 | 24.0 | 25.0 | 25.7 | 20.7 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Mean | 15.09 | 18.64 | 19.09 | 20.18 | 20.83 | 20.99 | 21.53 | 19.27 |
| S.D. | 2.12 | 1.78 | 1.34 | 1.82 | 2.26 | 2.02 | 2.49 | 2.04 |
| S.E. | 0.64 | 0.54 | 0.40 | 0.55 | 0.68 | 0.61 | 0.75 | 0.61 |

a : Non-pregnant (Values in parentheses are excluded from calculation).

INDIVIDUAL DATA 3-4-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | |
|------------|---------------------------------|-----|
| | Lactation day 0~1 | 1~4 |

| | | |
|-----|------|------|
| 151 | 13.0 | 33.3 |
| 152 | 16.0 | 12.3 |
| 153 | 17.0 | 35.3 |
| 154 | 17.0 | 27.3 |
| 155 | 18.0 | 33.7 |
| 156 | 12.0 | 28.3 |
| 157 | 5.0 | 30.0 |
| 158 | 12.0 | 30.7 |
| 159 | 9.0 | 25.0 |
| 160 | 21.0 | 33.3 |
| 161 | 18.0 | 32.7 |
| 162 | 12.0 | 21.0 |

| | | |
|------|---------|-----------|
| N | 12 | 12 |
| Mean | 14.17 | 28.58 |
| S.D. | 4.49 | 6.58 |
| S.E. | 1.30 | 1.90 |
| M/C | 6.7369 | 8.2773* |
| F | 2.9569* | |
| H | | 11.5612** |

INDIVIDUAL DATA 3-4-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | |
|------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Lactation day 0~1 | Lactation day 1~4 |
| 251 ^a | # | # |
| 252 | 16.0 | 32.3 |
| 253 | 18.0 | 35.7 |
| 254 | 21.0 | 34.0 |
| 255 | 21.0 | 35.7 |
| 256 | 21.0 | 35.3 |
| 257 | 13.0 | 33.3 |
| 258 | 16.0 | 36.3 |
| 259 | 18.0 | 26.7 |
| 260 | 14.0 | 30.3 |
| 261 | 18.0 | 35.3 |
| 262 | 19.0 | 37.3 |
| N | 11 | 11 |
| Mean | 17.73 | 33.84 |
| S.D. | 2.76 | 3.09 |
| S.E. | 0.83 | 0.93 |
| t' | 1.8680 | |
| U | | 25.0000* |

: Not applicable.

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 3-4-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | |
|------------------|---------------------------------|---------|
| | Lactation day 0~1 | 1~4 |
| 351 | 18.0 | 30.0 |
| 352 | 18.0 | 30.0 |
| 353 | 3.0 | 31.3 |
| 354 | 20.0 | 28.7 |
| 355 ^a | # | # |
| 356 | 11.0 | 25.7 |
| 357 | 7.0 | 28.7 |
| 358 | 1.0 | 29.0 |
| 359 | 16.0 | 30.3 |
| 360 | 11.0 | 20.0 |
| 361 | 13.0 | 27.0 |
| 362 | 17.0 | 28.7 |
| N | 11 | 11 |
| Mean | 12.27 | 28.13 |
| S.D. | 6.37 | 3.11 |
| S.E. | 1.92 | 0.94 |
| t' | 0.9936 | |
| U | | 51.0000 |

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 3-4-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Food consumption ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Food consumption (g/rat/day) | |
|------------------|---------------------------------|---------|
| | Lactation day 0~1 | 1~4 |
| 451 | 13.0 | 26.3 |
| 452 | 20.0 | 33.7 |
| 453 ^a | # | # |
| 454 | 15.0 | 32.0 |
| 455 | 16.0 | 35.7 |
| 456 | 21.0 | 28.0 |
| 457 | 19.0 | 36.3 |
| 458 | 16.0 | 28.7 |
| 459 | 20.0 | 31.7 |
| 460 | 9.0 | 23.0 |
| 461 | 11.0 | 26.0 |
| 462 | 17.0 | 28.0 |
| N | 11 | 11 |
| Mean | 16.09 | 29.95 |
| S.D. | 3.88 | 4.26 |
| S.E. | 1.17 | 1.28 |
| t' | 1.0095 | |
| U | | 62.5000 |

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 4-1-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------|----------------------|--|
| 101 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 102 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 103 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 104 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 105 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 106 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 107 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 108 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 109 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 110 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 111 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 112 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |

INDIVIDUAL DATA 4-1-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------|--|--|
| 201 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 202 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 203 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 204 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 205 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 206 | Testis (left) : Small size Epididymis (left) : Small size | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 207 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 208 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 209 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 210 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 211 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 212 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |

INDIVIDUAL DATA 4-1-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------|--|--|
| 301 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 302 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 303 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 304 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 305 | Testis (right and left) : Small size Epididymis (right and left) : Small size | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 306 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 307 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 308 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 309 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 310 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 311 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 312 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |

INDIVIDUAL DATA 4-1-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------------|--|--|
| 401 | Internal intercostal muscle : Yellowish white mass (8×6×4,mm) | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 402 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 403 | Ileum : Diverticulum (6×3×3,mm) | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 404 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 405 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 406 ^a | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 407 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 408 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 409 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 410 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 411 | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |
| 412 | Liver : Papillary process of caudal lobe : Atrophy , yellow discoloration , one subdivision Dark red discoloration , another subdivision | Euthanasia on next day of Day 42 of administration |

a : This animal was lost of the 3rd digit in left forelimb in an accident (caught ones digit in the cage) on Day 12 of administration.

INDIVIDUAL DATA 4-2-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------|----------------------|----------------------------------|
| 151 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 152 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 153 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 154 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 155 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 156 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 157 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 158 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 159 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 160 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 161 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 162 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |

INDIVIDUAL DATA 4-2-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------------|----------------------|--|
| 251 ^a | No abnormal findings | Euthanasia on next day of Day 51 of administration |
| 252 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 253 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 254 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 255 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 256 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 257 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 258 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 259 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 260 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 261 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 262 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |

a : Not copulated.

INDIVIDUAL DATA 4-2-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 351 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 352 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 353 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 354 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 355 ^a | No abnormal findings | Euthanasia on Day 26 of gestation |
| 356 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 357 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 358 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 359 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 360 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 361 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 362 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 4-2-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Findings | Other description |
|------------------|---|-----------------------------------|
| 451 | Liver : Fine yellowish white patch , multifocal , lateral left lobe | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 452 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 453 ^a | No abnormal findings | Euthanasia on Day 26 of gestation |
| 454 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 455 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 456 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 457 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 458 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 459 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 460 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 461 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |
| 462 | No abnormal findings | Euthanasia on Day 4 of lactation |

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 5-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Body weight | | Testis | | Epididymis | | Prostate | | Seminal vesicle | |
|------------|-------------|-----------|---------|---|------------|--------|----------|--------------------|-----------------|--------|
| | | g | g | % | g | % | mg | 10 ⁻³ % | g | % |
| 101 | 503 | 3.61 | 0.72 | | 1.51 | 0.30 | 555 | 110.34 | 2.34 | 0.47 |
| 102 | 584 | 3.55 | 0.61 | | 1.18 | 0.20 | 448 | 76.71 | 2.75 | 0.47 |
| 103 | 573 | 3.39 | 0.59 | | 1.26 | 0.22 | 908 | 158.46 | 2.32 | 0.40 |
| 104 | 560 | 3.09 | 0.55 | | 1.34 | 0.24 | 736 | 131.43 | 1.82 | 0.33 |
| 105 | 585 | 3.58 | 0.61 | | 1.47 | 0.25 | 914 | 156.24 | 2.55 | 0.44 |
| 106 | 577 | 3.14 | 0.54 | | 1.17 | 0.20 | 930 | 161.18 | 2.53 | 0.44 |
| 107 | 597 | 3.53 | 0.59 | | 1.50 | 0.25 | 904 | 151.42 | 2.75 | 0.46 |
| 108 | 593 | 3.45 | 0.58 | | 1.38 | 0.23 | 377 | 63.58 | 2.26 | 0.38 |
| 109 | 609 | 3.33 | 0.55 | | 1.26 | 0.21 | 636 | 104.43 | 2.10 | 0.34 |
| 110 | 610 | 3.27 | 0.54 | | 1.26 | 0.21 | 593 | 97.21 | 1.73 | 0.28 |
| 111 | 586 | 3.00 | 0.51 | | 1.41 | 0.24 | 423 | 72.18 | 2.34 | 0.40 |
| 112 | 660 | 4.38 | 0.66 | | 1.60 | 0.24 | 857 | 129.85 | 2.67 | 0.40 |
| N | 12 | 12 | 12 | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 586.4 | 3.443 | 0.588 | | 1.362 | 0.233 | 690.1 | 117.753 | 2.347 | 0.401 |
| S.D. | 36.4 | 0.357 | 0.058 | | 0.139 | 0.028 | 210.9 | 35.473 | 0.335 | 0.060 |
| S.E. | 10.5 | 0.103 | 0.017 | | 0.040 | 0.008 | 60.9 | 10.240 | 0.097 | 0.017 |
| M/C | 1.2281 | 12.0176** | 9.3506* | | 7.4983 | 2.2242 | 4.1739 | 2.0476 | 3.5123 | 0.8264 |
| F | 0.3277 | | | | 2.4362† | 1.3655 | 1.5820 | 1.7383 | 0.1798 | 0.5126 |
| H | | 1.8794 | 0.6796 | | | | | | | |

INDIVIDUAL DATA 5-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Body weight | | Testis | | Epididymis | | Prostate | | Seminal vesicle | | |
|------------|-------------|-------|--------|--------|------------|-------|----------|-------|-----------------|--------------------|----|
| | | g | | g | % | | g | % | mg | 10 ⁻³ % | g |
| 201 | 511 | 3.20 | 0.63 | 1.22 | 0.24 | 957 | 187.28 | 2.09 | 0.41 | | |
| 202 | 553 | 3.61 | 0.65 | 1.56 | 0.28 | 844 | 152.62 | 2.13 | 0.39 | | |
| 203 | 580 | 3.36 | 0.58 | 1.51 | 0.26 | 1020 | 175.86 | 2.98 | 0.51 | | |
| 204 | 570 | 3.65 | 0.64 | 1.42 | 0.25 | 797 | 139.82 | 2.36 | 0.41 | | |
| 205 | 581 | 3.05 | 0.52 | 1.19 | 0.20 | 485 | 83.48 | 1.91 | 0.33 | | |
| 206 | 587 | 2.26 | 0.39 | 1.04 | 0.18 | 788 | 134.24 | 2.25 | 0.38 | | |
| 207 | 597 | 3.30 | 0.55 | 1.43 | 0.24 | 684 | 114.57 | 2.19 | 0.37 | | |
| 208 | 592 | 3.52 | 0.59 | 1.37 | 0.23 | 806 | 136.15 | 2.12 | 0.36 | | |
| 209 | 580 | 3.71 | 0.64 | 1.39 | 0.24 | 601 | 103.62 | 2.30 | 0.40 | | |
| 210 | 591 | 3.11 | 0.53 | 1.34 | 0.23 | 843 | 142.64 | 2.40 | 0.41 | | |
| 211 | 645 | 3.74 | 0.58 | 1.43 | 0.22 | 751 | 116.43 | 2.33 | 0.36 | | |
| 212 | 619 | 4.09 | 0.66 | 1.65 | 0.27 | 932 | 150.57 | 2.87 | 0.46 | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 583.8 | 3.383 | 0.580 | 1.379 | 0.237 | 792.3 | 136.440 | 2.328 | 0.399 | | |
| S.D. | 32.7 | 0.464 | 0.076 | 0.167 | 0.028 | 150.3 | 29.257 | 0.311 | 0.048 | | |
| S.E. | 9.4 | 0.134 | 0.022 | 0.048 | 0.008 | 43.4 | 8.446 | 0.090 | 0.014 | | |
| t' | | | | 0.2750 | | | | | | | |

INDIVIDUAL DATA 5-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Body weight | | Testis | | Epididymis | | Prostate | | Seminal vesicle | |
|------------|-------------|-------|--------|--------|------------|-------|----------|--------------------|-----------------|------|
| | | g | g | % | g | % | mg | 10 ⁻³ % | g | % |
| 301 | 480 | 3.13 | 0.65 | | 1.19 | 0.25 | 714 | 148.75 | 2.47 | 0.51 |
| 302 | 579 | 3.12 | 0.54 | | 1.28 | 0.22 | 1065 | 183.94 | 2.45 | 0.42 |
| 303 | 527 | 2.95 | 0.56 | | 1.09 | 0.21 | 888 | 168.50 | 2.58 | 0.49 |
| 304 | 611 | 3.29 | 0.54 | | 1.27 | 0.21 | 884 | 144.68 | 2.06 | 0.34 |
| 305 | 536 | 1.12 | 0.21 | | 0.66 | 0.12 | 784 | 146.27 | 2.40 | 0.45 |
| 306 | 619 | 3.04 | 0.49 | | 1.18 | 0.19 | 699 | 112.92 | 2.36 | 0.38 |
| 307 | 565 | 3.64 | 0.64 | | 1.49 | 0.26 | 788 | 139.47 | 2.36 | 0.42 |
| 308 | 619 | 3.37 | 0.54 | | 1.37 | 0.22 | 751 | 121.32 | 2.48 | 0.40 |
| 309 | 565 | 3.53 | 0.62 | | 1.33 | 0.24 | 970 | 171.68 | 2.40 | 0.42 |
| 310 | 601 | 3.88 | 0.65 | | 1.30 | 0.22 | 593 | 98.67 | 2.24 | 0.37 |
| 311 | 540 | 3.42 | 0.63 | | 1.32 | 0.24 | 788 | 145.93 | 2.80 | 0.52 |
| 312 | 626 | 3.16 | 0.50 | | 1.28 | 0.20 | 746 | 119.17 | 2.15 | 0.34 |
| <hr/> | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 572.3 | 3.138 | 0.548 | 1.230 | 0.215 | 805.8 | 141.775 | 2.396 | 0.422 | |
| S.D. | 45.4 | 0.690 | 0.121 | 0.206 | 0.036 | 127.9 | 25.417 | 0.194 | 0.061 | |
| S.E. | 13.1 | 0.199 | 0.035 | 0.059 | 0.010 | 36.9 | 7.337 | 0.056 | 0.018 | |
| t' | | | | 2.0691 | | | | | | |

INDIVIDUAL DATA 5-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Body weight | | Testis | | Epididymis | | Prostate | | Seminal vesicle | |
|------------|-------------|-------|--------|--------|------------|-------|----------|--------------------|-----------------|------|
| | | g | g | % | g | % | mg | 10 ⁻³ % | g | % |
| 401 | 574 | 3.38 | 0.59 | | 1.29 | 0.22 | 920 | 160.28 | 1.82 | 0.32 |
| 402 | 568 | 3.24 | 0.57 | | 1.36 | 0.24 | 836 | 147.18 | 2.67 | 0.47 |
| 403 | 608 | 3.09 | 0.51 | | 1.34 | 0.22 | 692 | 113.82 | 2.32 | 0.38 |
| 404 | 529 | 3.38 | 0.64 | | 1.33 | 0.25 | 793 | 149.91 | 1.88 | 0.36 |
| 405 | 581 | 3.55 | 0.61 | | 1.41 | 0.24 | 676 | 116.35 | 1.96 | 0.34 |
| 406 | 535 | 3.26 | 0.61 | | 1.41 | 0.26 | 871 | 162.80 | 2.39 | 0.45 |
| 407 | 574 | 3.78 | 0.66 | | 1.58 | 0.28 | 942 | 164.11 | 2.72 | 0.47 |
| 408 | 568 | 3.71 | 0.65 | | 1.44 | 0.25 | 730 | 128.52 | 2.35 | 0.41 |
| 409 | 576 | 3.24 | 0.56 | | 1.27 | 0.22 | 963 | 167.19 | 2.06 | 0.36 |
| 410 | 598 | 3.01 | 0.50 | | 1.28 | 0.21 | 670 | 112.04 | 2.66 | 0.44 |
| 411 | 643 | 3.59 | 0.56 | | 1.39 | 0.22 | 978 | 152.10 | 2.27 | 0.35 |
| 412 | 654 | 3.45 | 0.53 | | 1.32 | 0.20 | 659 | 100.76 | 2.65 | 0.41 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 584.0 | 3.390 | 0.583 | 1.368 | 0.234 | 810.8 | 139.588 | 2.313 | 0.397 | |
| S.D. | 37.4 | 0.237 | 0.053 | 0.086 | 0.023 | 123.0 | 23.825 | 0.324 | 0.052 | |
| S.E. | 10.8 | 0.069 | 0.015 | 0.025 | 0.007 | 35.5 | 6.878 | 0.094 | 0.015 | |
| t' | | | | 0.1048 | | | | | | |

INDIVIDUAL DATA 6-1-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 |
|-------------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Liver: | Microgranuloma | - | + | - | + | - | - | - | - | - | - | + | - |
| | Fatty change, periportal | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - |
| Right testis: | Atrophy, seminiferous tubule | - | - | - | - | - | ++ | - | - | - | - | - | - |
| | Edema, interstitium | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| Left testis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Right epididymis: | Decrease, spermatozoa | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| | Cell debris, lumen | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| Left epididymis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

- : No abnormal findings , + : slight change, ++ : moderate change.

INDIVIDUAL DATA 6-1-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 | 211 | 212 |
|------------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Left testis: | Atrophy, seminiferous tubule | * | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * |
| | Edema, interstitium | * | * | * | * | * | + | * | * | * | * | * | * |
| Left epididymis: | Decrease, spermatozoa | * | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * |
| | Cell debris, lumen | * | * | * | * | * | + | * | * | * | * | * | * |

+ : Slight change, +++ : severe change.

* : Not examined.

INDIVIDUAL DATA 6-1-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | | 301 | 302 | 303 | 304 | 305 | 306 | 307 | 308 | 309 | 310 | 311 | 312 |
|-------------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Right testis: | Necrosis, pachytene spermatocyte | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Decrease, pachytene spermatocyte | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Decrease, spermatid | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Atrophy, seminiferous tubule | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Edema, interstitium | * | * | * | * | + | * | * | * | * | * | * | * |
| Left testis: | Necrosis, pachytene spermatocyte | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Decrease, pachytene spermatocyte | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Decrease, spermatid | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Atrophy, seminiferous tubule | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Edema, interstitium | * | * | * | * | + | * | * | * | * | * | * | * |
| Right epididymis: | Decrease, spermatozoa | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Cell debris, lumen | * | * | * | * | + | * | * | * | * | * | * | * |
| Left epididymis: | Decrease, spermatozoa | * | * | * | * | +++ | * | * | * | * | * | * | * |
| | Cell debris, lumen | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * | * |

+ : Slight change, ++ : moderate change, +++ : severe change.

* : Not examined.

INDIVIDUAL DATA 6-1-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | | 401 | 402 | 403 | 404 | 405 | 406 | 407 | 408 | 409 | 410 | 411 | 412 |
|------------------------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Ileum: | Diverticulum | * | * | + | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Liver: | Microgranuloma | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | + | + |
| | Fatty change, periportal | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| | Congestion | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| | Fibrosis | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | +++ |
| | Deposit, hemosiderin/ hematoidin | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ++ |
| | Mineralization | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ++ |
| Right testis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Left testis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Right epididymis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Left epididymis: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Internal intercostal muscle: | Cyst, dermoid | + | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| 3rd digit of left forelimb: | Fibrosis, subcutis | * | * | * | * | * | ++ | * | * | * | * | * | * |

- : No abnormal findings , + : slight change, ++ : moderate change, +++ : severe change.

* : Not examined.

No.406 was lost of the 3rd digit in left forelimb in an accident (catched ones digit in the cage) on Day 12 of administration.

INDIVIDUAL DATA 6-2-1

STUDY NO. SR09201

Histopathological findings

TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD)

SEX : Female

GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | | 151 | 152 | 153 | 154 | 155 | 156 | 157 | 158 | 159 | 160 | 161 | 162 |
|--------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Liver: | Microgranuloma | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| Right ovary: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Left ovary: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

- : No abnormal findings , + : slight change.

INDIVIDUAL DATA 6-2-2

STUDY NO. SR09201

Histopathological findings

TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD)

SEX : Female

GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | | 451 | 452 | 453 | 454 | 455 | 456 | 457 | 458 | 459 | 460 | 461 | 462 |
|--------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Organ: | Findings | | | | | | | | | | | | |
| Liver: | Microgranuloma | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Necrosis, focal | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Right ovary: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Left ovary: | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

- : No abnormal findings , + : slight change.

INDIVIDUAL DATA 6-3-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|---------------|---|---|---|---|---|----|---|---|---|
| 101 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 102 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 103 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 104 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 105 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 106 | — | — | — | — | — | 2+ | + | + | + |
| 107 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 108 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 109 | — | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 110 | — | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 111 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 112 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

| | | | | | | | | | |
|---------|----|----|--------|--------|--------|--------|----|--------|--------|
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| H X2 | | | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 1.0000 | | 1.0000 | 1.0000 |

- A: Liver: Microgranuloma.
 B: Liver: Fatty change, periportal.
 C: Testis: Necrosis, pachytene spermatocyte.
 D: Testis: Decrease, pachytene spermatocyte.
 E: Testis: Decrease, spermatid.
 F: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
 G: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
 H: Epididymis: Decrease, spermatozoa.
 I: Epididymis: Cell debris, lumen.

INDIVIDUAL DATA 6-3-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Triboxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 30 mg/kg

Animal

| No. | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|-----|---|---|---|---|---|----|---|----|---|
| 201 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 202 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 203 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 204 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 205 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 206 | # | # | — | — | — | 3+ | + | 3+ | + |
| 207 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 208 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 209 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 210 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 211 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 212 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | |
|---|--------|
| p | 0.1538 |
|---|--------|

- A: Liver: Microgranuloma.
- B: Liver: Fatty change, periportal.
- C: Testis: Necrosis, pachytene spermatocyte.
- D: Testis: Decrease, pachytene spermatocyte.
- E: Testis: Decrease, spermatid.
- F: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- G: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- H: Epididymis: Decrease, spermatozoa.
- I: Epididymis: Cell debris, lumen.

INDIVIDUAL DATA 6-3-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|---------------|---|---|----|----|----|----|---|----|----|
| 301 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 302 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 303 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 304 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 305 | # | # | 2+ | 2+ | 3+ | 2+ | + | 3+ | 2+ |
| 306 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 307 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 308 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 309 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 310 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 311 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 312 | # | # | # | # | # | # | # | # | # |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | |
|---|--------|
| p | 0.1538 |
|---|--------|

- A: Liver: Microgranuloma.
- B: Liver: Fatty change, periportal.
- C: Testis: Necrosis, pachytene spermatocyte.
- D: Testis: Decrease, pachytene spermatocyte.
- E: Testis: Decrease, spermatid.
- F: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- G: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- H: Epididymis: Decrease, spermatozoa.
- I: Epididymis: Cell debris, lumen.

INDIVIDUAL DATA 6-3-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
 Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 401 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 402 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 403 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 404 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 405 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 406 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 407 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 408 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 409 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 410 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 411 | + | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 412 | + | — | — | — | — | — | — | — | — |

| | | | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | | | | |
|---|--------|--------|--|--|--|--------|--|--|--|
| p | 0.5000 | 0.5000 | | | | 0.5000 | | | |
|---|--------|--------|--|--|--|--------|--|--|--|

- A: Liver: Microgranuloma.
- B: Liver: Fatty change, periportal.
- C: Testis: Necrosis, pachytene spermatocyte.
- D: Testis: Decrease, pachytene spermatocyte.
- E: Testis: Decrease, spermatid.
- F: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- G: Testis: Atrophy, seminiferous tubule.
- H: Epididymis: Decrease, spermatozoa.
- I: Epididymis: Cell debris, lumen.

INDIVIDUAL DATA 6-4-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

Animal

| No. | A | B |
|-----|---|---|
| 151 | — | — |
| 152 | — | — |
| 153 | — | — |
| 154 | — | — |
| 155 | — | — |
| 156 | — | — |
| 157 | — | — |
| 158 | — | — |
| 159 | — | — |
| 160 | + | — |
| 161 | — | — |
| 162 | — | — |

| N 12

125 | 12

X2

A: Liver: Microgranuloma.

B: Liver: Necrosis, focal.

INDIVIDUAL DATA 6-4-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)
Statistical analysis in histopathological findings ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

Animal

| No. | A | B |
|-----|---|---|
| 451 | + | + |
| 452 | — | — |
| 453 | — | — |
| 454 | — | — |
| 455 | — | — |
| 456 | — | — |
| 457 | — | — |
| 458 | — | — |
| 459 | — | — |
| 460 | — | — |
| 461 | — | — |
| 462 | — | — |

| N 12 12

| p 0.7609 0.5000

A: Liver: Microgranuloma.

B: Liver: Necrosis, focal.

INDIVIDUAL DATA 7-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage I-VI | | | | | | |
|------------|--------|-----------------|---------------|--------|----------------------------|--------|---------------------|-----|
| | | Number of cells | | | | | | |
| | | Sertoli cells | Spermatogonia | | Pachytene spermatocytes | | Round spermatids | |
| Animal No. | /ST | /ST | /SC | | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 101 | 23.2 | 21.8 | 0.94 | 50.4 | 2.17 | 125.8 | 5.42 | |
| 102 | 20.0 | 23.8 | 1.19 | 55.2 | 2.76 | 126.2 | 6.31 | |
| 103 | 22.2 | 23.6 | 1.06 | 44.2 | 1.99 | 119.8 | 5.40 | |
| 104 | 24.0 | 25.4 | 1.06 | 55.6 | 2.32 | 137.2 | 5.72 | |
| 105 | 19.0 | 13.4 | 0.71 | 39.8 | 2.09 | 126.4 | 6.65 | |
| 106 | 22.4 | 24.0 | 1.07 | 52.8 | 2.36 | 131.2 | 5.86 | |
| 107 | 21.0 | 19.2 | 0.91 | 49.2 | 2.34 | 119.4 | 5.69 | |
| 108 | 25.2 | 22.2 | 0.88 | 54.4 | 2.16 | 130.8 | 5.19 | |
| 109 | 19.6 | 22.6 | 1.15 | 50.4 | 2.57 | 133.8 | 6.83 | |
| 110 | 23.4 | 15.6 | 0.67 | 49.6 | 2.12 | 130.2 | 5.56 | |
| 111 | 20.0 | 19.8 | 0.99 | 51.6 | 2.58 | 133.6 | 6.68 | |
| 112 | 24.6 | 24.6 | 1.00 | 54.4 | 2.21 | 141.4 | 5.75 | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| MEAN | 22.05 | 21.33 | 0.969 | 50.63 | 2.306 | 129.65 | 5.922 | |
| S.D. | 2.10 | 3.70 | 0.159 | 4.69 | 0.231 | 6.55 | 0.556 | |
| S.E. | 0.61 | 1.07 | 0.046 | 1.35 | 0.067 | 1.89 | 0.160 | |
| M/C | 2.0585 | 0.5199 | 0.7590 | 0.5870 | 0.2581 | 0.0765 | 0.1067 | |
| F | 0.3370 | 0.5516 | 0.3003 | 0.0046 | 0.2838 | 2.2601 | 0.2245 | |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage I-VI | | | | | | |
|------------|-------|-----------------|---------------|-------|----------------------------|--------|---------------------|-----|
| | | Number of cells | | | | | | |
| | | Sertoli cells | Spermatogonia | | Pachytene spermatocytes | | Round spermatids | |
| Animal No. | /ST | /ST | /SC | | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 401 | 19.6 | 21.0 | 1.07 | 45.2 | 2.31 | 122.0 | 6.22 | |
| 402 | 20.8 | 20.6 | 0.99 | 55.8 | 2.68 | 129.6 | 6.23 | |
| 403 | 20.8 | 18.4 | 0.88 | 52.6 | 2.53 | 119.0 | 5.72 | |
| 404 | 24.4 | 23.2 | 0.95 | 54.4 | 2.23 | 120.8 | 4.95 | |
| 405 | 22.4 | 20.6 | 0.92 | 46.2 | 2.06 | 128.2 | 5.72 | |
| 406 | 22.8 | 23.0 | 1.01 | 48.8 | 2.14 | 134.6 | 5.90 | |
| 407 | 22.6 | 19.0 | 0.84 | 47.6 | 2.11 | 117.6 | 5.20 | |
| 408 | 21.0 | 19.2 | 0.91 | 52.4 | 2.50 | 135.6 | 6.46 | |
| 409 | 22.2 | 25.4 | 1.14 | 51.6 | 2.32 | 124.8 | 5.62 | |
| 410 | 21.8 | 16.8 | 0.77 | 56.4 | 2.59 | 113.6 | 5.21 | |
| 411 | 21.2 | 22.0 | 1.04 | 49.8 | 2.35 | 133.8 | 6.31 | |
| 412 | 20.0 | 14.6 | 0.73 | 48.2 | 2.41 | 125.8 | 6.29 | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| MEAN | 21.63 | 20.32 | 0.938 | 50.75 | 2.353 | 125.45 | 5.819 | |
| S.D. | 1.34 | 2.96 | 0.121 | 3.70 | 0.197 | 7.13 | 0.503 | |
| S.E. | 0.39 | 0.86 | 0.035 | 1.07 | 0.057 | 2.06 | 0.145 | |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage VII-VIII Number of cells | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----------------------------------|-----|---------------|------|-------------------------------|------|----------------------------|-------|---------------------|-----|
| | | Sertoli cells | | Spermatogonia | | Preleptotene spermatocytes | | Pachytene spermatocytes | | Round spermatids | |
| | | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 129 | 101 | 20.8 | 1.4 | 0.07 | 44.8 | 2.15 | 55.2 | 2.65 | 129.4 | 6.22 | |
| | 102 | 20.6 | 1.8 | 0.09 | 39.2 | 1.90 | 55.2 | 2.68 | 137.4 | 6.67 | |
| | 103 | 20.4 | 1.8 | 0.09 | 34.8 | 1.71 | 53.0 | 2.60 | 134.2 | 6.58 | |
| | 104 | 23.0 | 1.0 | 0.04 | 41.2 | 1.79 | 66.6 | 2.90 | 140.2 | 6.10 | |
| | 105 | 19.4 | 1.4 | 0.07 | 40.8 | 2.10 | 54.6 | 2.81 | 124.8 | 6.43 | |
| | 106 | 21.0 | 1.8 | 0.09 | 38.0 | 1.81 | 56.0 | 2.67 | 124.2 | 5.91 | |
| | 107 | 20.0 | 1.0 | 0.05 | 38.8 | 1.94 | 57.8 | 2.89 | 123.6 | 6.18 | |
| | 108 | 21.2 | 2.6 | 0.12 | 40.6 | 1.92 | 61.6 | 2.91 | 133.8 | 6.31 | |
| | 109 | 19.8 | 1.2 | 0.06 | 37.6 | 1.90 | 54.0 | 2.73 | 119.4 | 6.03 | |
| | 110 | 22.0 | 1.0 | 0.05 | 37.0 | 1.68 | 59.8 | 2.72 | 124.4 | 5.65 | |
| | 111 | 18.4 | 1.8 | 0.10 | 43.6 | 2.37 | 59.2 | 3.22 | 138.2 | 7.51 | |
| | 112 | 22.4 | 2.0 | 0.09 | 44.2 | 1.97 | 61.6 | 2.75 | 139.2 | 6.21 | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | |
| N | | | | | | | | | | | |
| MEAN | | | | | | | | | | | |
| S.D. | | | | | | | | | | | |
| S.E. | | | | | | | | | | | |
| M/C | | | | | | | | | | | |
| F | | | | | | | | | | | |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage VII-VIII Number of cells | | | | | | | | | |
|------------|-------|-----------------------------------|--------|---------------|-------|-------------------------------|---------|----------------------------|-------|---------------------|-----|
| | | Sertoli cells | | Spermatogonia | | Preleptotene spermatocytes | | Pachytene spermatocytes | | Round spermatids | |
| | | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 401 | 21.8 | 1.6 | 0.07 | 43.4 | 1.99 | 61.2 | 2.81 | 127.6 | 5.85 | | |
| 402 | 19.8 | 2.0 | 0.10 | 40.6 | 2.05 | 59.6 | 3.01 | 120.0 | 6.06 | | |
| 403 | 21.0 | 1.8 | 0.09 | 47.0 | 2.24 | 55.8 | 2.66 | 116.6 | 5.55 | | |
| 404 | 21.6 | 2.4 | 0.11 | 49.8 | 2.31 | 59.6 | 2.76 | 118.8 | 5.50 | | |
| 405 | 21.6 | 2.4 | 0.11 | 42.0 | 1.94 | 58.8 | 2.72 | 120.2 | 5.56 | | |
| 406 | 22.8 | 1.6 | 0.07 | 39.6 | 1.74 | 64.4 | 2.82 | 141.8 | 6.22 | | |
| 407 | 21.2 | 1.8 | 0.08 | 36.6 | 1.73 | 54.0 | 2.55 | 115.0 | 5.42 | | |
| 408 | 21.0 | 2.6 | 0.12 | 50.8 | 2.42 | 59.8 | 2.85 | 134.0 | 6.38 | | |
| 409 | 21.2 | 1.4 | 0.07 | 35.6 | 1.68 | 61.8 | 2.92 | 120.0 | 5.66 | | |
| 410 | 18.4 | 2.6 | 0.14 | 44.4 | 2.41 | 58.6 | 3.18 | 107.8 | 5.86 | | |
| 411 | 19.0 | 1.8 | 0.09 | 42.4 | 2.23 | 62.8 | 3.31 | 121.6 | 6.40 | | |
| 412 | 18.6 | 1.6 | 0.09 | 40.8 | 2.19 | 52.6 | 2.83 | 119.6 | 6.43 | | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | |
| MEAN | 20.67 | 1.97 | 0.095 | 42.75 | 2.078 | 59.08 | 2.868 | 121.92 | 5.908 | | |
| S.D. | 1.39 | 0.42 | 0.022 | 4.71 | 0.264 | 3.49 | 0.213 | 8.92 | 0.379 | | |
| S.E. | 0.40 | 0.12 | 0.006 | 1.36 | 0.076 | 1.01 | 0.062 | 2.57 | 0.109 | | |
| t' | | 2.1396* | 1.9585 | | | 2.6542* | 2.3539* | | | | |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-5

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage IX-XI | | | | | |
|------------|--------|-----------------|---------------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|
| | | Number of cells | | Leptotene spermatocytes | | Pachytene spermatocytes | |
| | | Sertoli cells | Spermatogonia | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 101 | 22.0 | 4.8 | 0.22 | 49.0 | 2.23 | 62.4 | 2.84 |
| 102 | 21.0 | 4.0 | 0.19 | 45.8 | 2.18 | 56.2 | 2.68 |
| 103 | 22.0 | 3.2 | 0.15 | 47.4 | 2.15 | 60.6 | 2.75 |
| 104 | 21.6 | 3.8 | 0.18 | 49.6 | 2.30 | 59.6 | 2.76 |
| 105 | 24.8 | 5.0 | 0.20 | 44.6 | 1.80 | 61.0 | 2.46 |
| 106 | 19.6 | 3.4 | 0.17 | 47.0 | 2.40 | 56.6 | 2.89 |
| 107 | 22.4 | 2.6 | 0.12 | 41.4 | 1.85 | 65.8 | 2.94 |
| 108 | 21.8 | 5.2 | 0.24 | 51.8 | 2.38 | 66.8 | 3.06 |
| 109 | 22.4 | 3.0 | 0.13 | 43.2 | 1.93 | 56.6 | 2.53 |
| 110 | 19.0 | 4.2 | 0.22 | 46.8 | 2.46 | 53.2 | 2.80 |
| 111 | 18.4 | 4.2 | 0.23 | 50.8 | 2.76 | 63.2 | 3.43 |
| 112 | 23.8 | 4.0 | 0.17 | 52.4 | 2.20 | 62.6 | 2.63 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 21.57 | 3.95 | 0.185 | 47.48 | 2.220 | 60.38 | 2.814 |
| S.D. | 1.86 | 0.81 | 0.039 | 3.41 | 0.273 | 4.11 | 0.257 |
| S.E. | 0.54 | 0.23 | 0.011 | 0.98 | 0.079 | 1.19 | 0.074 |
| M/C | 1.8347 | 3.6624 | 0.4618 | 0.4716 | 1.8672 | 0.1909 | 0.0000 |
| F | 0.2601 | 0.0159 | 0.0530 | 0.6211 | 0.0013 | 0.0246 | 0.1450 |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-6

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage IX-XI | | | | | |
|------------|-------|-----------------|---------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
| | | Number of cells | | Leptotene spermatocytes | | Pachytene spermatocytes | |
| | | Sertoli cells | Spermatogonia | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 401 | 26.8 | 4.8 | 0.18 | 56.6 | 2.11 | 63.4 | 2.37 |
| 402 | 25.6 | 3.8 | 0.15 | 56.4 | 2.20 | 68.0 | 2.66 |
| 403 | 21.8 | 3.6 | 0.17 | 48.0 | 2.20 | 57.8 | 2.65 |
| 404 | 20.4 | 3.8 | 0.19 | 47.4 | 2.32 | 62.4 | 3.06 |
| 405 | 24.0 | 4.0 | 0.17 | 45.6 | 1.90 | 55.6 | 2.32 |
| 406 | 24.6 | 3.0 | 0.12 | 49.6 | 2.02 | 68.2 | 2.77 |
| 407 | 23.4 | 3.8 | 0.16 | 50.0 | 2.14 | 62.4 | 2.67 |
| 408 | 22.0 | 4.2 | 0.19 | 48.8 | 2.22 | 63.6 | 2.89 |
| 409 | 20.4 | 3.6 | 0.18 | 46.0 | 2.25 | 58.2 | 2.85 |
| 410 | 18.2 | 4.0 | 0.22 | 41.8 | 2.30 | 55.4 | 3.04 |
| 411 | 18.6 | 4.2 | 0.23 | 47.0 | 2.53 | 58.6 | 3.15 |
| 412 | 19.0 | 4.2 | 0.22 | 47.4 | 2.49 | 54.4 | 2.86 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 22.07 | 3.92 | 0.182 | 48.72 | 2.223 | 60.67 | 2.774 |
| S.D. | 2.84 | 0.44 | 0.032 | 4.22 | 0.178 | 4.71 | 0.257 |
| S.E. | 0.82 | 0.13 | 0.009 | 1.22 | 0.051 | 1.36 | 0.074 |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

INDIVIDUAL DATA 7-7

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | /ST | Stage XII-XIV | | | | | |
|------------|--------|-----------------|---------------|--------|-----------------|--------|-----------------|
| | | Number of cells | | | | | |
| | | Sertoli cells | Spermatogonia | | Spermatocytes 1 | | Spermatocytes 2 |
| Animal No. | /ST | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC |
| 101 | 24.6 | 3.8 | 0.15 | 54.2 | 2.20 | 64.8 | 2.63 |
| 102 | 22.4 | 2.6 | 0.12 | 43.6 | 1.95 | 57.4 | 2.56 |
| 103 | 19.2 | 3.2 | 0.17 | 48.8 | 2.54 | 61.2 | 3.19 |
| 104 | 23.4 | 4.0 | 0.17 | 52.2 | 2.23 | 68.0 | 2.91 |
| 105 | 19.6 | 3.2 | 0.16 | 46.8 | 2.39 | 64.8 | 3.31 |
| 106 | 23.8 | 4.2 | 0.18 | 52.8 | 2.22 | 69.8 | 2.93 |
| 107 | 20.8 | 3.2 | 0.15 | 50.6 | 2.43 | 60.4 | 2.90 |
| 108 | 22.2 | 6.6 | 0.30 | 49.8 | 2.24 | 63.2 | 2.85 |
| 109 | 24.2 | 4.4 | 0.18 | 54.6 | 2.26 | 60.4 | 2.50 |
| 110 | 22.6 | 5.6 | 0.25 | 52.2 | 2.31 | 69.8 | 3.09 |
| 111 | 22.6 | 6.0 | 0.27 | 51.8 | 2.29 | 65.2 | 2.88 |
| 112 | 21.8 | 3.4 | 0.16 | 52.8 | 2.42 | 64.8 | 2.97 |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| MEAN | 22.27 | 4.18 | 0.188 | 50.85 | 2.290 | 64.15 | 2.893 |
| S.D. | 1.70 | 1.26 | 0.055 | 3.19 | 0.149 | 3.87 | 0.242 |
| S.E. | 0.49 | 0.36 | 0.016 | 0.92 | 0.043 | 1.12 | 0.070 |
| M/C | 1.0746 | 0.4077 | 0.0566 | 0.6408 | 0.1677 | 0.3966 | 0.5575 |
| F | 0.1912 | 0.0315 | 0.0537 | 0.7946 | 2.0516 | 0.1442 | 0.3603 |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1 : Zygote / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2 : Pachytene / Diplotene spermatocytes.

INDIVIDUAL DATA 7-8

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Stages of spermatogenesis ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Stage XII-XIV | | | | | | | |
|------------|-----------------|---------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|--|
| | Number of cells | | | | | | | |
| | Sertoli cells | Spermatogonia | | Spermatocytes 1 | | Spermatocytes 2 | | |
| | /ST | /ST | /SC | /ST | /SC | /ST | /SC | |
| 401 | 23.6 | 3.2 | 0.14 | 51.6 | 2.19 | 63.2 | 2.68 | |
| 402 | 24.0 | 4.6 | 0.19 | 53.6 | 2.23 | 63.0 | 2.63 | |
| 403 | 25.8 | 2.6 | 0.10 | 48.6 | 1.88 | 69.2 | 2.68 | |
| 404 | 27.6 | 4.8 | 0.17 | 58.0 | 2.10 | 65.6 | 2.38 | |
| 405 | 23.8 | 4.8 | 0.20 | 49.8 | 2.09 | 64.8 | 2.72 | |
| 406 | 22.0 | 4.4 | 0.20 | 47.6 | 2.16 | 63.0 | 2.86 | |
| 407 | 20.2 | 2.8 | 0.14 | 44.8 | 2.22 | 61.6 | 3.05 | |
| 408 | 21.0 | 3.8 | 0.18 | 51.4 | 2.45 | 70.2 | 3.34 | |
| 409 | 20.8 | 6.4 | 0.31 | 42.0 | 2.02 | 56.4 | 2.71 | |
| 410 | 21.0 | 4.0 | 0.19 | 49.6 | 2.36 | 56.6 | 2.70 | |
| 411 | 20.2 | 4.2 | 0.21 | 49.6 | 2.46 | 69.4 | 3.44 | |
| 412 | 21.6 | 3.6 | 0.17 | 47.6 | 2.20 | 58.8 | 2.72 | |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| MEAN | 22.63 | 4.10 | 0.183 | 49.52 | 2.197 | 63.48 | 2.826 | |
| S.D. | 2.35 | 1.03 | 0.051 | 4.08 | 0.169 | 4.70 | 0.305 | |
| S.E. | 0.68 | 0.30 | 0.015 | 1.18 | 0.049 | 1.36 | 0.088 | |

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1 : Zygote / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2 : Pachytene / Diplotene spermatocytes.

INDIVIDUAL DATA 8-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Estrous cycle ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Animal No. | Administration day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|---------------|-----|-------|----|-------|-------|----|----|----|----|----|----|----|-------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | Pre-mating period | | | | | | | | | | | | Mating period | | | | | | | | | | | | | | |
| 151 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | III C | |
| 152 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 153 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 154 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 155 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 156 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 157 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 158 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 159 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 160 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 161 | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |
| 162 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | |

II:Proestrus. III:Estrus. IV:Metestrus. V:Diestrus. C:Copulated.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 8-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Estrous cycle ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Administration day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|----|-------|----|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | Pre-mating period | | | | | | | | | | | | | | Mating period | | | | | | | | | | | | | |
| 251 | V | V | II | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V |
| 252 | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 253 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 254 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 255 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 256 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 257 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 258 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | III | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 259 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 260 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 261 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 262 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |

II:Proestrus. III:Estrus. IV:Metestrus. V:Diestrus. C:Copulated.

: Not applicable.

(to be continued)

INDIVIDUAL DATA 8-2 (continued)

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Estrous cycle ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Animal No. | Administration day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|
| | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | a |
| 251 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | II |
| 252 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 253 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 254 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 255 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 256 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 257 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 258 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 259 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 260 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 261 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 262 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |

II:Proestrus. III:Estrus. IV:Metestrus. V:Diestrus.

: Not applicable.

a : Autopsy day.

INDIVIDUAL DATA 8-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Estrous cycle ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Animal No. | Administration day | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|---------------|-----|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| | Pre-mating period | | | | | | | | | | | | Mating period | | | | | |
| 351 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 352 | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # | # | # |
| 353 | IV | V | II | III | IV | V | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 354 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 355 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 356 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III C | # |
| 357 | II | III | IV | V | III | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C |
| 358 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 359 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 360 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C | # |
| 361 | II | III | IV | V | II | III | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | III C | # | # |
| 362 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III C |

II:Proestrus. III:Estrus. IV:Metestrus. V:Diestrus. C:Copulated.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 8-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Estrous cycle ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Animal No. | Administration day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|---------------|---|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | Mating period | | | |
| | Pre-mating period | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 451 | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | C | # | # | | | |
| 452 | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | | | |
| 453 | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | C | # | # | | | |
| 454 | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | III | III | IV | V | II | III | C | # | | | |
| 455 | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | # | | | |
| 456 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | # | | | |
| 457 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | V | III | IV | V | V | V | III | C | | |
| 458 | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | # | # | | | |
| 459 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | | | |
| 460 | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | C | | | |
| 461 | III | IV | V | V | II | III | IV | V | V | III | III | IV | V | V | II | III | C | # | # | | | |
| 462 | III | IV | V | V | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | IV | V | II | III | C | # | | | |

II:Proestrus. III:Estrus. IV:Metestrus. V:Diestrus. C:Copulated.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 9-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Reproduction performance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Female No. | Estrous cycle | | Paired male No. | Copulation | Pregnancy | Parturition | Gestation length (days) | Nursing |
|----------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
| | Normal or Abnormal | Mean cycle Length (days) | | | | | | |
| 151 | Abnormal | a | 101 | + | + | + | 22 | + |
| 152 | Normal | 4.0 | 102 | + | + | + | 22 | + |
| 153 | Normal | 4.0 | 103 | + | + | + | 22 | + |
| 154 | Normal | 4.0 | 104 | + | + | + | 23 | + |
| 155 | Normal | 4.3 | 105 | + | + | + | 22 | + |
| 156 | Normal | 4.0 | 106 | + | + | + | 23 | + |
| 157 | Normal | 4.0 | 107 | + | + | + | 22 | + |
| 158 | Normal | 4.0 | 108 | + | + | + | 22 | + |
| 159 | Normal | 4.0 | 109 | + | + | + | 22 | + |
| 160 | Normal | 4.0 | 110 | + | + | + | 23 | + |
| 161 | Normal | 4.0 | 111 | + | + | + | 23 | + |
| 162 | Normal | 4.0 | 112 | + | + | + | 22 | + |
| N | | 11 | | | | | 12 | |
| Mean | | 4.03 | | | | | 22.3 | |
| S.D. | | 0.09 | | | | | 0.5 | |
| Abnormal estrous cycle (%) | | | | Copulation index (%) | Fertility index (%) | Gestation index (%) | | Nursing index (%) |
| 1/12 (8.3) | | | | Male 12/12 (100.0) | Female 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) | 12/12 (100.0) |
| M/C | | ∞** | | | | | 2.8813 | |
| F | | | | | | | 0.8180 | |
| H | | 1.9181 | | | | | | |

Estrous cycle : Female rats cycling normally ; Defined as having a cycle length between 4 and 6 days.

Female rats cycling abnormally ; Defined as having cycle length more than 7 days.

Copulation, pregnancy, parturition and nursing : + ; Positive.

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of copulated animals / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

a : Not calculated due to continuing observed to diestrous until 16~27 days of administration.

INDIVIDUAL DATA 9-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Reproduction performance ANIMAL : Rat, CrI:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Female No. | Estrous cycle | | Paired male No. | Copulation | Pregnancy | Parturition | Gestation length (days) | Nursing |
|----------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------|
| | Normal or Abnormal | Mean cycle Length (days) | | | | | | |
| 251 | Abnormal | a | 201 | - | # | # | # | # |
| 252 | Normal | 4.0 | 202 | + | + | + | 22 | + |
| 253 | Normal | 4.0 | 203 | + | + | + | 22 | + |
| 254 | Normal | 4.0 | 204 | + | + | + | 23 | + |
| 255 | Normal | 4.0 | 205 | + | + | + | 22 | + |
| 256 | Normal | 4.0 | 206 | + | + | + | 22 | + |
| 257 | Normal | 4.0 | 207 | + | + | + | 22 | + |
| 258 | Normal | 4.0 | 208 | + | + | + | 23 | + |
| 259 | Normal | 4.0 | 209 | + | + | + | 22 | + |
| 260 | Normal | 4.0 | 210 | + | + | + | 23 | + |
| 261 | Normal | 4.0 | 211 | + | + | + | 23 | + |
| 262 | Normal | 4.0 | 212 | + | + | + | 22 | + |
| N | | | | | | | 11 | |
| Mean | | | | | | | 22.4 | |
| S.D. | | | | | | | 0.5 | |
| Abnormal estrous cycle (%) | | | Copulation index (%) | | Fertility index (%) | Gestation index (%) | Nursing index (%) | |
| 1/12 (8.3) | | | Male | Female | | | | |
| | | | 11/12 (91.7) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 11/11 (100.0) | 11/11 (100.0) | |

Estrous cycle : Female rats cycling normally ; Defined as having a cycle length between 4 and 6 days.

Female rats cycling abnormally ; Defined as having cycle length more than 7 days.

Copulation, pregnancy, parturition and nursing : + ; Positive. - ; Negative.

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of copulated animals / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

: Not applicable.

a : Not calculated due to continuing observed to diestrous until 16~28 days of administration.

INDIVIDUAL DATA 9-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Reproduction performance ANIMAL : Rat, CrI:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Female No. | Estrous cycle | | Paired male No. | Copulation | Pregnancy | Parturition | Gestation length (days) | Nursing |
|------------|--------------------|--------------------------|-----------------|------------|-----------|-------------|-------------------------|---------|
| | Normal or Abnormal | Mean cycle Length (days) | | | | | | |
| 351 | Normal | 4.0 | 301 | + | + | + | 22 | + |
| 352 | Normal | 4.0 | 302 | + | + | + | 22 | + |
| 353 | Normal | 4.3 | 303 | + | + | + | 22 | + |
| 354 | Normal | 4.0 | 304 | + | + | + | 22 | + |
| 355 | Normal | 4.0 | 305 | + | - | # | # | # |
| 356 | Normal | 4.0 | 306 | + | + | + | 22 | + |
| 357 | Normal | 4.0 | 307 | + | + | + | 22 | + |
| 358 | Normal | 4.0 | 308 | + | + | + | 22 | + |
| 359 | Normal | 4.0 | 309 | + | + | + | 22 | + |
| 360 | Normal | 4.0 | 310 | + | + | + | 22 | + |
| 361 | Normal | 4.7 | 311 | + | + | + | 23 | + |
| 362 | Normal | 4.0 | 312 | + | + | + | 22 | + |

| | | | | |
|----------------------------|--|---------------------|---------------------|-------------------|
| N | 12 | 11 | | |
| Mean | 4.08 | 22.1 | | |
| S.D. | 0.21 | 0.3 | | |
| Abnormal estrous cycle (%) | Copulation index (%) | Fertility index (%) | Gestation index (%) | Nursing index (%) |
| 0/12 (0.0) | Male 12/12 (100.0) Female 12/12 (100.0) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 11/11 (100.0) |

Estrous cycle : Female rats cycling normally ; Defined as having a cycle length between 4 and 6 days.

Female rats cycling abnormally ; Defined as having cycle length more than 7 days.

Copulation, pregnancy, parturition and nursing : + ; Positive, - ; Negative.

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of copulated animals / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 9-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Reproduction performance ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Female No. | Estrous cycle | | Paired male No. | Copulation | Pregnancy | Parturition | Gestation length (days) | Nursing |
|------------|--------------------|--------------------------|-----------------|------------|-----------|-------------|-------------------------|---------|
| | Normal or Abnormal | Mean cycle Length (days) | | | | | | |
| 451 | Normal | 4.0 | 401 | + | + | + | 22 | + |
| 452 | Normal | 4.0 | 402 | + | + | + | 23 | + |
| 453 | Normal | 4.0 | 403 | + | - | # | # | # |
| 454 | Normal | 4.0 | 404 | + | + | + | 22 | + |
| 455 | Normal | 4.0 | 405 | + | + | + | 22 | + |
| 456 | Normal | 4.0 | 406 | + | + | + | 22 | + |
| 457 | Normal | 4.0 | 407 | + | + | + | 23 | + |
| 458 | Normal | 4.0 | 408 | + | + | + | 22 | + |
| 459 | Normal | 4.0 | 409 | + | + | + | 22 | + |
| 460 | Normal | 4.0 | 410 | + | + | + | 22 | + |
| 461 | Normal | 5.0 | 411 | + | + | + | 23 | + |
| 462 | Normal | 4.0 | 412 | + | + | + | 22 | + |

| | | | | |
|----------------------------|--|---------------------|---------------------|-------------------|
| N | 12 | 11 | | |
| Mean | 4.08 | 22.3 | | |
| S.D. | 0.29 | 0.5 | | |
| Abnormal estrous cycle (%) | Copulation index (%) | Fertility index (%) | Gestation index (%) | Nursing index (%) |
| 0/12 (0.0) | Male 12/12 (100.0) Female 12/12 (100.0) | 11/12 (91.7) | 11/11 (100.0) | 11/11 (100.0) |

Estrous cycle : Female rats cycling normally ; Defined as having a cycle length between 4 and 6 days.

Female rats cycling abnormally ; Defined as having cycle length more than 7 days.

Copulation, pregnancy, parturition and nursing : + ; Positive. - ; Negative.

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of copulated animals / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

: Not applicable.

INDIVIDUAL DATA 10-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Pregnancy and litter data ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 0 mg/kg

| Dam No. | Number of corpora lutea | Number of implantation sites | Implantation index (%) | Delivery index (%) | Lactation Day 0 | | | | | | | | Lactation Day 4 | | | | | | | |
|---------|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|--------|---------------------|--------|--------|-----------|-----------------|----------------------|---------------------|------|--------|-----------|---------------------|--------|
| | | | | | Number of pups born | | | | Number of live pups | | | Sex ratio | | Live birth index (%) | Number of live pups | | | | Viability index (%) | |
| | | | | | Total | Male | Female | Dead | Total | Male | Female | Pups born | Live pups | | Total | Male | Female | Sex ratio | | |
| 151 | 17 | 17 | 100.00 | 100.00 | 17 | 6 | 11 | 0 | 17 | 6 | 11 | 0.35 | 0.35 | 100.00 | 17 | 6 | 11 | 0.35 | 100.00 | |
| 152 | 15 | 15 | 100.00 | 93.33 | 14 | 9 | 5 | 0 | 14 | 9 | 5 | 0.64 | 0.64 | 100.00 | 13 | 9 | 4 | 0.69 | 92.86 | |
| 153 | 16 | 15 | 93.75 | 100.00 | 15 | 6 | 9 | 0 | 15 | 6 | 9 | 0.40 | 0.40 | 100.00 | 15 | 6 | 9 | 0.40 | 100.00 | |
| 154 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 7 | 9 | 0 | 16 | 7 | 9 | 0.44 | 0.44 | 100.00 | 16 | 7 | 9 | 0.44 | 100.00 | |
| 155 | 14 | 14 | 100.00 | 92.86 | 13 | 5 | 8 | 0 | 13 | 5 | 8 | 0.38 | 0.38 | 100.00 | 13 | 5 | 8 | 0.38 | 100.00 | |
| 156 | 17 | 17 | 100.00 | 94.12 | 16 | 9 | 7 | 1 | 15 | 8 | 7 | 0.56 | 0.53 | 93.75 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 100.00 | |
| 157 | 15 | 15 | 100.00 | 86.67 | 13 | 6 | 7 | 0 | 13 | 6 | 7 | 0.46 | 0.46 | 100.00 | 13 | 6 | 7 | 0.46 | 100.00 | |
| 158 | 16 | 15 | 93.75 | 93.33 | 14 | 5 | 9 | 0 | 14 | 5 | 9 | 0.36 | 0.36 | 100.00 | 14 | 5 | 9 | 0.36 | 100.00 | |
| 159 | 15 | 15 | 100.00 | 86.67 | 13 | 8 | 5 | 0 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 0.62 | 100.00 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 100.00 | |
| 160 | 15 | 15 | 100.00 | 86.67 | 13 | 8 | 5 | 0 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 0.62 | 100.00 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 100.00 | |
| 161 | 15 | 15 | 100.00 | 93.33 | 14 | 4 | 10 | 2 | 12 | 3 | 9 | 0.29 | 0.25 | 85.71 | 12 | 3 | 9 | 0.25 | 100.00 | |
| 162 | 16 | 16 | 100.00 | 93.75 | 15 | 10 | 5 | 0 | 15 | 10 | 5 | 0.67 | 0.67 | 100.00 | 15 | 10 | 5 | 0.67 | 100.00 | |
| N | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| Mean | | 15.6 | 15.4 | 98.958 | 93.394 | 14.4 | 6.9 | 7.5 | 0.3 | 14.2 | 6.8 | 7.4 | 0.483 | 0.477 | 98.288 | 14.1 | 6.8 | 7.3 | 0.481 | 99.405 |
| S.D. | | 0.9 | 0.9 | 2.433 | 4.931 | 1.4 | 1.9 | 2.2 | 0.6 | 1.5 | 2.0 | 2.1 | 0.132 | 0.137 | 4.350 | 1.5 | 2.0 | 2.2 | 0.143 | 2.061 |
| M/C | | 9.2494* | 6.3643 | 11.5394** | 10.6769* | 5.8025 | | | ∞** | 3.5362 | | | 0.8553 | 1.1371 | | ∞** | 4.8082 | | 1.0682 | 7.0422 |
| F | | | 1.2450 | | | 1.7470 | | | | 0.9257 | | | 1.0782 | 1.1561 | | | 0.8367 | | 1.0444 | 0.4257 |
| H | | 6.7647† | | 3.4948 | 2.3056 | | | 2.3751 | | | | | | | 2.2978 | | | | | |

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation Day 0 = (number of male pups born / number of pups born) and (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation Day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

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

INDIVIDUAL DATA 10-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Pregnancy and litter data ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 30 mg/kg

| Dam No. | Number of corpora lutea | Number of implantation sites | Implantation index (%) | Delivery index (%) | Lactation Day 0 | | | | | | | | | | | | Lactation Day 4 | | | | |
|---------|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|------|---------------------|------|--------|-----------|-----------|----------------------|---------------------|--------|-----------------|-----------|---------------------|-------|--|
| | | | | | Number of pups born | | | | Number of live pups | | | Sex ratio | | Live birth index (%) | Number of live pups | | | | Viability index (%) | | |
| | | | | | Total | Male | Female | Dead | Total | Male | Female | Pups born | Live pups | | Total | Male | Female | Sex ratio | | | |
| 252 | 18 | 15 | 83.33 | 100.00 | 15 | 9 | 6 | 0 | 15 | 9 | 6 | 0.60 | 0.60 | 100.00 | 15 | 9 | 6 | 0.60 | 100.00 | | |
| 253 | 17 | 17 | 100.00 | 94.12 | 16 | 11 | 5 | 0 | 16 | 11 | 5 | 0.69 | 0.69 | 100.00 | 16 | 11 | 5 | 0.69 | 100.00 | | |
| 254 | 15 | 15 | 100.00 | 86.67 | 13 | 8 | 5 | 0 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 0.62 | 100.00 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 100.00 | | |
| 255 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 9 | 7 | 0 | 16 | 9 | 7 | 0.56 | 0.56 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 93.75 | | |
| 256 | 16 | 16 | 100.00 | 87.50 | 14 | 8 | 6 | 0 | 14 | 8 | 6 | 0.57 | 0.57 | 100.00 | 14 | 8 | 6 | 0.57 | 100.00 | | |
| 257 | 18 | 17 | 94.44 | 88.24 | 15 | 10 | 5 | 0 | 15 | 10 | 5 | 0.67 | 0.67 | 100.00 | 15 | 10 | 5 | 0.67 | 100.00 | | |
| 258 | 19 | 19 | 100.00 | 84.21 | 16 | 9 | 7 | 1 | 15 | 8 | 7 | 0.56 | 0.53 | 93.75 | 14 | 8 | 6 | 0.57 | 93.33 | | |
| 259 | 15 | 15 | 100.00 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 0.53 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 100.00 | | |
| 260 | 17 | 16 | 94.12 | 100.00 | 16 | 5 | 11 | 4 | 12 | 4 | 8 | 0.31 | 0.33 | 75.00 | 12 | 4 | 8 | 0.33 | 100.00 | | |
| 261 | 17 | 17 | 100.00 | 100.00 | 17 | 7 | 10 | 0 | 17 | 7 | 10 | 0.41 | 0.41 | 100.00 | 17 | 7 | 10 | 0.41 | 100.00 | | |
| 262 | 17 | 17 | 100.00 | 100.00 | 17 | 11 | 6 | 0 | 17 | 11 | 6 | 0.65 | 0.65 | 100.00 | 17 | 11 | 6 | 0.65 | 100.00 | | |
| | | N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | | |
| | | Mean | 16.8 | 16.4 | 97.445 | 94.613 | 15.5 | 8.6 | 6.8 | 0.5 | 15.0 | 8.5 | 6.5 | 0.561 | 0.560 | 97.159 | 14.8 | 8.4 | 6.5 | 0.561 | |
| | | S.D. | 1.3 | 1.2 | 5.211 | 6.610 | 1.2 | 1.7 | 2.0 | 1.2 | 1.5 | 2.0 | 1.5 | 0.113 | 0.109 | 7.585 | 1.5 | 2.0 | 1.5 | 0.109 | |

U 29.0000*

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) and (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

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

INDIVIDUAL DATA 10-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Pregnancy and litter data ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 100 mg/kg

| Dam No. | Number of corpora lutea | Number of implantation sites | Implantation index (%) | Delivery index (%) | Lactation Day 0 | | | | | | | | | | | | Lactation Day 4 | | | | |
|---------|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|------|--------|------|---------------------|------|--------|-----------|-----------|----------------------|---------------------|------|-----------------|-----------|---------------------|--------|--|
| | | | | | Number of pups born | | | | Number of live pups | | | Sex ratio | | Live birth index (%) | Number of live pups | | | | Viability index (%) | | |
| | | | | | Total | Male | Female | Dead | Total | Male | Female | Pups born | Live pups | | Total | Male | Female | Sex ratio | | | |
| 146 | 351 | 15 | 15 | 100.00 | 93.33 | 14 | 8 | 6 | 0 | 14 | 8 | 6 | 0.57 | 0.57 | 100.00 | 14 | 8 | 6 | 0.57 | 100.00 | |
| | 352 | 14 | 14 | 100.00 | 92.86 | 13 | 8 | 5 | 0 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 0.62 | 100.00 | 13 | 8 | 5 | 0.62 | 100.00 | |
| | 353 | 20 | 20 | 100.00 | 80.00 | 16 | 9 | 7 | 0 | 16 | 9 | 7 | 0.56 | 0.56 | 100.00 | 16 | 9 | 7 | 0.56 | 100.00 | |
| | 354 | 12 | 12 | 100.00 | 91.67 | 11 | 8 | 3 | 0 | 11 | 8 | 3 | 0.73 | 0.73 | 100.00 | 11 | 8 | 3 | 0.73 | 100.00 | |
| | 355 ^a | 0 | 0 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | | |
| | 356 | 17 | 16 | 94.12 | 87.50 | 14 | 10 | 4 | 1 | 13 | 9 | 4 | 0.71 | 0.69 | 92.86 | 13 | 9 | 4 | 0.69 | 100.00 | |
| | 357 | 19 | 16 | 84.21 | 100.00 | 16 | 10 | 6 | 0 | 16 | 10 | 6 | 0.63 | 0.63 | 100.00 | 16 | 10 | 6 | 0.63 | 100.00 | |
| | 358 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 8 | 8 | 0 | 16 | 8 | 8 | 0.50 | 0.50 | 100.00 | 16 | 8 | 8 | 0.50 | 100.00 | |
| | 359 | 18 | 17 | 94.44 | 88.24 | 15 | 8 | 7 | 0 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 0.53 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 100.00 | |
| | 360 | 15 | 15 | 100.00 | 53.33 | 8 | 4 | 4 | 0 | 8 | 4 | 4 | 0.50 | 0.50 | 100.00 | 7 | 3 | 4 | 0.43 | 87.50 | |
| | 361 | 17 | 16 | 94.12 | 87.50 | 14 | 4 | 10 | 0 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 0.29 | 100.00 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 100.00 | |
| | 362 | 17 | 16 | 94.12 | 93.75 | 15 | 7 | 8 | 0 | 15 | 7 | 8 | 0.47 | 0.47 | 100.00 | 14 | 7 | 7 | 0.50 | 93.33 | |
| N | | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | | |
| Mean | | 16.4 | 15.7 | 96.455 | 88.016 | 13.8 | 7.6 | 6.2 | 0.1 | 13.7 | 7.5 | 6.2 | 0.555 | 0.554 | 99.351 | 13.5 | 7.5 | 6.1 | 0.550 | 98.257 | |
| S.D. | | 2.3 | 2.0 | 4.957 | 12.857 | 2.4 | 2.0 | 2.1 | 0.3 | 2.5 | 1.9 | 2.1 | 0.122 | 0.120 | 2.153 | 2.7 | 2.1 | 2.0 | 0.123 | 4.091 | |

U 47.5000

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) and (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

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

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 10-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Pregnancy and litter data ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Female GROUP : 300 mg/kg

| Dam No. | Number of corpora lutea | Number of implantation sites | Implantation index (%) | Delivery index (%) | Lactation Day 0 | | | | | | | | | | | | Lactation Day 4 | | | | |
|------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|------|--------|------|---------------------|------|--------|-----------|-----------|----------------------|---------------------|------|-----------------|-----------|---------------------|--|--|
| | | | | | Number of pups born | | | | Number of live pups | | | Sex ratio | | Live birth index (%) | Number of live pups | | | | Viability index (%) | | |
| | | | | | Total | Male | Female | Dead | Total | Male | Female | Pups born | Live pups | | Total | Male | Female | Sex ratio | | | |
| 451 | 17 | 17 | 100.00 | 88.24 | 15 | 8 | 7 | 0 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 0.53 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 100.00 | | |
| 452 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 10 | 6 | 0 | 16 | 10 | 6 | 0.63 | 0.63 | 100.00 | 16 | 10 | 6 | 0.63 | 100.00 | | |
| 453 ^a | 0 | 0 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | | | |
| 454 | 15 | 15 | 100.00 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 0.53 | 100.00 | 15 | 8 | 7 | 0.53 | 100.00 | | |
| 455 | 17 | 17 | 100.00 | 88.24 | 15 | 10 | 5 | 0 | 15 | 10 | 5 | 0.67 | 0.67 | 100.00 | 14 | 9 | 5 | 0.64 | 93.33 | | |
| 456 | 17 | 17 | 100.00 | 82.35 | 14 | 4 | 10 | 0 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 0.29 | 100.00 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 100.00 | | |
| 457 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 5 | 11 | 0 | 16 | 5 | 11 | 0.31 | 0.31 | 100.00 | 16 | 5 | 11 | 0.31 | 100.00 | | |
| 458 | 14 | 13 | 92.86 | 92.31 | 12 | 8 | 4 | 0 | 12 | 8 | 4 | 0.67 | 0.67 | 100.00 | 12 | 8 | 4 | 0.67 | 100.00 | | |
| 459 | 14 | 14 | 100.00 | 100.00 | 14 | 4 | 10 | 0 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 0.29 | 100.00 | 14 | 4 | 10 | 0.29 | 100.00 | | |
| 460 | 14 | 14 | 100.00 | 92.86 | 13 | 6 | 7 | 0 | 13 | 6 | 7 | 0.46 | 0.46 | 100.00 | 13 | 6 | 7 | 0.46 | 100.00 | | |
| 461 | 13 | 13 | 100.00 | 84.62 | 11 | 7 | 4 | 0 | 11 | 7 | 4 | 0.64 | 0.64 | 100.00 | 11 | 7 | 4 | 0.64 | 100.00 | | |
| 462 | 16 | 16 | 100.00 | 100.00 | 16 | 7 | 9 | 0 | 16 | 7 | 9 | 0.44 | 0.44 | 100.00 | 16 | 7 | 9 | 0.44 | 100.00 | | |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | | | |
| Mean | 15.4 | 15.3 | 99.351 | 93.511 | 14.3 | 7.0 | 7.3 | 0.0 | 14.3 | 7.0 | 7.3 | 0.496 | 0.496 | 100.000 | 14.2 | 6.9 | 7.3 | 0.494 | 99.394 | | |
| S.D. | 1.4 | 1.6 | 2.153 | 6.867 | 1.7 | 2.1 | 2.5 | 0.0 | 1.7 | 2.1 | 2.5 | 0.150 | 0.150 | 0.000 | 1.7 | 2.0 | 2.5 | 0.147 | 2.011 | | |

U 62.0000

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) and (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

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

: Not applicable.

a : Non-pregnant.

INDIVIDUAL DATA 11-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 0 mg/kg

| Dam No. | Day of lactation period | Male | | | Female | |
|---------|-------------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| | | Number of pups | Findings | | Number of pups | Findings |
| 151 | 0-4 | 6 | No abnormal findings ; 6 | | 11 | No abnormal findings ; 11 |
| 152 | 0 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| | 1 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 5 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 4 |
| | 2-4 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| 153 | 0-4 | 6 | No abnormal findings ; 6 | | 9 | No abnormal findings ; 9 |
| 154 | 0-4 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 9 | No abnormal findings ; 9 |
| 155 | 0-4 | 5 | No abnormal findings ; 5 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| 156 | 0 | 9 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 148 | 1-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 157 | 0-4 | 6 | No abnormal findings ; 6 | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 158 | 0-4 | 5 | No abnormal findings ; 5 | 9 | No abnormal findings ; 9 |
| | 159 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| | 160 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| | 161 | 0 | 4 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 3 | 10 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 9 |
| | | 1-4 | 3 | No abnormal findings ; 3 | 9 | No abnormal findings ; 9 |
| | 162 | 0-4 | 10 | No abnormal findings ; 10 | 5 | No abnormal findings ; 5 |

INDIVIDUAL DATA 11-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 30 mg/kg

| Dam No. | Day of lactation period | Male | | | Female | |
|---------|-------------------------|----------------|--------------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|
| | | Number of pups | Findings | | Number of pups | Findings |
| 252 | 0-4 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |
| 253 | 0-4 | 11 | No abnormal findings ; 11 | | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| 254 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| 255 | 0-2 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 3 | 9 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 256 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |
| 257 | 0-4 | 10 | No abnormal findings ; 10 | | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| 258 | 0 | 9 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 1-3 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| | 4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 6 |
| 259 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 260 | 0 | 5 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 4 | | 11 | Death ; 3 , No abnormal findings ; 8 |
| | 1-4 | 4 | No abnormal findings ; 4 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| 261 | 0-4 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 10 | No abnormal findings ; 10 |
| 262 | 0-4 | 11 | No abnormal findings ; 11 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |

INDIVIDUAL DATA 11-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tributoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 100 mg/kg

| Dam No. | Day of lactation period | Male | | | Female | |
|---------|-------------------------|----------------|---|--|----------------|---|
| | | Number of pups | Findings | | Number of pups | Findings |
| 351 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |
| 352 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 5 | No abnormal findings ; 5 |
| 353 | 0 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 7 | Milk-band negative ; 1 , No abnormal findings ; 6 |
| | 1-4 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 354 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 3 | No abnormal findings ; 3 |
| 356 | 0 | 10 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 9 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| | 1-4 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| 357 | 0-4 | 10 | No abnormal findings ; 10 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |
| 358 | 0 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| | 1 | 8 | Milk-band negative ; 1 , No abnormal findings ; 7 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| | 2-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| 359 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 360 | 0 | 4 | No abnormal findings ; 4 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| | 1 | 4 | Death (Lost) ; 1 , No abnormal findings ; 3 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| | 2-4 | 3 | No abnormal findings ; 3 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| 361 | 0-4 | 4 | No abnormal findings ; 4 | | 10 | No abnormal findings ; 10 |
| 362 | 0,1 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 8 | No abnormal findings ; 8 |
| | 2 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 8 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 7 |
| | 3,4 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |

INDIVIDUAL DATA 11-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

General appearance of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 300 mg/kg

| Dam No. | Day of lactation period | Male | | | Female | |
|---------|-------------------------|----------------|--------------------------------------|--|----------------|--|
| | | Number of pups | Findings | | Number of pups | Findings |
| 451 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 452 | 0-4 | 10 | No abnormal findings ; 10 | | 6 | No abnormal findings ; 6 |
| 454 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 455 | 0 | 10 | No abnormal findings ; 10 | | 5 | Rudimentary tail , Anal atresia ; 1 , No abnormal findings ; 4 |
| | 1 | 10 | Death ; 1 , No abnormal findings ; 9 | | 5 | Rudimentary tail , Anal atresia ; 1 , No abnormal findings ; 4 |
| | 2-4 | 9 | No abnormal findings ; 9 | | 5 | Rudimentary tail , Anal atresia ; 1 , No abnormal findings ; 4 |
| 456 | 0-4 | 4 | No abnormal findings ; 4 | | 10 | No abnormal findings ; 10 |
| 457 | 0-4 | 5 | No abnormal findings ; 5 | | 11 | No abnormal findings ; 11 |
| 458 | 0-4 | 8 | No abnormal findings ; 8 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| 459 | 0-4 | 4 | No abnormal findings ; 4 | | 10 | No abnormal findings ; 10 |
| 460 | 0-4 | 6 | No abnormal findings ; 6 | | 7 | No abnormal findings ; 7 |
| 461 | 0-4 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 4 | No abnormal findings ; 4 |
| 462 | 0-4 | 7 | No abnormal findings ; 7 | | 9 | No abnormal findings ; 9 |

INDIVIDUAL DATA 12-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 0 mg/kg

| Dam No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | | |
|---------|-----------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Male | | | | | | Female | | | | | |
| | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | |
| | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean |
| 151 | 6 | 5.7 | 6 | 5.9 | 6 | 8.7 | 11 | 5.5 | 11 | 5.8 | 11 | 8.7 |
| 152 | 9 | 6.4 | 9 | 7.0 | 9 | 10.8 | 5 | 5.8 | 4 | 6.6 | 4 | 10.4 |
| 153 | 6 | 6.2 | 6 | 6.7 | 6 | 9.6 | 9 | 6.1 | 9 | 6.7 | 9 | 9.6 |
| 154 | 7 | 7.1 | 7 | 7.8 | 7 | 10.4 | 9 | 6.7 | 9 | 7.2 | 9 | 9.3 |
| 155 | 5 | 6.5 | 5 | 7.0 | 5 | 10.4 | 8 | 6.2 | 8 | 6.8 | 8 | 10.0 |
| 156 | 8 | 7.1 | 8 | 7.9 | 8 | 11.2 | 7 | 6.6 | 7 | 7.2 | 7 | 10.1 |
| 157 | 6 | 6.8 | 6 | 7.4 | 6 | 10.5 | 7 | 6.3 | 7 | 7.2 | 7 | 10.1 |
| 158 | 5 | 6.4 | 5 | 7.1 | 5 | 11.1 | 9 | 6.0 | 9 | 6.7 | 9 | 10.1 |
| 159 | 8 | 6.9 | 8 | 7.6 | 8 | 11.1 | 5 | 6.6 | 5 | 7.3 | 5 | 10.2 |
| 160 | 8 | 7.7 | 8 | 8.6 | 8 | 12.5 | 5 | 7.3 | 5 | 8.1 | 5 | 11.9 |
| 161 | 3 | 7.3 | 3 | 8.1 | 3 | 11.8 | 9 | 6.9 | 9 | 7.7 | 9 | 11.0 |
| 162 | 10 | 6.4 | 10 | 7.0 | 10 | 9.4 | 5 | 5.8 | 5 | 6.3 | 5 | 8.6 |
| N | 12 | | 12 | | 12 | | 12 | | 12 | | 12 | |
| Mean | 6.71 | | 7.34 | | 10.63 | | 6.32 | | 6.97 | | 10.00 | |
| S.D. | 0.55 | | 0.72 | | 1.05 | | 0.52 | | 0.62 | | 0.91 | |
| S.E. | 0.16 | | 0.21 | | 0.30 | | 0.15 | | 0.18 | | 0.26 | |
| M/C | 0.5843 | | 1.3718 | | 2.8734 | | 0.2486 | | 0.3302 | | 1.9869 | |
| F | 1.2914 | | 1.3335 | | 0.6736 | | 1.4983 | | 2.2002 | | 0.7852 | |

n : Number of pups.

INDIVIDUAL DATA 12-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 30 mg/kg

| Dam No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | | | |
|---------|-----------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|--|
| | Male | | | | | | Female | | | | | | |
| | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | |
| | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | |
| 252 | 9 | 6.1 | 9 | 6.8 | 9 | 9.8 | 6 | 6.1 | 6 | 6.6 | 6 | 9.8 | |
| 253 | 11 | 6.6 | 11 | 7.1 | 11 | 10.4 | 5 | 6.0 | 5 | 6.5 | 5 | 9.5 | |
| 254 | 8 | 7.7 | 8 | 8.4 | 8 | 11.8 | 5 | 7.2 | 5 | 8.1 | 5 | 11.5 | |
| 255 | 9 | 6.3 | 9 | 6.7 | 8 | 9.9 | 7 | 6.2 | 7 | 6.7 | 7 | 9.4 | |
| 256 | 8 | 6.5 | 8 | 7.6 | 8 | 10.8 | 6 | 6.2 | 6 | 7.0 | 6 | 10.2 | |
| 257 | 10 | 6.5 | 10 | 6.8 | 10 | 10.2 | 5 | 6.1 | 5 | 6.5 | 5 | 9.6 | |
| 258 | 8 | 7.1 | 8 | 7.8 | 8 | 11.0 | 7 | 7.2 | 7 | 7.8 | 6 | 11.4 | |
| 259 | 8 | 6.4 | 8 | 7.0 | 8 | 9.9 | 7 | 6.1 | 7 | 6.6 | 7 | 9.2 | |
| 260 | 4 | 7.0 | 4 | 7.6 | 4 | 11.4 | 8 | 6.8 | 8 | 7.6 | 8 | 11.5 | |
| 261 | 7 | 6.9 | 7 | 7.7 | 7 | 10.6 | 10 | 6.5 | 10 | 7.1 | 10 | 10.2 | |
| 262 | 11 | 6.4 | 11 | 7.1 | 11 | 10.6 | 6 | 5.8 | 6 | 6.2 | 6 | 8.8 | |
| N | | | 11 | | | 11 | | | 11 | | | 11 | |
| Mean | | | 6.68 | | | 7.33 | | | 10.58 | | | 6.38 | |
| S.D. | | | 0.46 | | | 0.53 | | | 0.64 | | | 0.48 | |
| S.E. | | | 0.14 | | | 0.16 | | | 0.19 | | | 0.15 | |
| | | | | | | | | | | | | 0.18 | |
| | | | | | | | | | | | | 0.29 | |

n : Number of pups.

INDIVIDUAL DATA 12-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 100 mg/kg

| Dam No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | | |
|---------|-----------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Male | | | | | | Female | | | | | |
| | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | |
| | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean |
| 351 | 8 | 6.2 | 8 | 6.9 | 8 | 10.4 | 6 | 5.9 | 6 | 6.6 | 6 | 10.2 |
| 352 | 8 | 6.2 | 8 | 7.0 | 8 | 11.0 | 5 | 5.9 | 5 | 6.6 | 5 | 10.7 |
| 353 | 9 | 6.0 | 9 | 6.3 | 9 | 9.3 | 7 | 5.4 | 7 | 5.6 | 7 | 8.1 |
| 354 | 8 | 7.2 | 8 | 8.1 | 8 | 11.9 | 3 | 6.2 | 3 | 6.9 | 3 | 10.1 |
| 356 | 9 | 6.0 | 9 | 6.7 | 9 | 9.7 | 4 | 5.8 | 4 | 6.5 | 4 | 9.5 |
| 357 | 10 | 6.0 | 10 | 6.4 | 10 | 9.4 | 6 | 5.7 | 6 | 6.2 | 6 | 8.8 |
| 358 | 8 | 6.0 | 8 | 6.1 | 8 | 8.6 | 8 | 6.0 | 8 | 6.1 | 8 | 9.2 |
| 359 | 8 | 6.5 | 8 | 7.2 | 8 | 10.8 | 7 | 5.8 | 7 | 6.3 | 7 | 9.5 |
| 360 | 4 | 6.3 | 3 | 7.1 | 3 | 10.9 | 4 | 6.3 | 4 | 6.3 | 4 | 9.5 |
| 361 | 4 | 7.5 | 4 | 8.0 | 4 | 10.1 | 10 | 7.1 | 10 | 7.7 | 10 | 10.0 |
| 362 | 7 | 5.8 | 7 | 6.0 | 7 | 9.1 | 8 | 5.6 | 8 | 5.9 | 7 | 9.3 |
| N | 11 | | 11 | | 11 | | 11 | | 11 | | 11 | |
| Mean | 6.34 | | 6.89 | | 10.11 | | 5.97 | | 6.43 | | 9.54 | |
| S.D. | 0.54 | | 0.70 | | 0.99 | | 0.45 | | 0.55 | | 0.71 | |
| S.E. | 0.16 | | 0.21 | | 0.30 | | 0.14 | | 0.17 | | 0.22 | |

n : Number of pups.

INDIVIDUAL DATA 12-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Body weight of pups ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) SEX : Male, Female GROUP : 300 mg/kg

| Dam No. | Body weight (g) | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|-------|---------------|-------|---------------|--------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|--------|
| | Male | | | | | | Female | | | | | |
| | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | | Lactation day | |
| | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean | n | Mean |
| 451 | 8 | 6.2 | 8 | 6.9 | 8 | 9.7 | 7 | 5.6 | 7 | 6.3 | 7 | 8.7 |
| 452 | 10 | 7.1 | 10 | 7.9 | 10 | 10.6 | 6 | 6.7 | 6 | 7.4 | 6 | 10.3 |
| 454 | 8 | 6.3 | 8 | 6.7 | 8 | 9.5 | 7 | 6.0 | 7 | 6.4 | 7 | 8.7 |
| 455 ^a | 10 | (6.0) | 9 | (6.9) | 9 | (10.6) | 5 | (6.1) | 5 | (6.7) | 5 | (10.2) |
| 456 | 4 | 7.0 | 4 | 7.9 | 4 | 10.6 | 10 | 6.5 | 10 | 7.1 | 10 | 9.8 |
| 457 | 5 | 6.3 | 5 | 6.7 | 5 | 9.3 | 11 | 5.8 | 11 | 6.3 | 11 | 9.2 |
| 458 | 8 | 6.4 | 8 | 7.1 | 8 | 10.7 | 4 | 6.2 | 4 | 7.0 | 4 | 10.2 |
| 459 | 4 | 6.8 | 4 | 7.6 | 4 | 11.2 | 10 | 6.3 | 10 | 7.1 | 10 | 10.5 |
| 460 | 6 | 7.7 | 6 | 8.7 | 6 | 11.5 | 7 | 7.1 | 7 | 8.1 | 7 | 11.2 |
| 461 | 7 | 7.4 | 7 | 8.3 | 7 | 12.3 | 4 | 6.9 | 4 | 7.9 | 4 | 12.2 |
| 462 | 7 | 5.9 | 7 | 6.4 | 7 | 8.9 | 9 | 5.7 | 9 | 6.3 | 9 | 9.0 |
| N | 10 | | 10 | | 10 | | 10 | | 10 | | 10 | |
| Mean | 6.71 | | 7.42 | | 10.43 | | 6.28 | | 6.99 | | 9.98 | |
| S.D. | 0.58 | | 0.77 | | 1.07 | | 0.52 | | 0.67 | | 1.14 | |
| S.E. | 0.18 | | 0.24 | | 0.34 | | 0.16 | | 0.21 | | 0.36 | |

a : Sex determination error occurred in a pup (Values in parentheses are excluded from calculation).

n : Number of pups.

INDIVIDUAL DATA 13-1

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings of pups euthanized on day 4 of lactation ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) GROUP : 0 mg/kg

| Dam No. | Number of pups | | Findings |
|---------|----------------|--------|----------------------|
| | Male | Female | |
| 151 | 6 | 11 | No abnormal findings |
| 152 | 9 | 4 | No abnormal findings |
| 153 | 6 | 9 | No abnormal findings |
| 154 | 7 | 9 | No abnormal findings |
| 155 | 5 | 8 | No abnormal findings |
| 156 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 157 | 6 | 7 | No abnormal findings |
| 158 | 5 | 9 | No abnormal findings |
| 159 | 8 | 5 | No abnormal findings |
| 160 | 8 | 5 | No abnormal findings |
| 161 | 3 | 9 | No abnormal findings |
| 162 | 10 | 5 | No abnormal findings |

INDIVIDUAL DATA 13-2

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings of pups euthanized on day 4 of lactation ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) GROUP : 30 mg/kg

| Dam No. | Number of pups | | Findings |
|---------|----------------|--------|----------------------|
| | Male | Female | |
| 252 | 9 | 6 | No abnormal findings |
| 253 | 11 | 5 | No abnormal findings |
| 254 | 8 | 5 | No abnormal findings |
| 255 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 256 | 8 | 6 | No abnormal findings |
| 257 | 10 | 5 | No abnormal findings |
| 258 | 8 | 6 | No abnormal findings |
| 259 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 260 | 4 | 8 | No abnormal findings |
| 261 | 7 | 10 | No abnormal findings |
| 262 | 11 | 6 | No abnormal findings |

INDIVIDUAL DATA 13-3

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings of pups euthanized on day 4 of lactation ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) GROUP : 100 mg/kg

| Dam No. | Number of pups | | Findings |
|---------|----------------|--------|----------------------|
| | Male | Female | |
| 351 | 8 | 6 | No abnormal findings |
| 352 | 8 | 5 | No abnormal findings |
| 353 | 9 | 7 | No abnormal findings |
| 354 | 8 | 3 | No abnormal findings |
| 356 | 9 | 4 | No abnormal findings |
| 357 | 10 | 6 | No abnormal findings |
| 358 | 8 | 8 | No abnormal findings |
| 359 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 360 | 3 | 4 | No abnormal findings |
| 361 | 4 | 10 | No abnormal findings |
| 362 | 7 | 7 | No abnormal findings |

INDIVIDUAL DATA 13-4

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings of pups euthanized on day 4 of lactation ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD) GROUP : 300 mg/kg

| Dam No. | Number of pups | | Findings |
|---------|----------------|--------|--|
| | Male | Female | |
| 451 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 452 | 10 | 6 | No abnormal findings |
| 454 | 8 | 7 | No abnormal findings |
| 455 | 9 | 5 | External : Rudimentary tail , Anal atresia ; 1(Female) , No abnormal findings ; 13 |
| 456 | 4 | 10 | No abnormal findings |
| 457 | 5 | 11 | No abnormal findings |
| 458 | 8 | 4 | No abnormal findings |
| 459 | 4 | 10 | No abnormal findings |
| 460 | 6 | 7 | No abnormal findings |
| 461 | 7 | 4 | No abnormal findings |
| 462 | 7 | 9 | No abnormal findings |

INDIVIDUAL DATA 14

STUDY NO. SR09201 TITLE : Tribtoxyethylphosphate Reproduction/developmental toxicity screening test (p.o.)

Gross findings of dead pups on days 0-4 of lactation ANIMAL : Rat, Crl:CD(SD)

| Group | Dam No. | Day of death | Number of pups | | Findings |
|-----------|---------|--------------|----------------|--------|---|
| | | | Male | Female | |
| 0 mg/kg | 152 | 1 | 0 | 1 | Abdominal cavity : Autodestruction |
| | 156 | 0 | 1 | 0 | No abnormal findings |
| | 161 | 0 | 1 | 1 | No abnormal findings |
| 30 mg/kg | 255 | 3 | 1 | 0 | No abnormal findings |
| | 258 | 0 | 1 | 0 | No abnormal findings |
| | | 4 | 0 | 1 | Abdominal cavity : Autodestruction |
| | 260 | 0 | 1 | 3 | Abdominal cavity : Autodestruction ; 1(Female) , No abnormal findings ; 3 |
| 100 mg/kg | 356 | 0 | 1 | 0 | Loss of the tip of tongue because of maternal cannibalism Abdominal cavity : Autodestruction |
| | 360 | 1 | 1 | 0 | Lost |
| | 362 | 2 | 0 | 1 | Liver : Swelling , Dark red discoloration |
| 300 mg/kg | 455 | 1 | 1 | 0 | No abnormal findings |



試験成績書

2010年07月14日

東京化成工業株式会社 品質保証部
〒103-0023
東京都中央区日本橋本町4丁目10番地
TEL: 03(5640)8860 FAX: 03

製品名: Tris(2-butoxyethyl) Phosphate

製品コード: P0683 等級: EP 製品ロット: D5NDF 判定: 合格

| 項目 | 結果 | 規格値 |
|------------|--------|-----------------|
| 純度(GC) | 96.6 % | 95.0 %以上 |
| 比重 (20/20) | 1.0195 | 1.0170 ~ 1.0200 |
| 屈折率 n20/D | 1.4376 | 1.4360 ~ 1.4380 |

報 告 書

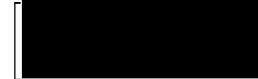
整理 No.V0132

株式会社 化合物安全性研究所
安全性研究部

2011年 02月 16日

東京化成工業株式会社 深谷工場
 分析センター

〒366-0816 埼玉県深谷市権合 725 番地
 TEL 048-571-3466
 FAX 048-571-1810



TCI 製品コード P0683 りん酸トリス(2-ブロキシエチル)の分析につきましてご報告致します。

分析試料

P0683 りん酸トリス(2-ブロキシエチル) ロット:D5NDF [東京化成工業(株) 製]

1. 純度(GC)

(1) 分析条件

カラム : 5%Diphenyl 95%Dimethylpolysiloxane
 0.25 μm × 30m × 0.25mm

カラム 温度: 最初 250°Cで 10 分間保ち、その後 20°C/min で 330°Cまで昇温し、
 その温度に 11 分間保つ。

気化室温度: 300°C

検出器温度: 330°C

キャリヤガス: ヘリウム 線速度 30cm/sec.

検出器: FID

注入法: スプリット法 スプリット比 (1:300)

注入量: 試料 0.1 μl

定量法: 未補正面積百分率法

機器: HP6890

(2) 結果 (未補正面積百分率) 添付データ 4 枚

①96.84% ②96.82% 平均 96.8%

2. 比重 SG₂₀²⁰ 1.0192

3. 屈折率 n_D²⁰ 1.4375

この報告書に関するご質問は 田部井 までお願い致します。

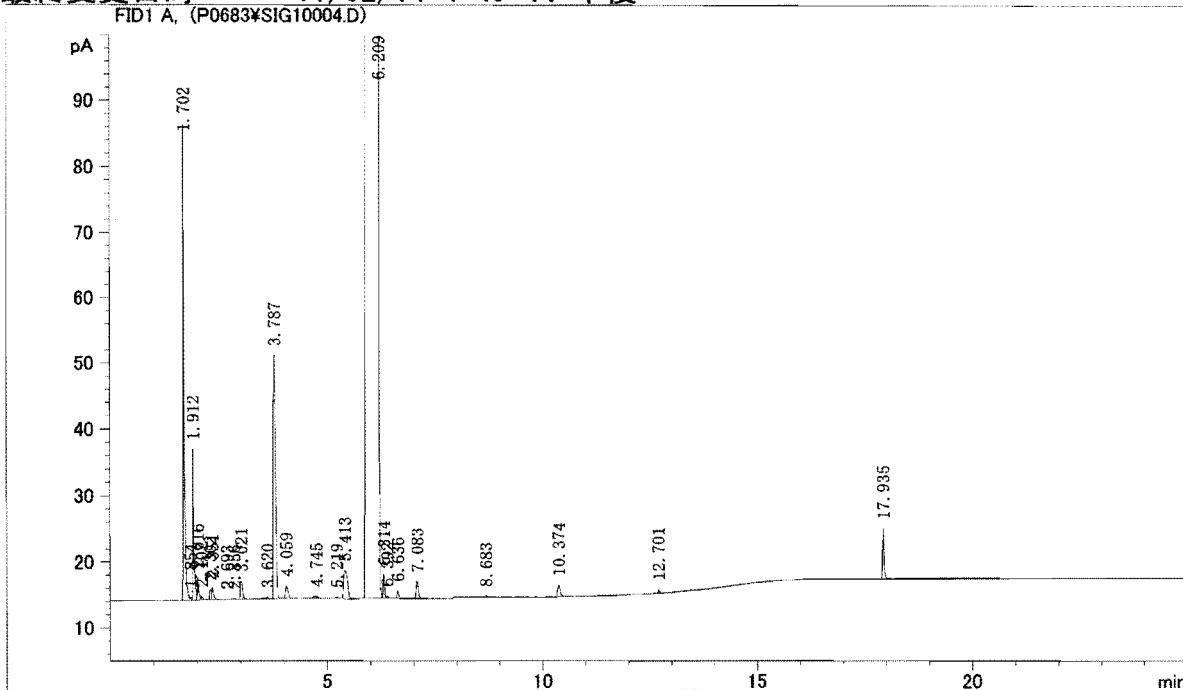
データ ファイル C:\HPCHEM\1\DATA\P0683\SIG10004.D

サンプル名: V0132

TCI P0683 Lot. D5NDF

注入日 : 11/02/14 4:52:39 午後
 サンプル名 : V0132
 オペレータ :
 メソッド : C:\HPCHEM\1\METHODS\P0683.M
 最終変更日時 : 11/02/14 4:49:44 午後

バイアル : 101
 注入回数 : 1
 注入量 : マニュアル



面積 パーセント レポート

表示順 : シグナル
 倍率 : 1.0000
 希釀率 : 1.0000

シグナル 1: FID1 A.

| ピーク # | RT [min] | タイプ | 幅 [min] | 面積 [pA*s] | 高さ [pA] | 面積 % |
|-------|----------|-----|---------|------------|------------|---------|
| 1 | 1.702 | BV | 0.0236 | 112.28295 | 69.70860 | 0.89219 |
| 2 | 1.854 | VV | 0.0288 | 1.06392 | 4.84695e-1 | 0.00845 |
| 3 | 1.912 | VW | 0.0233 | 37.58409 | 22.74209 | 0.29864 |
| 4 | 2.016 | VV | 0.0288 | 7.03196 | 3.41758 | 0.05588 |
| 5 | 2.107 | VV | 0.0354 | 1.44203 | 5.49480e-1 | 0.01146 |
| 6 | 2.302 | VV | 0.0434 | 4.64560 | 1.56823 | 0.03691 |
| 7 | 2.351 | VP | 0.0373 | 5.08022 | 1.86923 | 0.04037 |
| 8 | 2.693 | PB | 0.0380 | 4.36592e-1 | 1.65122e-1 | 0.00347 |
| 9 | 2.856 | BP | 0.0537 | 8.62446e-1 | 2.09135e-1 | 0.00685 |
| 10 | 3.021 | VB | 0.0616 | 10.31141 | 2.73453 | 0.08193 |
| 11 | 3.620 | PP | 0.0764 | 1.61432 | 2.85325e-1 | 0.01283 |
| 12 | 3.787 | VB | 0.0592 | 128.80167 | 36.78733 | 1.02345 |

装置 1 11/02/14 6:08:27 午後

ページ 1 / 2

データ ファイル C:\HPCHEM\1\DATA\P0683\SIG10004.D

サンプル名: V0132

| ピーカ # | RT [min] | タイプ # | 幅 [min] | 面積 [pA*s] | 高さ [pA] | 面積 % |
|----------|-------------|----------|------------|--------------|------------|----------|
| 13 | 4.059 | PB | 0.0625 | 7.42794 | 1.86407 | 0.05902 |
| 14 | 4.745 | BB | 0.0773 | 2.11168 | 3.25232e-1 | 0.01678 |
| 15 | 5.219 | PP | 0.0605 | 1.10140 | 2.24396e-1 | 0.00875 |
| 16 | 5.413 | VP | 0.0832 | 26.04340 | 4.26703 | 0.20694 |
| 17 | 6.209 | BV | 0.1257 | 1.21874e4 | 1176.41675 | 96.84019 |
| 18 | 6.314 | VV | 0.0333 | 7.79966 | 3.60302 | 0.06198 |
| 19 | 6.392 | VB | 0.0391 | 8.63306e-1 | 3.31953e-1 | 0.00686 |
| 20 | 6.636 | BP | 0.0441 | 3.30120 | 1.16954 | 0.02623 |
| 21 | 7.083 | BP | 0.0550 | 8.99183 | 2.58197 | 0.07145 |
| 22 | 8.683 | BB | 0.0467 | 4.17907e-1 | 1.16345e-1 | 0.00332 |
| 23 | 10.374 | PB | 0.0625 | 7.29321 | 1.74134 | 0.05795 |
| 24 | 12.701 | BP | 0.0413 | 1.51179 | 5.30286e-1 | 0.01201 |
| 25 | 17.935 | BB | 0.0403 | 19.64450 | 7.66653 | 0.15609 |
| トータル : | | | 1.25851e4 | 1341.35980 | | |

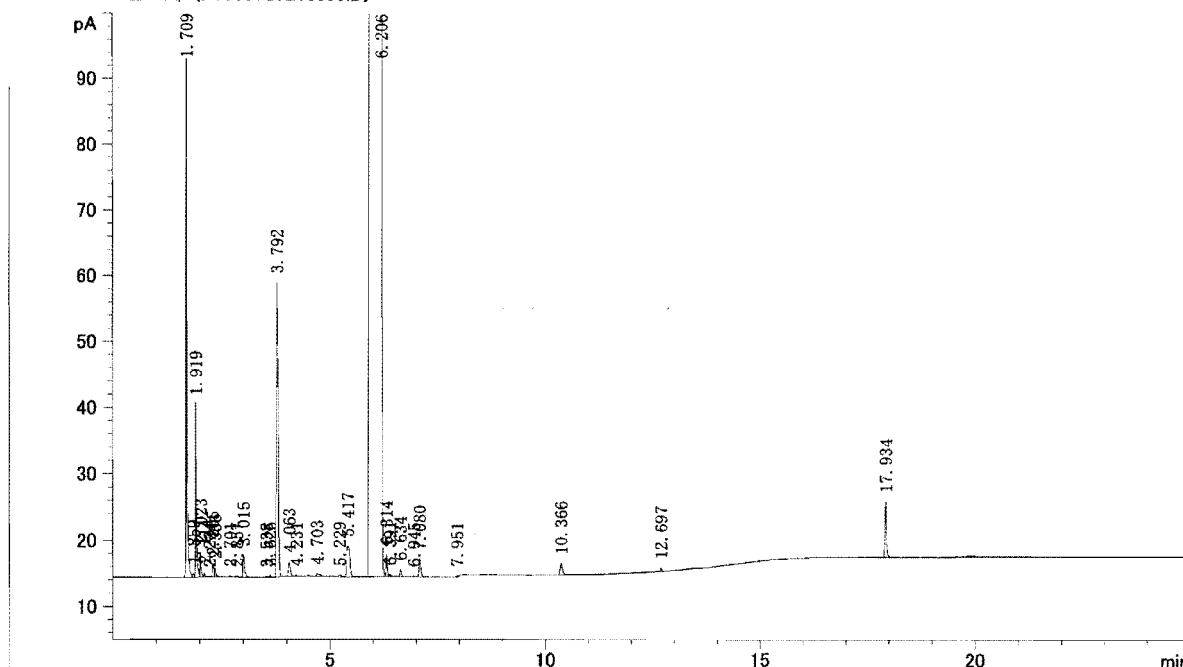
===== *** End of Report *** =====

データ ファイル C:\HPCHEM\1\DATA\P0683\SIG10005.D

サンプル名: V0132

TCI P0683 Lot. D5NDF

=====
 注入日 : 11/02/14 5:29:35 午後
 サンプル名 : V0132
 オペレータ :
 バイアル : 101
 メソッド : C:\HPCHEM\1\METHODS\P0683.M
 最終変更日時 : 11/02/14 4:49:44 午後
 注入回数 : 1
 注入量 : マニュアル
 FID1 A. (P0683\SIG10005.D)



面積 パーセント レポート

=====
 表示順 : シグナル
 倍率 : 1.0000
 希釈率 : 1.0000
 =====

シグナル 1: FID1 A.

| ピーク # | RT [min] | タイプ | 幅 [min] | 面積 [pA*s] | 高さ [pA] | 面積 % |
|-------|----------|-----|---------|------------|------------|---------|
| 1 | 1.709 | BV | 0.0204 | 104.89733 | 78.36272 | 0.88967 |
| 2 | 1.859 | VV | 0.0362 | 1.69597 | 6.13957e-1 | 0.01438 |
| 3 | 1.919 | VV | 0.0198 | 35.27480 | 26.07361 | 0.29918 |
| 4 | 2.023 | VV | 0.0247 | 6.49323 | 3.80281 | 0.05507 |
| 5 | 2.114 | VB | 0.0309 | 1.41799 | 6.53379e-1 | 0.01203 |
| 6 | 2.224 | BV | 0.0314 | 3.08746e-1 | 1.35642e-1 | 0.00262 |
| 7 | 2.305 | VV | 0.0419 | 5.15287 | 1.85861 | 0.04370 |
| 8 | 2.356 | VB | 0.0296 | 2.92863 | 1.38024 | 0.02484 |
| 9 | 2.701 | BP | 0.0291 | 3.76274e-1 | 2.00109e-1 | 0.00319 |
| 10 | 2.857 | PB | 0.0512 | 7.36834e-1 | 2.19347e-1 | 0.00625 |
| 11 | 3.015 | PB | 0.0409 | 8.96927 | 3.33811 | 0.07607 |
| 12 | 3.538 | PV | 0.0425 | 4.47718e-1 | 1.58697e-1 | 0.00380 |

装置 1 11/02/14 6:08:11 午後

ページ 1 / 2

データ ファイル C:\HPCHEM\1\DATA\P0683\SIG10005.D

サンプル名: V0132

| ピーカー # | RT [min] | タイプ # | 幅 [min] | 面積 [pA*s] | 高さ [pA] | 面積 % |
|-----------|-------------|----------|------------|--------------|-------------|-----------|
| 13 | 3. 625 | VP | 0. 0364 | 7. 69788e-1 | 3. 16447e-1 | 0. 00653 |
| 14 | 3. 792 | VB | 0. 0455 | 121. 49647 | 44. 50407 | 1. 03045 |
| 15 | 4. 063 | PB | 0. 0535 | 7. 14102 | 2. 22005 | 0. 06057 |
| 16 | 4. 231 | BB | 0. 0342 | 3. 04716e-1 | 1. 17741e-1 | 0. 00258 |
| 17 | 4. 703 | PB | 0. 0668 | 2. 13571 | 4. 12758e-1 | 0. 01811 |
| 18 | 5. 229 | PV | 0. 0572 | 1. 25496 | 2. 75182e-1 | 0. 01064 |
| 19 | 5. 417 | VP | 0. 0740 | 24. 29523 | 4. 69520 | 0. 20606 |
| 20 | 6. 206 | BV | 0. 1195 | 1. 14157e4 | 1152. 87488 | 96. 81993 |
| 21 | 6. 314 | VV | 0. 0336 | 7. 20012 | 3. 38164 | 0. 06107 |
| 22 | 6. 391 | VB | 0. 0378 | 7. 06311e-1 | 2. 76140e-1 | 0. 00599 |
| 23 | 6. 634 | PB | 0. 0418 | 2. 85393 | 1. 06188 | 0. 02421 |
| 24 | 6. 945 | BP | 0. 0511 | 4. 41453e-1 | 1. 37355e-1 | 0. 00374 |
| 25 | 7. 080 | VP | 0. 0469 | 8. 44005 | 2. 75893 | 0. 07158 |
| 26 | 7. 951 | PV | 0. 0430 | 5. 61946e-1 | 1. 91427e-1 | 0. 00477 |
| 27 | 10. 366 | BB | 0. 0615 | 7. 14221 | 1. 77008 | 0. 06058 |
| 28 | 12. 697 | PP | 0. 0325 | 9. 45583e-1 | 4. 66205e-1 | 0. 00802 |
| 29 | 17. 934 | BB | 0. 0373 | 20. 55995 | 8. 42893 | 0. 17438 |

トータル : 1. 17906e4 1340. 68615

===== *** End of Report *** =====

最終報告書

試験名

投与液中のリン酸トリブトキシエチルの安定性試験

著者

TRUE COPY OF ORIGINAL

10/21/10

試験終了日

2010年10月19日

試験施設

株式会社日曹分析センター(略称 NCAS) 小田原事業所
〒250-0216 神奈川県小田原市高田 345

試験委託者

株式会社化合物安全性研究所
〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄 363 番 24

試験番号

NCAS 10-193

GLP 適合陳述書

試験番号 : NCAS 10-193

試験名 : 投与液中のリン酸トリブトキシエチルの安定性試験

この試験は、以下の GLP 規則に従って実施した。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成 15 年 11 月 21 日 薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号）、最終改正 平成 20 年 7 月 4 日

この試験はここに述べられた方法により行われ、この最終報告書は試験実施により得られた生データを正確に反映したものである。

試験責任者 :

10 / 19 / 2010

株式会社日曹分析センター 小田原事業所

信頼性保証書

試験番号： NCAS 10-193

試験名： 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験

上記試験の信頼性保証の監査または査察を適用 GLP および信頼性保証部門 (QAU) の SOP に基づいて実施した。監査または査察の結果は、以下の日付で試験責任者および運営管理者に報告した。

| 監査または査察項目 | 日付 (月/日/年) | | |
|------------------|---------------|------------|------------|
| | 査察日 | 報告日 | |
| | | 試験責任者 | 運営管理者 |
| 試験計画書 | 8/6/2010 | 8/6/2010 | 8/6/2010 |
| 実験操作 | | | |
| ・ IR スペクトル測定 | 8/9/2010 | 8/9/2010 | 8/9/2010 |
| ・ 模擬投与液の調製 | 8/10/2010 | 8/10/2010 | 8/10/2010 |
| ・ 標準溶液の調製 | 8/24, 26/2010 | 8/30/2010 | 8/30/2010 |
| ・ 分析試料の採取及び処理 | 8/24, 26/2010 | 8/30/2010 | 8/30/2010 |
| ・ GC 分析 | 8/24-27/2010 | 8/30/2010 | 8/30/2010 |
| ・ ブランク確認用試料溶液の調製 | 8/24, 26/2010 | 8/30/2010 | 8/30/2010 |
| 生データ | 9/7-9/2010 | 9/9/2010 | 9/9/2010 |
| 報告書草案 | 9/7-9/2010 | 9/9/2010 | 9/9/2010 |
| 最終報告書 | 10/19/2010 | 10/19/2010 | 10/19/2010 |

QAU は、この試験が試験計画書および SOP に従って行われ、報告された方法や手段が実際に使われたものであり、結果は記録されたデータを正確に反映していることを確認した。

QAU 責任者



2010年10月19日

(株) 日曹分析センター

試験情報

試験番号 : NCAS 10-193

試験名 : 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験

報告書番号 : NCAS 10-193

試験委託者 : 株式会社化合物安全性研究所

〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄 363 番 24

試験施設 : 株式会社日曹分析センター 小田原事業所

〒250-0216 神奈川県小田原市高田 345

TEL 0465-42-8201 FAX 0465-42-3586

試験責任者 :

試験従事者 :

試験開始日 : 2010 年 8 月 6 日

実験開始日 : 2010 年 8 月 9 日

実験終了日 : 2010 年 8 月 25 日

試験終了日 : 2010 年 10 月 19 日

適用ガイドライン : なし

関連する試験 : NCAS 10-192NG “投与液中のリン酸トリプトキシエチル分析法検討および
分析法バリデーション”

NCAS 10-194 “投与液中のリン酸トリプトキシエチルの濃度確認試験”

試資料保管 : 本試験に関する全ての文書は、当試験施設の資料室に試験終了後 10 年間保管する。その後の保管場所については、試験委託者と協議して決定する。標準物質は、リン酸トリプトキシエチルに関する一連の試験が終了した後、試験施設で廃棄する。

SOP および試験計画書からの逸脱 :

SOP および試験計画書からの逸脱はなかった。

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 :

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

目次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 表紙..... | 1 |
| GLP 適合陳述書 | 2 |
| 信頼性保証書（差し替え） | 3 |
| 試験情報 | 4 |
| 目次..... | 5 |
| 目次(図・表) | 6 |
| 概要..... | 7 |
| 緒言..... | 7 |
| 実験材料および方法 | 7 |
| 1. 測定対象物質 | 7 |
| 2. 標準物質 | 8 |
| 3. 試薬および機器 | 8 |
| 4. 実験方法 | 8 |
| 4.1. リン酸トリプトキシエチルの同一性および安定性の確認 | 8 |
| 4.2. リン酸トリプトキシエチルの安定性確認 | 9 |
| 4.3. 計算および数値の取り扱い | 11 |
| 結果、考察および結論 | 12 |
| 1. リン酸トリプトキシエチルの同一性試験 | 12 |
| 2. 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験 | 12 |

目次(図・表)

| | |
|--|----|
| 表 1 機器使用前点検結果 (2010 年 8 月 24 日測定)..... | 13 |
| 表 2 検量線標準溶液の測定結果 (2010 年 8 月 24 日測定)..... | 13 |
| 表 3 安定性確認用模擬投与液の濃度測定 (2010 年 8 月 24~25 日測定)..... | 14 |
| 図 1 試験委託者より提供されたリン酸トリプトキシエチルの赤外線吸収スペクトル | 15 |
| 図 2 実験開始時の標準物質の赤外線吸収スペクトル | 15 |
| 図 3 標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID:0824SS-1、100.0 mg/L) | 16 |
| 図 4 標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID:0824SS-5、5.000 mg/L) | 16 |
| 図 5 ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラム (試料 ID:0824Blank) | 17 |
| 図 6 安定性確認用模擬投与液 (濃度 0.1 mg/mL、調製直後試料) の代表的な GC クロマトグラム | 17 |
| 図 7 安定性確認用模擬投与液 (濃度 200 mg/mL、調製直後試料) の代表的な GC クロマトグラム | 18 |
| 図 8 安定性確認用模擬投与液 (濃度 0.1 mg/mL、保存安定性確認試料) の代表的な GC クロマトグラム | 18 |
| 図 9 安定性確認用模擬投与液 (濃度 200 mg/mL、保存安定性確認試料) の代表的な GC クロマトグラム | 19 |

概要

株式会社化合物安全性研究所の委託により、投与液中のリン酸トリブトキシエチルの安定性試験を行った。

実験開始時の測定対象物質の赤外線吸収スペクトルは、試験委託者より提供されたリン酸トリブトキシエチルの赤外線吸収スペクトルと一致し、同一性が確認された。

試験施設で 0.1 mg/mL および 200 mg/mL の模擬投与液を調製後、冷蔵保存 14 日後に室温下で 4 時間放置した後、模擬投与液中のリン酸トリブトキシエチル濃度を確認した。残存率を算出したところ、0.1 mg/mL 模擬投与液で 106.9%、200 mg/mL 模擬投与液で 96.8% となり、安定性の基準値である残存率 $100.0 \pm 10.0\%$ を満たした。従って、投与液中のリン酸トリブトキシエチルは調製後（調製日を 0 日として起算）、冷蔵保存 14 日後、さらに室温保存 4 時間まで安定であることが確認された。なお、保存期間中の温度は冷蔵および室温の順に、3.9～7.1°C および 24.3～25.0°C であった。

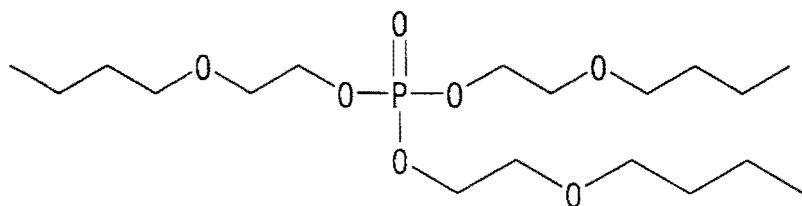
緒言

株式会社化合物安全性研究所の委託により、測定対象物質であるリン酸トリブトキシエチルの同一性試験、投与液中のリン酸トリブトキシエチルの安定性試験を実施したのでここに報告する。

実験材料および方法

1. 測定対象物質

| | |
|-----------|--|
| 化合物名 : | リン酸トリブトキシエチル |
| 化学名 : | Tributoxyethylphosphate |
| CAS No. : | 78-51-3 |
| 分子式 : | C ₁₈ H ₃₉ O ₇ P |
| 分子量 : | 398.47 |
| 構造式 : | |



2. 標準物質

化合物名 : リン酸トリブトキシエチル
 化学名 : Tributoxyethylphosphate
 CAS No. : 78-51-3
 ロット番号 : D5NDF
 NCAS 検索番号 : STD-1188
 入手先 : [REDACTED]
 入手日 : 2010年7月30日
 入手量 : 20 g
 純度 : 96.6%(GC) ただし、定量計算では純度換算は行わず、100%として取り扱った。
 保存条件 : 褐色瓶に入れ、冷蔵保存。
 外観 : 透明液体
 構造式や分子量等の情報は、測定対象物質に記載。

3. 試薬および機器

トウモロコシ油 : 投与液媒体、ナカライトスク(株)
 ヘキサン : 試薬特級、和光純薬工業(株)
 天秤 : XP205、メトラー・トレド(株)
 ガスクロマトグラフ(GC) : Agilent 7890 GC、Agilent Technologies
 フーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR) : Spectrum One、PerkinElmer
 冷凍冷蔵庫 : KD-3142、日本フリーザー(株)
 スターラー : MAGNESTIR GP-H-1、柴田科学

4. 実験方法

4.1. リン酸トリブトキシエチルの同一性および安定性の確認

4.1.1 同一性

安定性用模擬投与液調製前に FT-IR を用いて、標準物質の IR スペクトルを測定し、試験委託者より提供されたスペクトルとの比較により同一性を確認した。

<測定条件>

測定法 : 液膜法
 測定波数 : 4000~400 cm⁻¹
 積算回数 : 4
 分解能 : 1.00 cm⁻¹

4.1.2 安定性

標準物質の安定性は、別途実施する濃度確認試験（試験番号 NCAS 10-194）内で確認する。

4.2. リン酸トリブトキシエチルの安定性確認

4.2.1 安定性確認用模擬投与液の調製方法

標準物質を以下のように秤取し、適当量のトウモロコシ油を入れて溶解させた後、トウモロコシ油で定容した。この液をスターラーで攪拌して完全に溶解させることで約 0.1 および約 200 mg/mL の安定性確認用模擬投与液を調製した。安定性確認用模擬投与液の調製は、初日と 14 日経過後の 2 時点で実施した。初日に調製した安定性確認用模擬投与液（保存安定性確認試料）は、冷蔵で 14 日間保存した後、さらに室温下で 4 時間放置した後、前処理を実施した。14 日経過後に調製した安定性確認用模擬投与液（調製直後試料）は、調製後に前処理を実施した。

| 調製区分 | 標準物質秤取量 (mg) | トウモロコシ油定容量 (mL) | 安定性確認用 模擬投与液調製濃度 (mg/mL) |
|---------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| 保存安定性 確認試料 | 10.05 | 100 | 0.1005 |
| | 2000.13 | 10 | 200.0 |
| 調製直後 試料 | 10.00 | 100 | 0.1000 |
| | 2000.00 | 10 | 200.0 |

4.2.2 GC 条件

GC : Agilent 7890 GC

カラム : InertCap 1MS、30 m × 0.25 mm i.d.、膜厚 0.25 μm ジーエルサイエンス(株)

カラム温度 : 初期温度 120°C (1 分間保持)

120→300°C (15°C/min)

最終温度 300°C (10 分間保持)

注入口 : スプリット (スプリット比 10:1)

注入口温度 : 250°C

検出器 : FID

検出器温度 : 300°C

検出器ガス : 水素 30 mL/min、空気 400 mL/min

メークアップガス : ヘリウム 20 mL/min

キャリアガス : ヘリウム 1 mL/min

注入量 : 1 μL

4.2.3 標準溶液の調製

標準物質 100.00 mg を正確に 100 mL のメスフラスコに秤量し、ヘキサンに溶解させた後、定容して 1000 mg/L 標準溶液を調製した(標準溶液 No. 0824SS-0)。この溶液をヘキサンで以下に示したように希釈することにより、各標準溶液を調製した。

| 標準溶液 No. | 使用標準溶液 No. | 採取量(mL) | 調製量(mL) | 調製濃度(mg/L) |
|----------|------------|---------|---------|------------|
| 0824SS-1 | 0824SS-0 | 10 | 100 | 100.0 |
| 0824SS-2 | 0824SS-0 | 5 | 100 | 50.00 |
| 0824SS-3 | 0824SS-0 | 2 | 100 | 20.00 |
| 0824SS-4 | 0824SS-0 | 1 | 100 | 10.00 |
| 0824SS-5 | 0824SS-2 | 10 | 100 | 5.000 |

4.2.4 検量線試料の分析と回帰式の算出

4.2.3項で調製した各標準溶液 (0824SS-1～0824SS-5) を4.2.2項記載の条件の GC で分析し、クロマトグラムよりリン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。リン酸トリプトキシエチルのピーク面積を縦軸に、標準溶液の濃度を横軸にとり、Microsoft Excel 2003 (SP3) を用いて回帰式および相関係数(r)を求めた。

判定基準は、検量線の相関係数が 0.990 以上、真度が最低濃度標準溶液で±20%以内、それ以外の検量線標準溶液で±15%以内とした。

4.2.5 機器使用前点検

GC 測定の前に、4.2.3項に従って調製した最高濃度の検量線標準溶液 (0824SS-1) を 3 回測定し、リン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。ピーク面積値の変動係数が 10%以内の場合、異常なしと判断して測定を開始した。

4.2.6 ブランク確認用試料溶液の調製および確認法

トウモロコシ油を 1 mL 採り、ヘキサンで 10 mL に定容した。これをブランク確認用試料溶液とした。これを4.2.2項記載の条件の GC で分析し、クロマトグラムのリン酸トリプトキシエチルの検出時間付近に、定量を妨害するようなピークがないことを確認した (n=1)。

4.2.7 試料前処理および濃度測定

4.2.1項で調製した安定性確認用模擬投与液を以下に従って前処理を行い測定溶液とした。

0.1 mg/mL 安定性確認用模擬投与液

安定性確認用模擬投与液 (0.1005 および 0.1000 mg/mL) を 1 mL 採り、ヘキサンで 10 mL に定容した。これを 2 連で調製した。

200 mg/mL 安定性確認用模擬投与液

安定性確認用模擬投与液（各 200.0 mg/mL）を 1 mL 採り、ヘキサンで 100 mL に定容した。さらに、定容した溶液から 1 mL 採り、ヘキサンで 100 mL に定容した。これを 2 連で調製した。

上記で調製した測定溶液を 4.2.2 項記載の GC で分析し、クロマトグラムよりリン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。予め作成した検量線の回帰式に代入し測定溶液濃度を算出した。測定溶液濃度に希釈率をかけて、安定性確認用模擬投与液中のリン酸トリプトキシエチル濃度を算出した。

模擬投与液中のリン酸トリプトキシエチル濃度 (mg/mL)

$$= \text{測定溶液濃度 (mg/L)} \times \text{希釈率} / 1000$$

4.2.8 解析および評価方法

調製直後試料の濃度が設定濃度に対する真度において $\pm 15\%$ 以内であれば設定濃度に調製されたと判断し、得られた結果は有効とした。

測定で得られた濃度から下式より測定対象物質の残存率 (%) を算出した。残存率 (%) が $100 \pm 10\%$ 以内の場合、安定であると判断した。

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{保存安定性確認試料の平均濃度}}{\text{調製直後試料の平均濃度}} \times \frac{\text{調製直後試料の秤量値}}{\text{保存安定性確認試料の秤量値}} \times 100$$

4.3. 計算および数値の取り扱い

すべての計算は、Microsoft Excel 2003 (SP3) で行った。

個々の定量値は有効数字 4 枠とした。定量値の平均値は有効数字 3 枠とし、真度および残存率は小数第 1 位まで求めた。

結果、考察および結論

1. リン酸トリプトキシエチルの同一性試験

実験開始時の標準物質の赤外線吸収スペクトル(図 2参照)は、試験委託者より提供されたリン酸トリプトキシエチルの赤外線吸収スペクトル(図 1参照)と一致し、同一性が確認された。

2. 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験

機器使用前点検結果を表 1に示す。検量線最高濃度の標準溶液(0824SS-1)を 3 回測定して求めたピーク面積の変動係数は 0.9485%であったので、異常なしと判断し濃度測定を実施した。

検量線標準溶液の測定結果を表 2に、標準溶液の代表的な GC クロマトグラムを図 3 および図 4に示す。検量線の相関係数は 0.9999 となり、真度はすべての検量線標準溶液で-2.8~1.7%の範囲内であった。従って、判定基準を満たした。

ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラムを図 5に示す。リン酸トリプトキシエチルの検出時間付近に定量を妨害するピークがないことを確認した。

安定性確認用模擬投与液の濃度測定結果を表 3に、代表的な GC クロマトグラムを図 6 ~図 9に示す。0.1 mg/mL 模擬投与液において、2 連で測定したリン酸トリプトキシエチルの調製直後試料の真度は-11.9%および 12.8%であり、判定基準の±15%以内を満たしたため、設定濃度に調製されたと判断した。また、平均濃度は、調製直後試料で 0.0876 mg/mL (秤量値 10.00 mg)であり、保存安定性確認試料で 0.0941 mg/mL (秤量値 10.05 mg)であった。従って、残存率は 106.9%となり、安定性の判定基準 (残存率が 100.0±10.0%) を満たしたので、0.1 mg/mL 模擬投与液中の 14 日間冷蔵保存かつ 4 時間室温保存においてリン酸トリプトキシエチルは安定であることが確認された。同様に、200 mg/mL 模擬投与液において、2 連で測定したリン酸トリプトキシエチルの調製直後試料の真度は 7.2%および 8.8%であり、判定基準の±15%以内を満たしたため、設定濃度に調製されたと判断した。また、平均濃度は、調製直後試料で 216 mg/mL (秤量値 2000.00 mg)であり、保存安定性確認試料で 209 mg/mL (秤量値 2000.13 mg)であった。従って、残存率は 96.8%となり、安定性の判定基準 (残存率が 100.0±10.0%) を満たしたので、200 mg/mL 模擬投与液中の 14 日間冷蔵保存かつ 4 時間室温保存においてリン酸トリプトキシエチルは安定であることが確認された。なお、保存期間中の温度は冷蔵および室温の順に、3.9~7.1°Cおよび 24.3~25.0°Cであった。

表 1 機器使用前点検結果 (2010 年 8 月 24 日測定)

| サンプル名 | ピーク面積 | | | |
|-------------|---------|----|------|----------|
| | 面積値 | 平均 | 標準偏差 | 変動係数 (%) |
| PreCheck001 | 84.6825 | | | |
| PreCheck002 | 85.2437 | | | |
| PreCheck003 | 86.2792 | | | |

表 2 検量線標準溶液の測定結果 (2010 年 8 月 24 日測定)

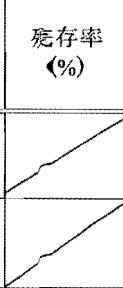
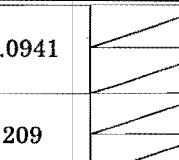
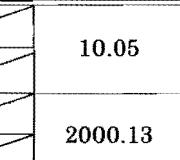
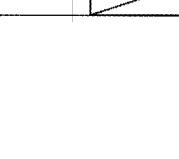
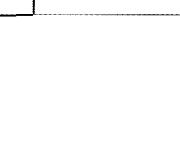
| 試料 ID | 標準溶液濃度 (mg/L) | ピーク面積 | 逆回帰値 (mg/L) | 真度 (%) |
|----------|---------------|---------|-------------|--------|
| 0824SS-5 | 5.000 | 4.2399 | 5.038 | 0.8 |
| 0824SS-4 | 10.00 | 8.5793 | 9.966 | -0.3 |
| 0824SS-3 | 20.00 | 16.9302 | 19.45 | -2.8 |
| 0824SS-2 | 50.00 | 44.6002 | 50.87 | 1.7 |
| 0824SS-1 | 100.0 | 87.5805 | 99.68 | -0.3 |

標準物質秤量値 : 100.00 mg

検量線回帰式 : $y = 0.8806 x - 0.1970$

相関係数 : 0.9999

表 3 安定性確認用模擬投与液の濃度測定（2010年8月24～25日測定）

| 試料区分 | 試料ID | 模擬投与液 調製濃度 (mg/mL) | 希釀倍率 | リン酸トリプ トキシエチル ピーク面積 | 検出濃度 (mg/L) | 定量値 | | 真度 個別 (%) | 秤量値 (mg) | 残存率 (%) | |
|---------------|-----------------|--------------------------|-------|---------------------------|----------------|---------------|----------------|--|-------------|---|--|
| | | | | | | 個別 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | | | | |
| 調製直後試料 | 0824-0.1mg/mL-1 | 0.1000 | 10 | 7.5572 | 8.806 | 0.08806 | 0.0876 | -11.9 | 10.00 |  | |
| | 0824-0.1mg/mL-2 | | | 7.4845 | 8.723 | 0.08723 | | -12.8 | | | |
| | 0824-200mg/mL-1 | 200.0 | 10000 | 18.6786 | 21.43 | 214.3 | 216 | 7.2 | 2000.00 | | |
| | 0824-200mg/mL-2 | | | 18.9552 | 21.75 | 217.5 | | 8.8 | | | |
| 保存安定性 確認試料 | 0810-0.1mg/mL-1 | 0.1005 | 10 | 8.1890 | 9.523 | 0.09523 | 0.0941 |  | 10.05 |  | |
| | 0810-0.1mg/mL-2 | | | 7.9930 | 9.300 | 0.09300 | |  | | | |
| | 0810-200mg/mL-1 | 200.0 | 10000 | 18.1636 | 20.85 | 208.5 | 209 |  | 2000.13 | | |
| | 0810-200mg/mL-2 | | | 18.1966 | 20.89 | 208.9 | |  | | | |

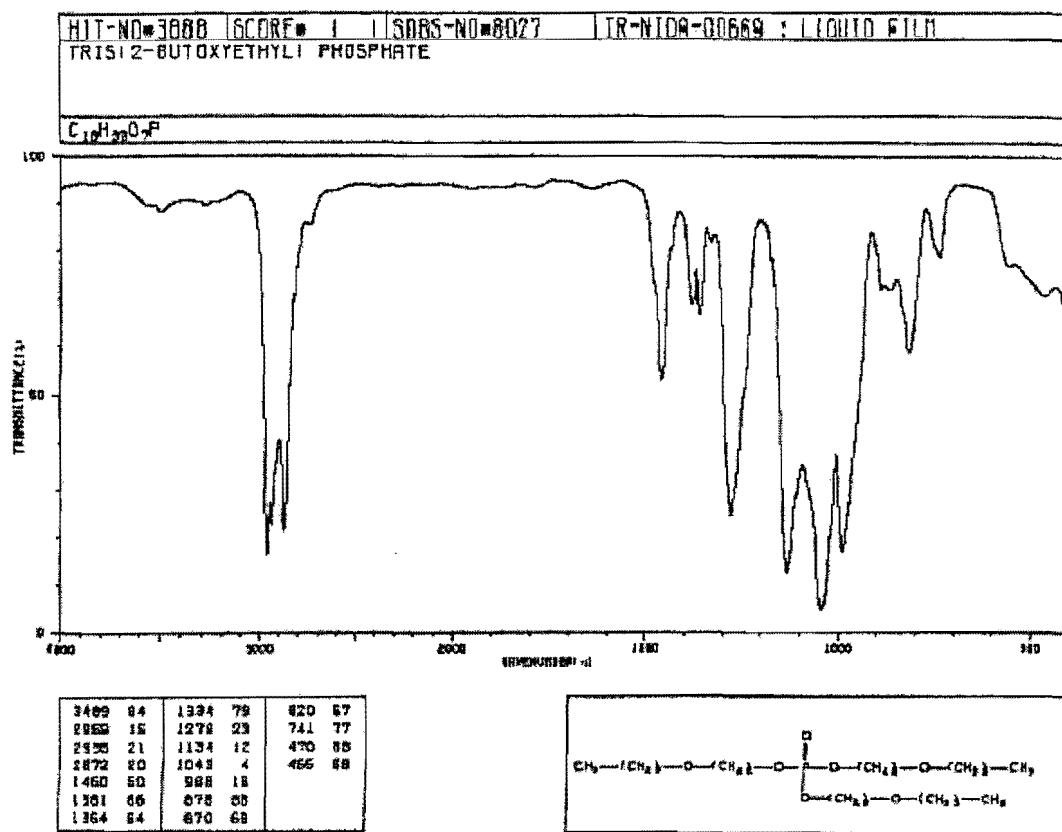


図 1 試験委託者より提供されたリン酸トリブトキシエチルの赤外線吸収スペクトル

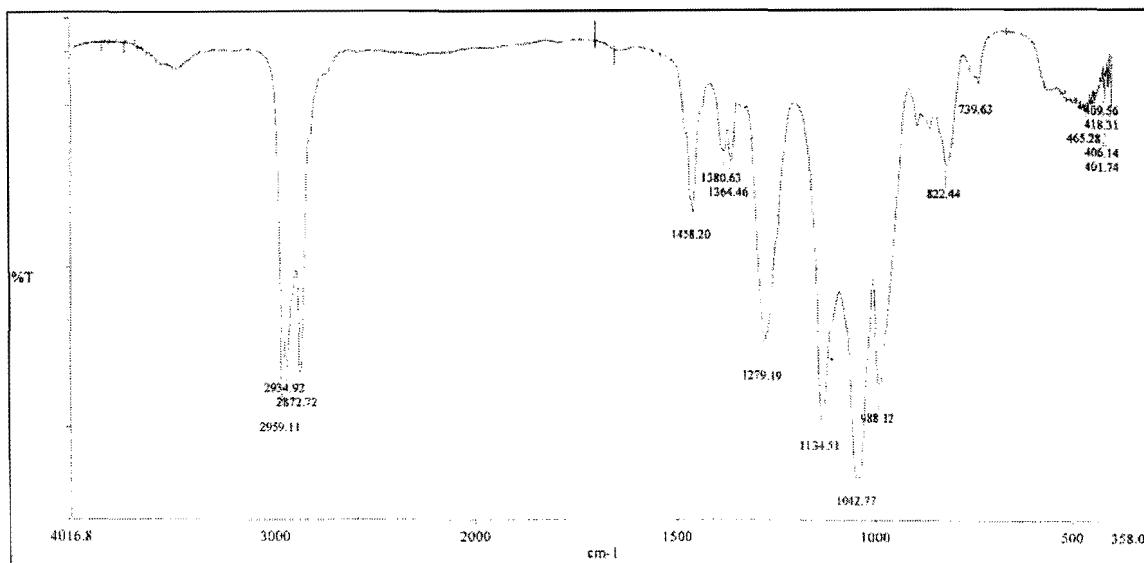


図 2 実験開始時の標準物質の赤外線吸収スペクトル

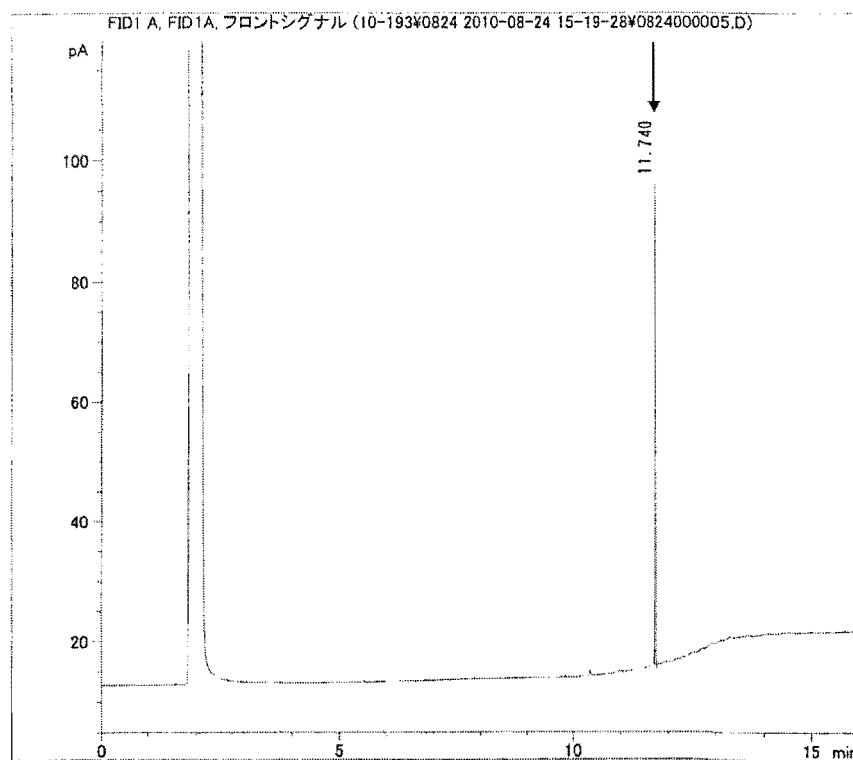


図 3 標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID:0824SS-1、100.0 mg/L)

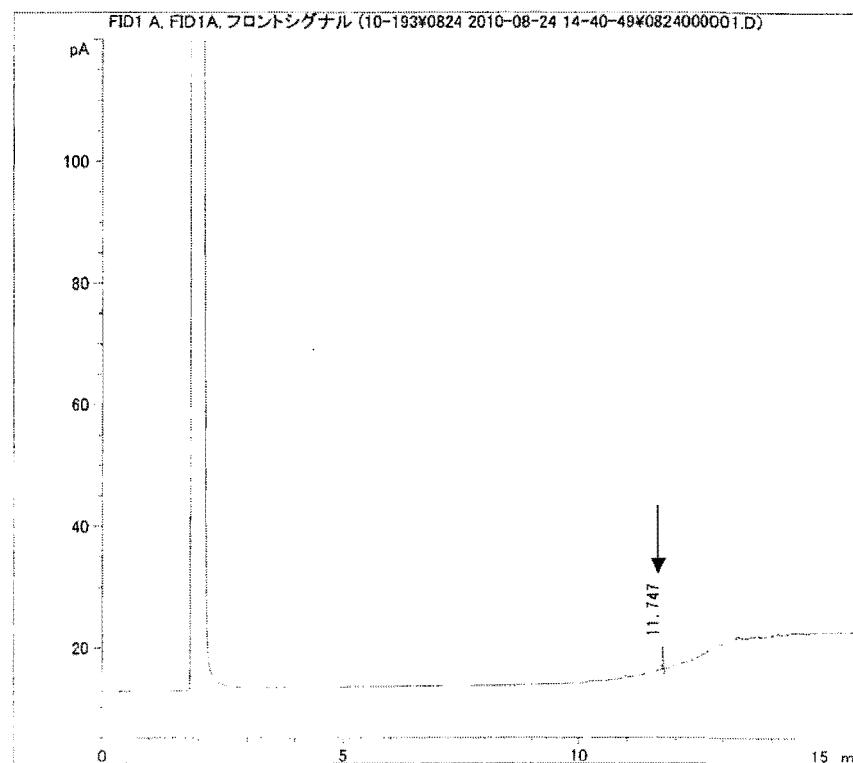


図 4 標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID:0824SS-5、5.000 mg/L)

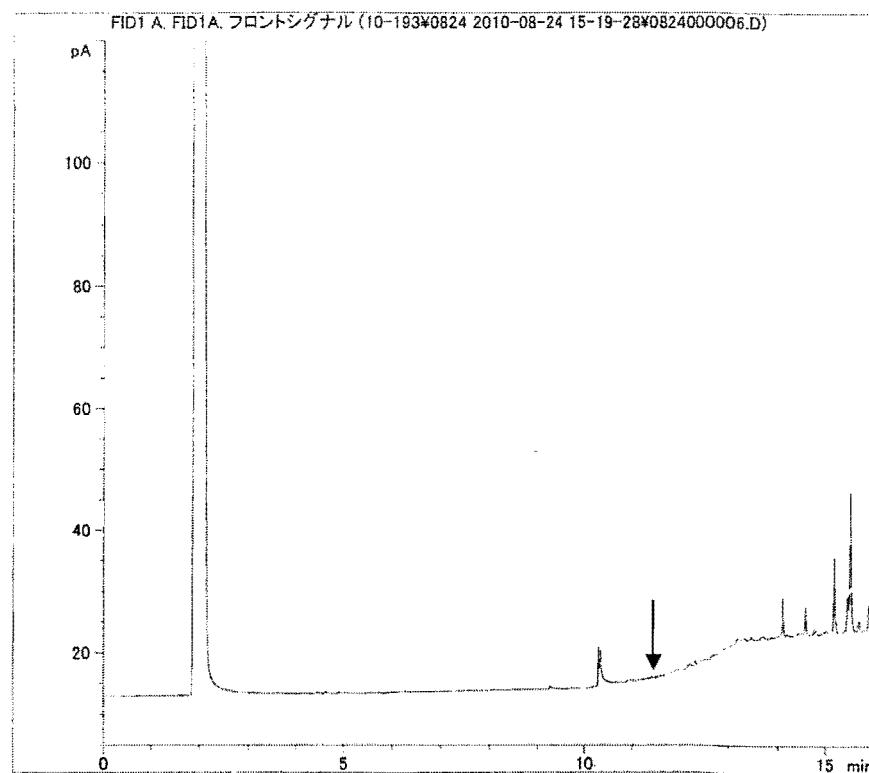
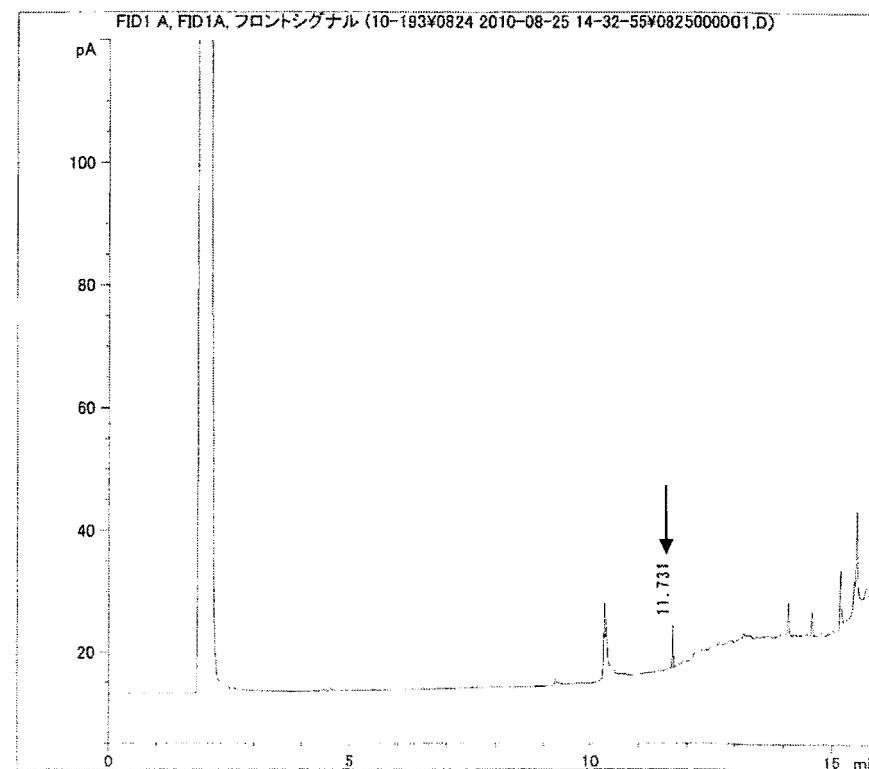


図 5 ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラム (試料 ID:0824Blank)

図 6 安定性確認用模擬投与液 (濃度 0.1 mg/mL、調製直後試料) の
代表的な GC クロマトグラム

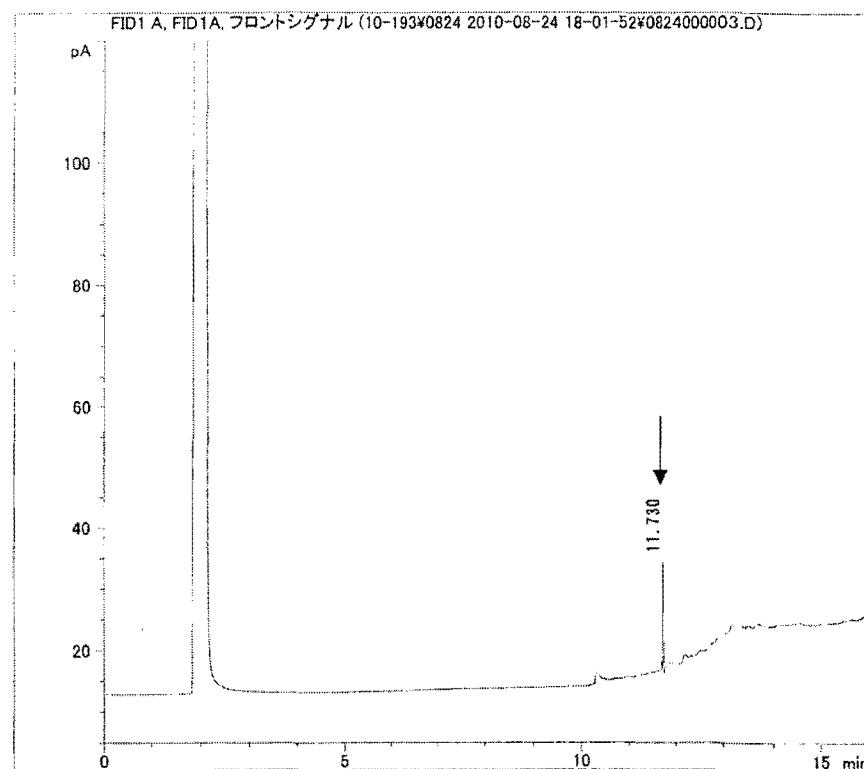


図 7 安定性確認用模擬投与液（濃度 200 mg/mL、調製直後試料）の
代表的な GC クロマトグラム

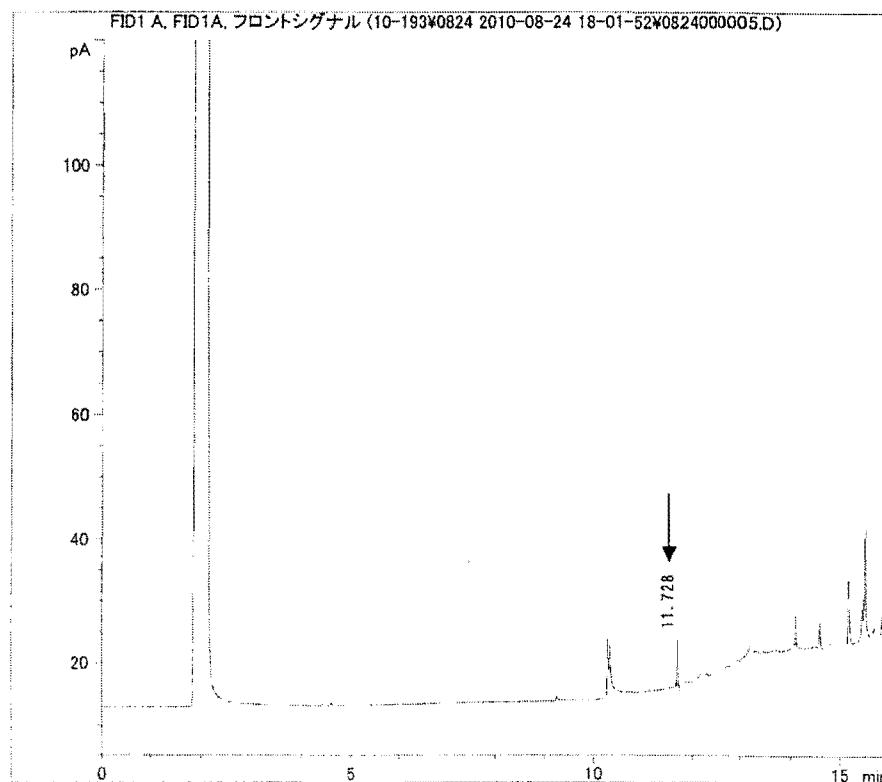


図 8 安定性確認用模擬投与液（濃度 0.1 mg/mL、保存安定性確認試料）の
代表的な GC クロマトグラム

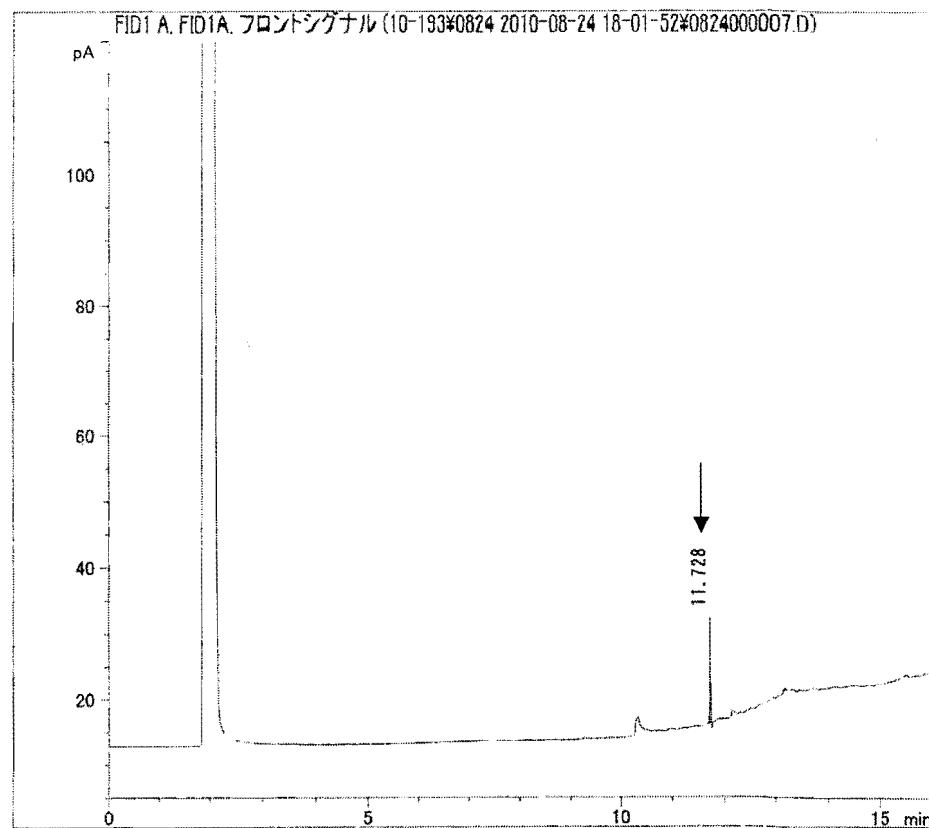


図 9 安定性確認用模擬投与液（濃度 200 mg/mL、保存安定性確認試料）の
代表的な GC クロマトグラム

最終報告書

試験名

投与液中のリン酸トリブトキシエチルの濃度確認試験

著者



試験終了日

2010年12月21日

試験施設

株式会社日曹分析センター（略称 NCAS）小田原事業所
〒250-0216 神奈川県小田原市高田 345

試験委託者

株式会社化合物安全性研究所
〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄 363 番 24

試験番号

NCAS 10-194

GLP 適合陳述書

試験番号 : NCAS 10·194

試験名 : 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの濃度確認試験

この試験は、以下の GLP 規則に従って実施した。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成 15 年 11 月 21 日 薬食発第 1121003 号、平成 15·11·17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号）、最終改正 平成 20 年 7 月 4 日

この試験はここに述べられた方法により行われ、この最終報告書は試験実施により得られた生データを正確に反映したものである。

試験責任者 :

12/21/2010

株式会社日曹分析センター 小田原事業所

信頼性保証書

試験番号 : NCAS 10-194

試験名 : 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの濃度確認試験

上記試験の信頼性保証の監査又は査察を適用 GLP および信頼性保証部門 (QAU) の SOP に基づいて実施した。監査又は査察の結果は、以下の日付で試験責任者および運営管理者に報告した。

| 監査又は査察項目 | 日付 (月/日/年) | | |
|---------------|------------|------------|------------|
| | 監査又は査察日 | 報告日 | |
| | | 試験責任者 | 運営管理者 |
| 試験計画書 | 9/9/2010 | 9/9/2010 | 9/9/2010 |
| 試験計画書変更届 1 | 9/17/2010 | 9/17/2010 | 9/17/2010 |
| 実験操作 | | | |
| ・標準溶液の調製 | 9/17/2010 | 9/17/2010 | 9/17/2010 |
| ・分析試料受領時の処置 | 9/17/2010 | 9/17/2010 | 9/17/2010 |
| ・分析試料の採取および処理 | 9/17/2010 | 9/17/2010 | 9/17/2010 |
| ・GC 分析 | 9/17/2010 | 9/17/2010 | 9/17/2010 |
| ・IR スペクトル測定 | 11/15/2010 | 11/15/2010 | 11/15/2010 |
| 生データ | 12/3/2010 | 12/3/2010 | 12/3/2010 |
| 報告書草案 | 12/3/2010 | 12/3/2010 | 12/3/2010 |
| 最終報告書 | 12/21/2010 | 12/21/2010 | 12/21/2010 |

QAU は、この試験が試験計画書および SOP に従って行われ、報告された方法や手段が実際に使われたものであり、結果は記録されたデータを正確に反映していることを確認した。

QAU 責任者



2010 年 12 月 21 日

(株) 日曹分析センター

試験情報

試験番号 : NCAS 10-194

試験名 : 投与液中のリン酸トリプトキシエチルの濃度確認試験

報告書番号 : NCAS 10-194

試験委託者 : 株式会社化合物安全性研究所

〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄 363 番 24

試験施設 : 株式会社日曹分析センター 小田原事業所

〒250-0216 神奈川県小田原市高田 345

TEL 0465-42-8201 FAX 0465-42-3586

試験責任者 :

試験従事者 :

試験開始日 : 2010 年 9 月 9 日

実験開始日 : 2010 年 9 月 17 日

実験終了日 : 2010 年 11 月 15 日

試験終了日 : 2010 年 12 月 21 日

適用ガイドライン : なし

関連する試験 : NCAS 10-192NG “投与液中のリン酸トリプトキシエチル分析法検討および

分析法バリデーション”

NCAS 10-193 “投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験”

試資料保管 : 本試験に関する全ての文書は、当試験施設の資料室に試験終了後 10 年間保管する。その後の保管場所については、試験委託者と協議して決定する。標準物質は、リン酸トリプトキシエチルに関する一連の試験が終了した後、試験施設で廃棄する。

SOP および試験計画書からの逸脱 :

SOP および試験計画書からの逸脱はなかった。

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 :

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

目次

| | |
|----------------------------------|----|
| 表紙..... | 1 |
| GLP 適合陳述書 | 2 |
| 信頼性保証書 | 3 |
| 試験情報 | 4 |
| 目次..... | 5 |
| 目次(図・表) | 6 |
| 概要..... | 8 |
| 緒言..... | 8 |
| 実験材料および方法 | 9 |
| 1. 測定対象物質..... | 9 |
| 2. 標準物質..... | 9 |
| 3. 試薬および機器..... | 9 |
| 4. 投与液 | 10 |
| 5. 実験方法..... | 10 |
| 5.1. リン酸トリプトキシエチルの同一性・安定性確認..... | 10 |
| 5.2. 投与液中リン酸トリプトキシエチルの濃度測定 | 10 |
| 5.3. 機器使用前点検 | 12 |
| 結果、考察および結論 | 12 |
| 1. リン酸トリプトキシエチルの同一性・安定性確認 | 12 |
| 2. 投与液の測定結果 | 12 |
| 2.1. 9月17日受領投与液の測定結果 | 12 |
| 2.2. 10月26日受領投与液の測定結果 | 13 |

目次(図・表)

| | |
|---|----|
| 表 1 機器使用前点検結果 (2010 年 9 月 17 日測定)..... | 14 |
| 表 2 検量線標準溶液の測定結果 (2010 年 9 月 17 日測定)..... | 14 |
| 表 3 投与液の濃度測定 (2010 年 9 月 17 日測定) | 15 |
| 表 4 機器使用前点検結果 (2010 年 10 月 26 日測定)..... | 16 |
| 表 5 検量線標準溶液の測定結果 (2010 年 10 月 26 日測定)..... | 16 |
| 表 6 投与液の濃度測定 (2010 年 10 月 26 日測定) | 17 |
| 図 1 試験番号 NCAS 10-193 「投与液中のリン酸トリブトキシエチルの安定性試験」 で測定した IR スペクトル..... | 18 |
| 図 2 実験終了時の標準物質の IR スペクトル..... | 18 |
| 図 3 2010 年 9 月 17 日測定機器使用前点検の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917SS-1-①、100.0 mg/L)..... | 19 |
| 図 4 2010 年 9 月 17 日測定標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917SS-5、5.001 mg/L)..... | 19 |
| 図 5 2010 年 9 月 17 日測定標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917SS-1、100.0 mg/L)..... | 20 |
| 図 6 2010 年 9 月 17 日測定ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラム (試料 ID: 0917-Blank)..... | 20 |
| 図 7 2010 年 9 月 17 日測定 6 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917-6mg/mL-1)..... | 21 |
| 図 8 2010 年 9 月 17 日測定 20 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917-20mg/mL-1)..... | 21 |
| 図 9 2010 年 9 月 17 日測定 60 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 0917-60mg/mL-1)..... | 22 |
| 図 10 2010 年 10 月 26 日測定機器使用前点検の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 1026SS-1-①、100.0 mg/L)..... | 22 |
| 図 11 2010 年 10 月 26 日測定標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 1026SS-5、5.000 mg/L)..... | 23 |
| 図 12 2010 年 10 月 26 日測定標準溶液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 1026SS-1、100.0 mg/L)..... | 23 |
| 図 13 2010 年 10 月 26 日測定ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラム (試料 ID: 1026-Blank)..... | 24 |
| 図 14 2010 年 10 月 26 日測定 6 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム (試料 ID: 1026-6mg/mL-1)..... | 24 |

- 図 15 2010 年 10 月 26 日測定 20 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID:1026-20mg/mL-1)..... 25
- 図 16 2010 年 10 月 26 日測定 60 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID:1026-60mg/mL-1)..... 25

概要

株式会社化合物安全性研究所の委託により、投与液中のリン酸トリプトキシエチルの濃度確認試験を行った。濃度測定は GC により行い、結果は以下の通りであった。

| 試験項目 | 設定濃度 | 判定基準 | 試験結果 | 設定濃度 からの乖離(%) | 判定 |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------|---------------|------------------|----|
| 2010年 9月17日 受領の 投与液 | リン酸 トリプトキシエチル 6 mg/mL 調製液 | 6 mg/mL | 5.87 mg/mL | -2.2 | 有効 |
| | リン酸 トリプトキシエチル 20 mg/mL 調製液 | 20 mg/mL | | | |
| | リン酸 トリプトキシエチル 60 mg/mL 調製液 | 60 mg/mL | | | |
| 2010年 10月26日 受領の 投与液 | リン酸 トリプトキシエチル 6 mg/mL 調製液 | 6 mg/mL | 5.98 mg/mL | -0.3 | 有効 |
| | リン酸 トリプトキシエチル 20 mg/mL 調製液 | 20 mg/mL | | | |
| | リン酸 トリプトキシエチル 60 mg/mL 調製液 | 60 mg/mL | | | |

試験番号 NCAS 10-193 「投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験」において、赤外線吸収スペクトルを測定し、標準物質がリン酸トリプトキシエチルであることを確認した。実験終了時の標準物質の赤外線吸収スペクトルと比較したところ、主な吸収波数が一致したので実験期間中の標準物質は安定であったと判断した。

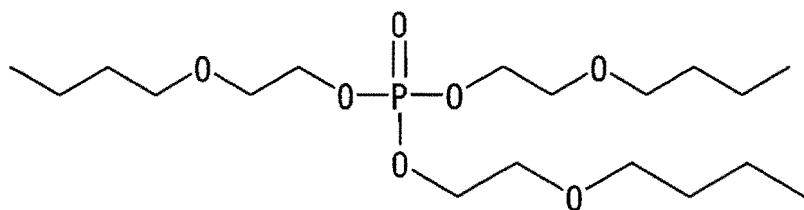
緒言

株式会社化合物安全性研究所の委託により、測定対象物質であるリン酸トリプトキシエチルの投与液中の濃度確認試験及び標準物質の安定性試験を実施したのでここに報告する。

実験材料および方法

1. 測定対象物質

化合物名 : リン酸トリブトキシエチル
 化学名 : Tributoxyethylphosphate
 CAS No. : 78-51-3
 分子式 : C₁₈H₃₉O₇P
 分子量 : 398.47
 構造式 :



2. 標準物質

化合物名 : リン酸トリブトキシエチル
 化学名 : Tributoxyethylphosphate
 CAS No. : 78-51-3
 ロット番号 : D5NDF
 NCAS 検索番号 : STD-1188
 入手先 : [REDACTED]
 入手日 : 2010 年 7 月 30 日
 入手量 : 20 g
 純度 : 96.6%(GC) ただし、定量計算では純度換算は行わず、100%として取り扱った。
 保存条件 : 褐色瓶に入れ、冷蔵保存。
 外観 : 透明液体
 構造式や分子量等の情報は、測定対象物質に記載。

3. 試薬および機器

トウモロコシ油 : 投与液媒体、ナカライトスク(株)
 ヘキサン : 試薬特級、和光純薬工業(株)
 天秤 : XP205、メトラー・トレド(株)
 ガスクロマトグラフ(GC) : Agilent 7890 GC、Agilent Technologies
 フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) : Spectrum One、PerkinElmer
 冷凍冷蔵庫 : KD-3142、日本フリーザー(株)

スターラー : MAGNETIR GP-H-1、柴田科学
 マイクロピペット : 100-1000 μL 、エッペンドルフ

4. 投与液

9月17日及び10月26日に、毒性試験施設で調製した6、20および60 mg/mLの投与液を受領した。受領した試料は即日分析した。残余試料は冷蔵(2.9~8.0°C)で保存し、試験終了後、試験委託者の了解を得て処分した。

5. 実験方法

5.1. リン酸トリプトキシエチルの同一性・安定性確認

5.1.1 同一性

試験番号 NCAS 10-193 「投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験」において、標準物質がリン酸トリプトキシエチルである事を確認した。

5.1.2 安定性

試験委託者が実施する毒性試験（委託者試験番号 SR09201）における投与終了日である2010年11月12日以降の2010年11月15日に、FT-IRを用いて標準物質のIRスペクトルを測定し、試験番号 NCAS 10-193 のスペクトルと比較した。スペクトルが一致した場合、実験期間中の標準物質は安定であったと判断した。

5.2. 投与液中リン酸トリプトキシエチルの濃度測定

5.2.1 GC 条件

| | |
|------------|--|
| GC : | Agilent 7890 GC |
| カラム : | InertCap 1MS、30 m × 0.25 mm i.d.、膜厚 0.25 μm ジーエルサイエンス(株) |
| カラム温度 : | 初期温度 120°C (1分間保持) 120→300°C (15°C/min) 最終温度 300°C (10分間保持) |
| 注入口 : | スプリット (スプリット比 10:1) |
| 注入口温度 : | 250°C |
| 検出器 : | FID |
| 検出器温度 : | 300°C |
| 検出器ガス : | 水素 30 mL/min、空気 400 mL/min |
| マークアップガス : | ヘリウム 20 mL/min |
| キャリアガス : | ヘリウム 1 mL/min |
| 注入量 : | 1 μL |

5.2.2 標準溶液の調製

標準物質(9月17日:100.02 mg、10月26日:100.00 mg)を正確に100 mLのメスフラスコに秤量し、ヘキサンに溶解させた後、定容して約1000 mg/L標準溶液を調製した(標準溶液No. SS-0)。この溶液をヘキサンで以下に示したように希釈することにより、各標準溶液を調製した。また、標準溶液No.の頭に「調製した月日・」を付して区別した。

| 標準溶液 No. | 使用標準溶液 No. | 採取量(mL) | 調製量(mL) | 調製濃度(mg/L) |
|----------|------------|---------|---------|------------|
| SS-1 | SS-0 | 10 | 100 | 約 100 |
| SS-2 | SS-0 | 5 | 100 | 約 50 |
| SS-3 | SS-0 | 2 | 100 | 約 20 |
| SS-4 | SS-0 | 1 | 100 | 約 10 |
| SS-5 | SS-2 | 10 | 100 | 約 5 |

5.2.3 検量線試料の分析と回帰式の算出

5.2.2項で調製した各標準溶液(SS-1～SS-5)を5.2.1項に記載された条件のGCで分析し、クロマトグラムよりリン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。リン酸トリプトキシエチルのピーク面積を縦軸に、標準溶液の濃度を横軸にとり、Microsoft Excel 2003(SP3)を用いて回帰式および相関係数(r)を求めた。

判定基準は、検量線の相関係数が0.990以上、真度が最低濃度標準溶液で±20%以内、それ以外の標準溶液で±15%以内とした。

5.2.4 ブランク確認用試料溶液の調製および確認法

トウモロコシ油を1 mL採り、ヘキサンで10 mLに定容した。これをブランク確認用試料溶液とした。これを5.2.1項に記載された条件のGCで分析し、クロマトグラムのリン酸トリプトキシエチルの検出時間付近に、定量を妨害するようなピークがないことを確認した(n=1)。

5.2.5 濃度測定

4項で受領した各投与液を以下に従って希釈し、測定溶液とした。

(1) 6 mg/mL 投与液

6 mg/mL投与液を1 mL採り、ヘキサンで100 mLに定容した。これを2連で調製した。

(2) 20 mg/mL 投与液

20 mg/mL投与液を1 mL採り、ヘキサンで10 mLに定容した。さらに、定容した溶液から1 mL採り、ヘキサンで50 mLに定容した。これを2連で調製した。

(3) 60 mg/mL 投与液

60 mg/mL 投与液を 1 mL 採り、ヘキサンで 10 mL に定容した。さらに、定容した溶液から 1 mL 採り、ヘキサンで 100 mL に定容した。これを 2 連で調製した。

上記で調製した測定溶液を 5.2.1 項記載の条件の GC で分析し、クロマトグラムよりリン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。予め作成した検量線の回帰式に代入し測定溶液濃度を算出した。測定溶液濃度に希釈率をかけて、各投与液中のリン酸トリプトキシエチル濃度を算出した。

この平均濃度が、設定濃度に対し ±15% 以内であれば設定濃度に調製されたと判断し、得られた結果は有効とした。各投与液の平均濃度を最終的な投与液濃度とした（有効数字 3 術）。

$$\text{各投与液中の} \\ \text{リン酸トリプトキシエチル濃度} = \frac{\text{測定溶液濃度 (mg/L)} \times \text{希釈率}}{1000} \\ (\text{mg/mL})$$

5.3. 機器使用前点検

GC 測定の前に、5.2.2 項に従って調製した最高濃度の検量線試料(SS-1)を 3 回測定し、リン酸トリプトキシエチルのピーク面積を求めた。ピーク面積値の変動係数が 10% 以内の場合、異常なしと判断して測定を開始した。

結果、考察および結論

1. リン酸トリプトキシエチルの同一性・安定性確認

実験終了時の標準物質の IR スペクトル(図 1)と試験番号 NCAS 10-193 「投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験」で測定した IR スペクトル(図 2)を比較したところ、主な吸収波数が一致したため、実験期間中の測定対象物質は安定であると判断した。

2. 投与液の測定結果

2.1. 9月17日受領投与液の測定結果

機器使用前点検結果（測定日：2010 年 9 月 17 日）を表 1 に、機器使用前点検の代表的な GC クロマトグラムを図 3 に示す。最高濃度の検量線試料(SS-1)を 3 回測定して求めたピーク面積の変動係数は 0.5% であったため、異常なしと判断し、濃度測定を実施した。

各標準溶液の測定結果（測定日：2010 年 9 月 17 日）を表 2 に、標準溶液の代表的なクロマトグラムを図 4 及び図 5 に示す。検量線の相関係数は 1.000、真度は -1.9 ~ -1.5% の範囲内であり、判定基準を満たした。

9 月 17 日受領投与液を測定した結果（測定日：2010 年 9 月 17 日）を表 3 に、プランク確認用試料溶液の GC クロマトグラムを図 6 に示した。また、6、20 および 60 mg/mL

投与液の代表的な GC クロマトグラムを図 7～図 9に示す。

まず、ブランク確認用試料溶液には定量を妨害するピークは検出されなかった。

次いで、2連で測定した 6、20 および 60 mg/mL 投与液の平均濃度はそれぞれ、5.87、19.5 および 59.6 mg/mL であり、設定濃度からの乖離はそれぞれ、-2.2%、-2.5% および -0.7% であった。これらの平均濃度は設定濃度に対し±15%以内であることから設定濃度に調製されたと判断し、得られた結果は有効とした。

2.2. 10月 26日受領投与液の測定結果

機器使用前点検結果（測定日：2010年 10月 26日）を表 4に、機器使用前点検の代表的な GC クロマトグラムを図 10に示す。最高濃度の検量線試料(SS-1)を 3回測定して求めたピーク面積の変動係数は 1.2% であったため、異常なしと判断し、濃度測定を実施した。

各標準溶液の測定結果（測定日：2010年 10月 26日）を表 5に、標準溶液の代表的なクロマトグラムを図 11及び図 12に示す。検量線の相関係数は 0.9999、真度は-1.8～6.9% の範囲内であり、判定基準を満たした。

10月 26日受領投与液を測定した結果（測定日：2010年 10月 26日）を表 6に、ブランク確認用試料溶液の GC クロマトグラムを図 13に示した。また、6、20 および 60 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラムを図 14～図 16に示す。

まず、ブランク確認用試料溶液には定量を妨害するピークは検出されなかった。

次いで、2連で測定した 6、20 および 60 mg/mL 投与液の平均濃度はそれぞれ、5.98、20.3 および 62.1 mg/mL であり、設定濃度からの乖離はそれぞれ、-0.3%、1.5% および 3.5% であった。これらの平均濃度は設定濃度に対し±15%以内であることから設定濃度に調製されたと判断し、得られた結果は有効とした。

表 1 機器使用前点検結果 (2010 年 9 月 17 日測定)

| サンプル名 | ピーク面積 | | | |
|------------|---------|--------|--------|----------|
| | 面積値 | 平均 | 標準偏差 | 変動係数 (%) |
| 0917SS-1-① | 82.7419 | 82.272 | 0.4203 | 0.5 |
| 0917SS-1-② | 81.9330 | | | |
| 0917SS-1-③ | 82.1397 | | | |

表 2 検量線標準溶液の測定結果 (2010 年 9 月 17 日測定)

| 試料 ID | 標準溶液濃度 (mg/L) | リン酸トリプトキシエチル ピーク面積 | 逆回帰値 (mg/L) | 真度 (%) |
|----------|---------------|-----------------------|-------------|--------|
| 0917SS-5 | 5.001 | 4.3192 | 5.074 | 1.5 |
| 0917SS-4 | 10.00 | 8.4922 | 10.07 | 0.7 |
| 0917SS-3 | 20.00 | 16.4737 | 19.63 | -1.9 |
| 0917SS-2 | 50.01 | 42.1151 | 50.34 | 0.7 |
| 0917SS-1 | 100.0 | 83.5036 | 99.91 | -0.1 |

標準物質秤量値 : 100.02 mg

検量線回帰式 : $y = 0.8350 x - 0.08220$

相関係数 : 1.0000

表 3 投与液の濃度測定 (2010年9月17日測定)

| 試料ID | 投与液 調製濃度 (mg/mL) | 希釀倍率 | リン酸トリプ トキシエチル ピーク面積 | 検出濃度 (mg/L) | 投与液濃度 | | |
|----------------|------------------------|------|---------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------------|
| | | | | | 個別 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | 設定濃度 からの乖離 (%) |
| 0917-6mg/mL-1 | 6.000 | 100 | 49.0195 | 58.61 | 5.861 | 5.87 | -2.2 |
| 0917-6mg/mL-2 | | | 49.0990 | 58.70 | 5.870 | | |
| 0917-20mg/mL-1 | 20.00 | 500 | 32.4861 | 38.81 | 19.41 | 19.5 | -2.5 |
| 0917-20mg/mL-2 | | | 32.8343 | 39.22 | 19.61 | | |
| 0917-60mg/mL-1 | 60.00 | 1000 | 50.0741 | 59.87 | 59.87 | 59.6 | -0.7 |
| 0917-60mg/mL-2 | | | 49.6688 | 59.39 | 59.39 | | |

表 4 機器使用前点検結果（2010 年 10 月 26 日測定）

| サンプル名 | ピーク面積 | | | |
|------------|---------|--------|--------|----------|
| | 面積値 | 平均 | 標準偏差 | 変動係数 (%) |
| 1026SS-1-① | 75.4033 | 76.387 | 0.9086 | 1.2 |
| 1026SS-1-② | 76.5627 | | | |
| 1026SS-1-③ | 77.1949 | | | |

表 5 検量線標準溶液の測定結果（2010 年 10 月 26 日測定）

| 試料 ID | 標準溶液濃度 (mg/L) | リン酸トリプトキシエチル ピーク面積 | 逆回帰値 (mg/L) | 真度 (%) |
|----------|---------------|-----------------------|-------------|--------|
| 1026SS-5 | 5.000 | 3.2726 | 5.345 | 6.9 |
| 1026SS-4 | 10.00 | 7.0715 | 10.20 | 2.0 |
| 1026SS-3 | 20.00 | 14.7033 | 19.95 | -0.3 |
| 1026SS-2 | 50.00 | 37.5048 | 49.08 | -1.8 |
| 1026SS-1 | 100.0 | 77.7133 | 100.4 | 0.4 |

標準物質秤量値 : 100.00 mg

検量線回帰式 : $y = 0.7828x - 0.9116$

相関係数 : 0.9999

表 6 投与液の濃度測定（2010年10月26日測定）

| 試料 ID | 投与液 調製濃度 (mg/mL) | 希釀倍率 | リン酸トリプ トキシエチル ピーク面積 | 検出濃度 (mg/L) | 投与液濃度 | | |
|----------------|------------------------|------|---------------------------|----------------|---------------|----------------|------------------|
| | | | | | 個別 (mg/mL) | 平均値 (mg/mL) | 設定濃度 からの乖離(%) |
| 1026-6mg/mL-1 | 6.000 | 100 | 46.0450 | 59.99 | 5.999 | 5.98 | -0.3 |
| 1026-6mg/mL-2 | | | 45.7354 | 59.59 | 5.959 | | |
| 1026-20mg/mL-1 | 20.00 | 500 | 31.4204 | 41.30 | 20.65 | 20.3 | 1.5 |
| 1026-20mg/mL-2 | | | 30.3928 | 39.99 | 20.00 | | |
| 1026-60mg/mL-1 | 60.00 | 1000 | 47.7424 | 62.15 | 62.15 | 62.1 | 3.5 |
| 1026-60mg/mL-2 | | | 47.6138 | 61.99 | 61.99 | | |

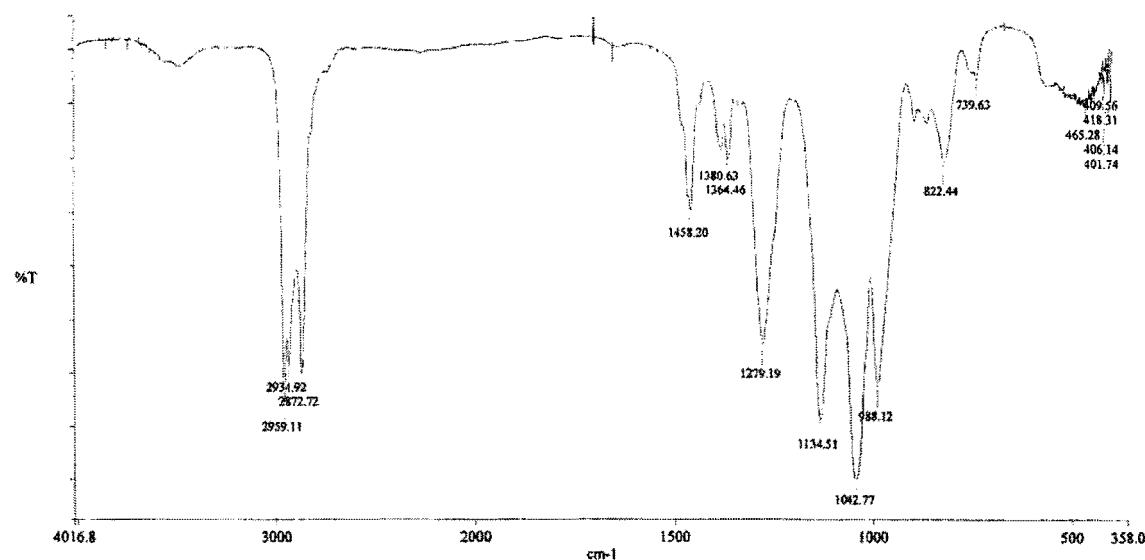


図 1 試験番号 NCAS 10-193 「投与液中のリン酸トリプトキシエチルの安定性試験」
で測定した IR スペクトル

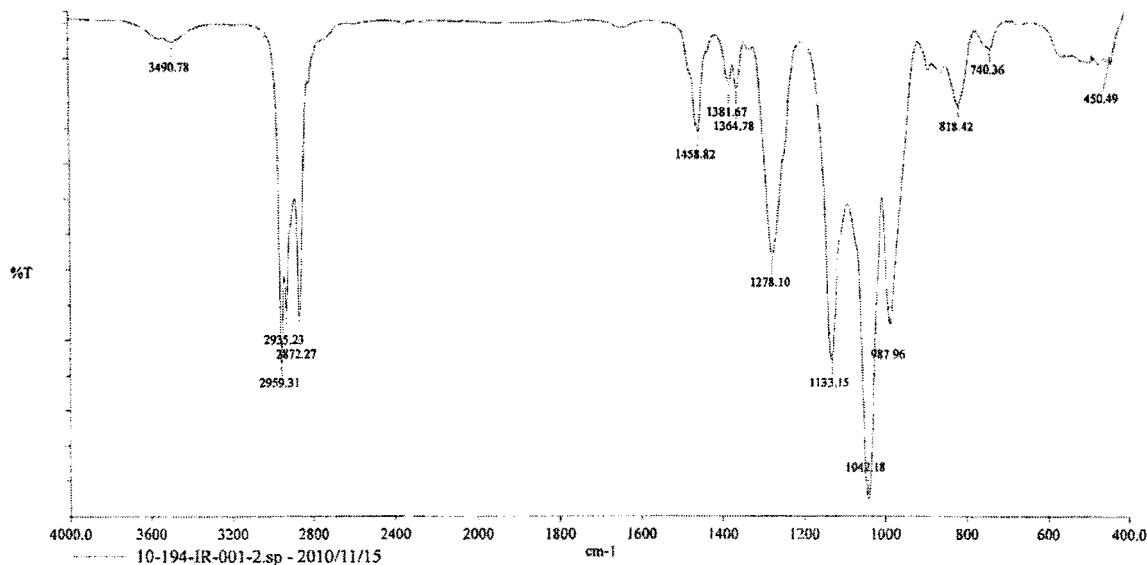


図 2 実験終了時の標準物質の IR スペクトル

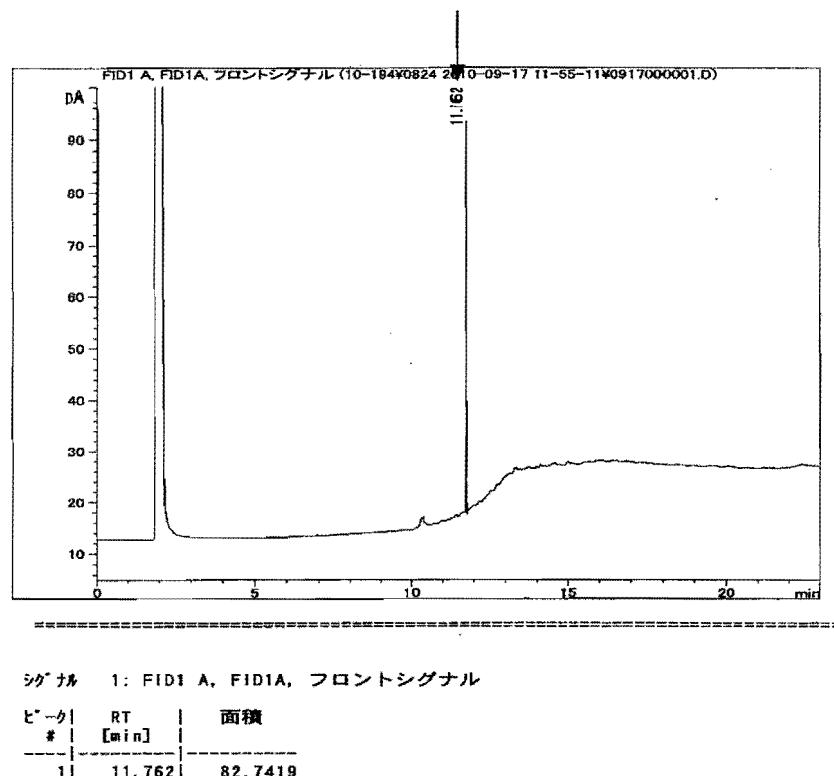


図 3 2010年9月17日測定機器使用前点検の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID:0917SS-1-①、100.0 mg/L)

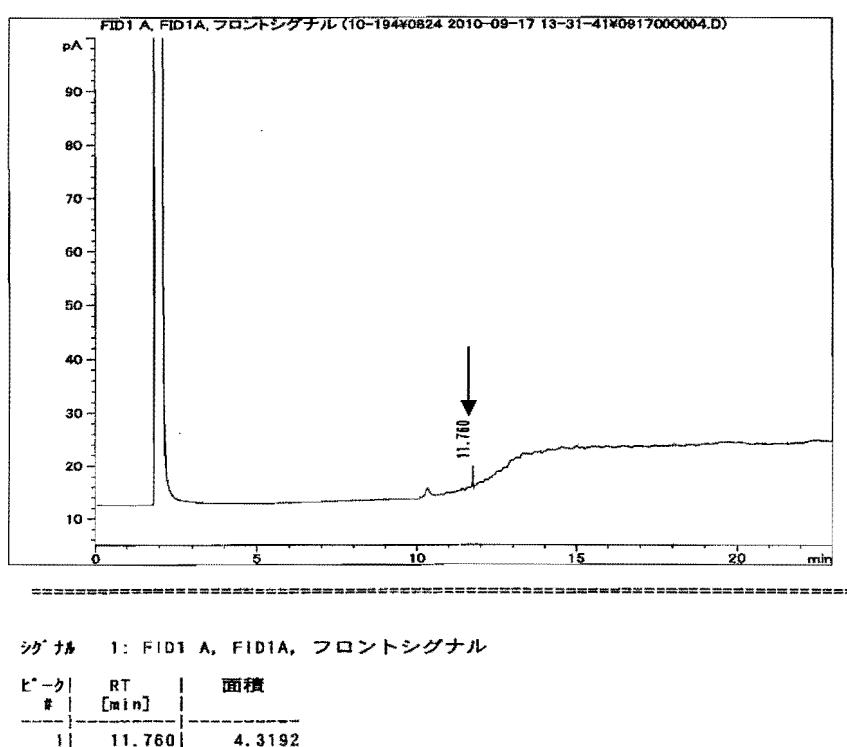
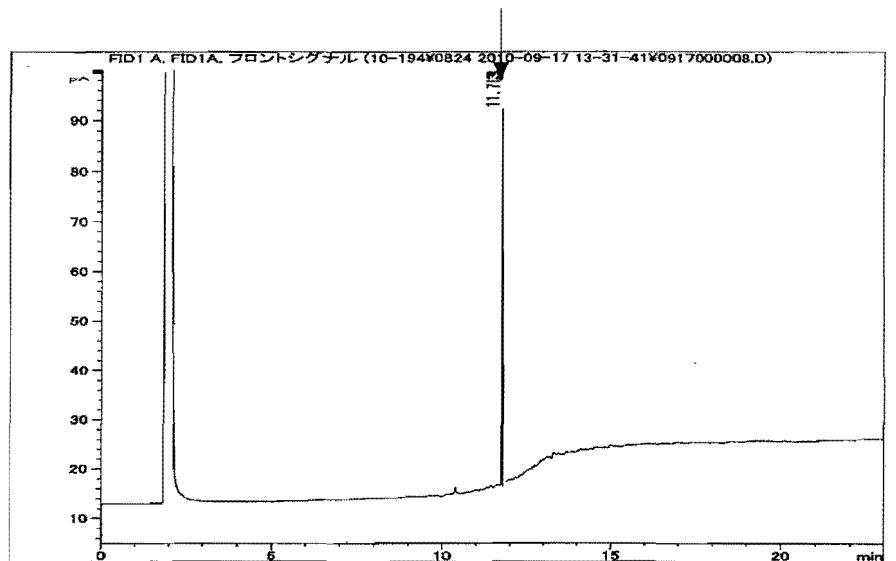


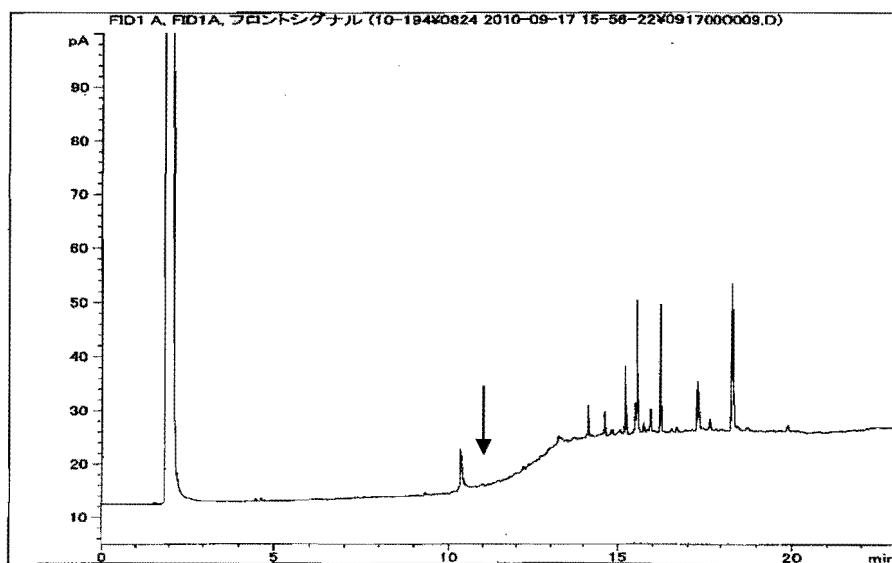
図 4 2010年9月17日測定標準溶液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID:0917SS-5、5.001 mg/L)



シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

| ピーク # | RT [min] | 面積 |
|-------|----------|---------|
| 1 | 11.763 | 83.5036 |

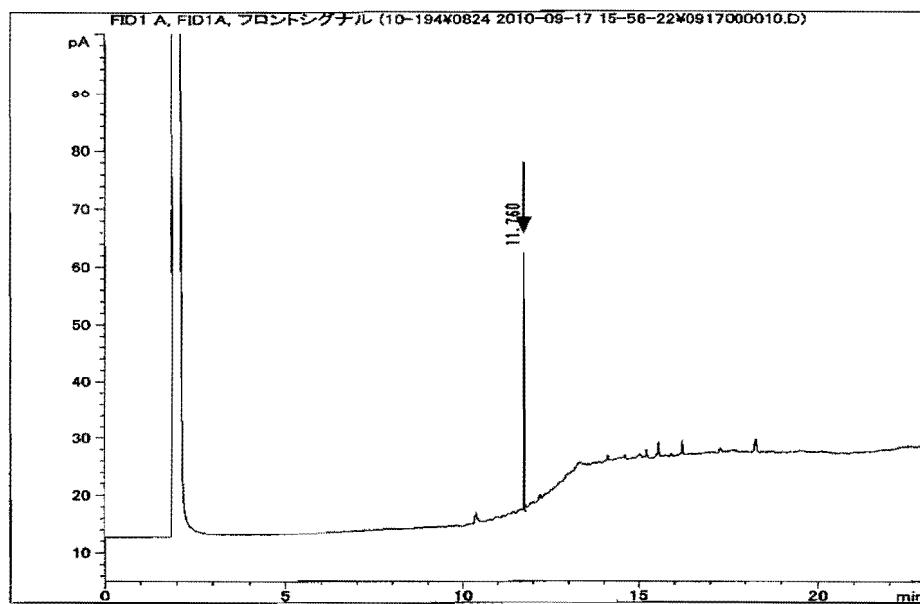
図 5 2010年9月17日測定標準溶液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID: 0917SS-1、100.0 mg/L)



シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

| ピーク # | RT [min] | 面積 |
|-------|----------|----|
| | | |

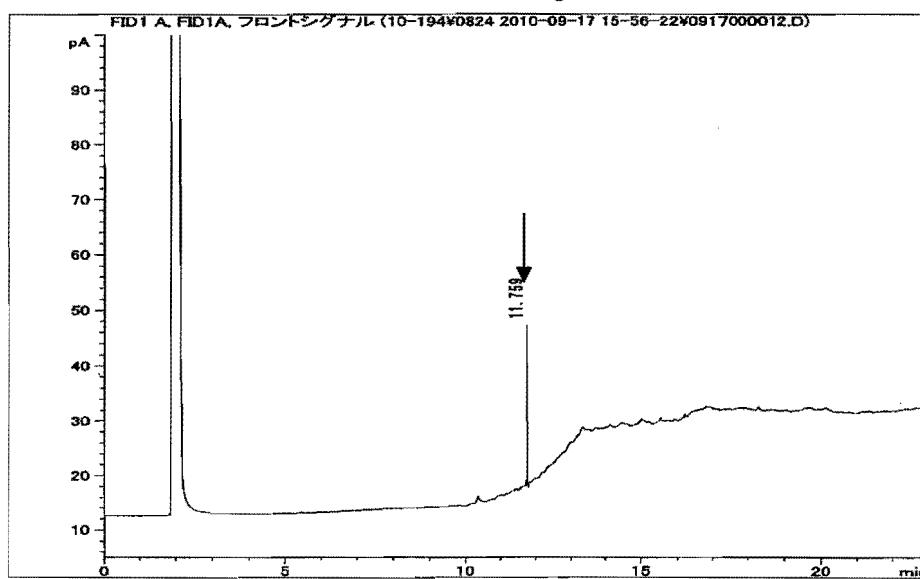
図 6 2010年9月17日測定プランク確認用試料溶液のGCクロマトグラム
(試料ID: 0917-Blank)



シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

| ピーカー # | RT [min] | 面積 |
|-----------|-------------|---------|
| 1 | 11.760 | 49.0195 |

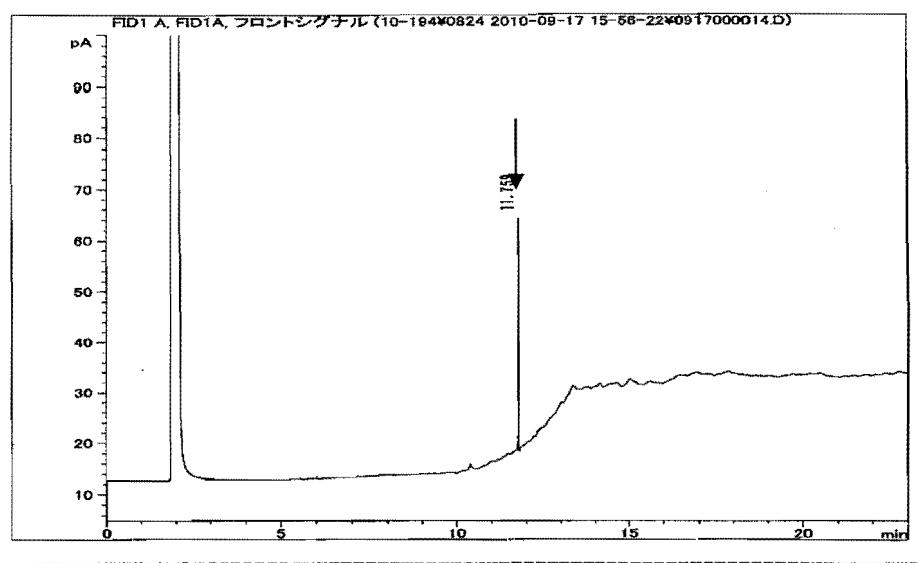
図 7 2010年9月17日測定 6 mg/mL 投与液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID:0917-6mg/mL-1)



シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

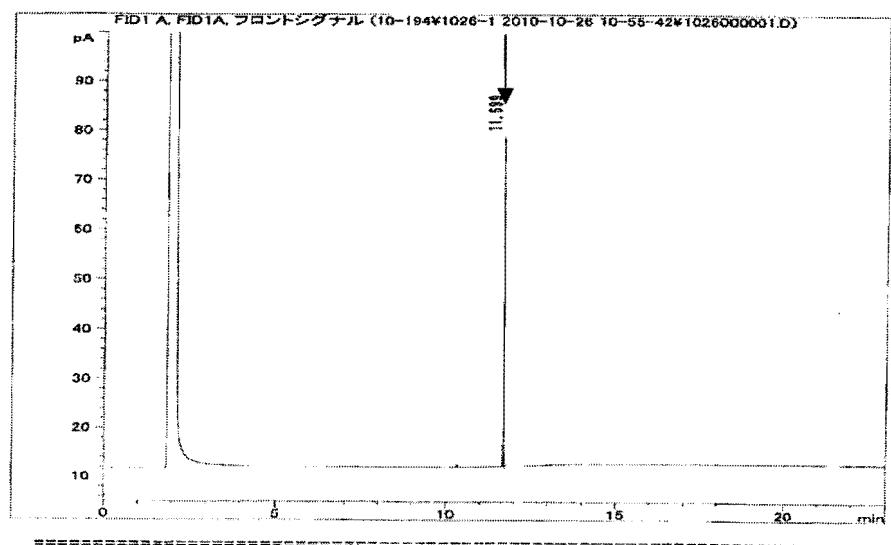
| ピーカー # | RT [min] | 面積 |
|-----------|-------------|---------|
| 1 | 11.759 | 32.4861 |

図 8 2010年9月17日測定 20 mg/mL 投与液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID:0917-20mg/mL-1)



シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

| ピーアーク # | RT [min] | 面積 |
|------------|-------------|---------|
| 1 | 11.759 | 50.0741 |

図 9 2010 年 9 月 17 日測定 60 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID:0917-60mg/mL-1)

シグナル 1: FID1 A, FID1A, フロントシグナル

| ピーアーク # | RT [min] | 面積 |
|------------|-------------|---------|
| 1 | 11.699 | 75.4033 |

図 10 2010 年 10 月 26 日測定機器使用前点検の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID: 1026SS-1-①、100.0 mg/L)

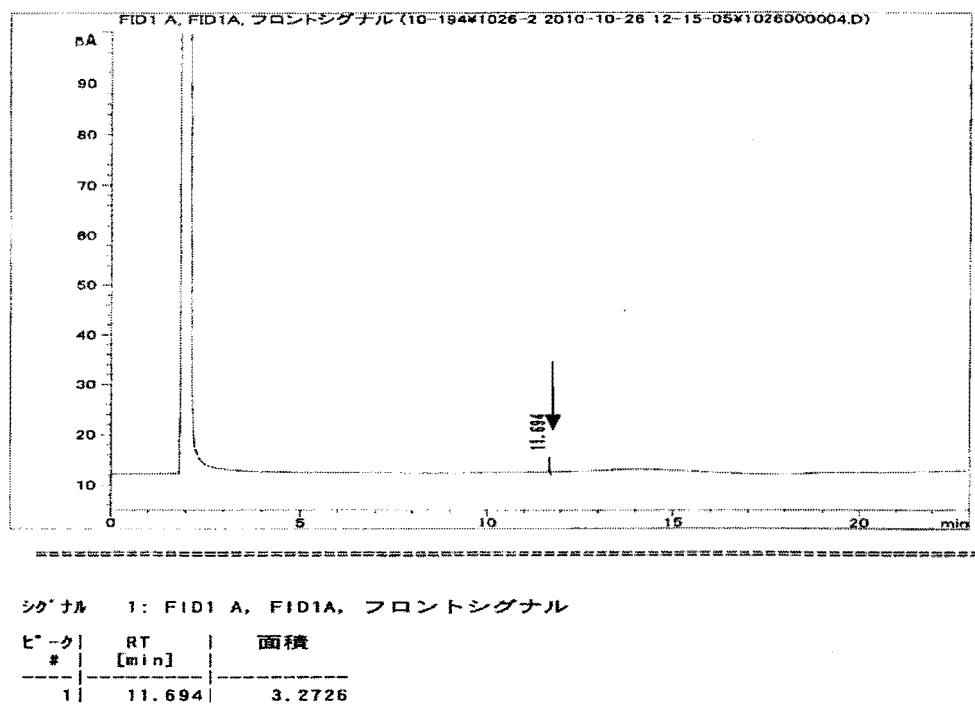


図 11 2010年10月26日測定標準溶液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID: 1026SS-5、5.000 mg/L)

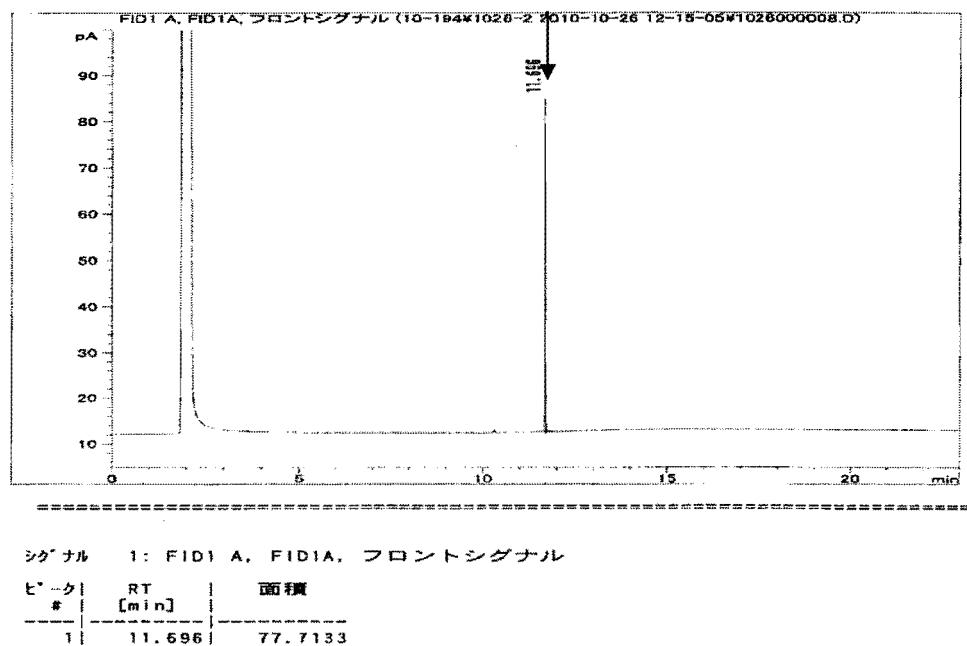


図 12 2010年10月26日測定標準溶液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID: 1026SS-1、100.0 mg/L)

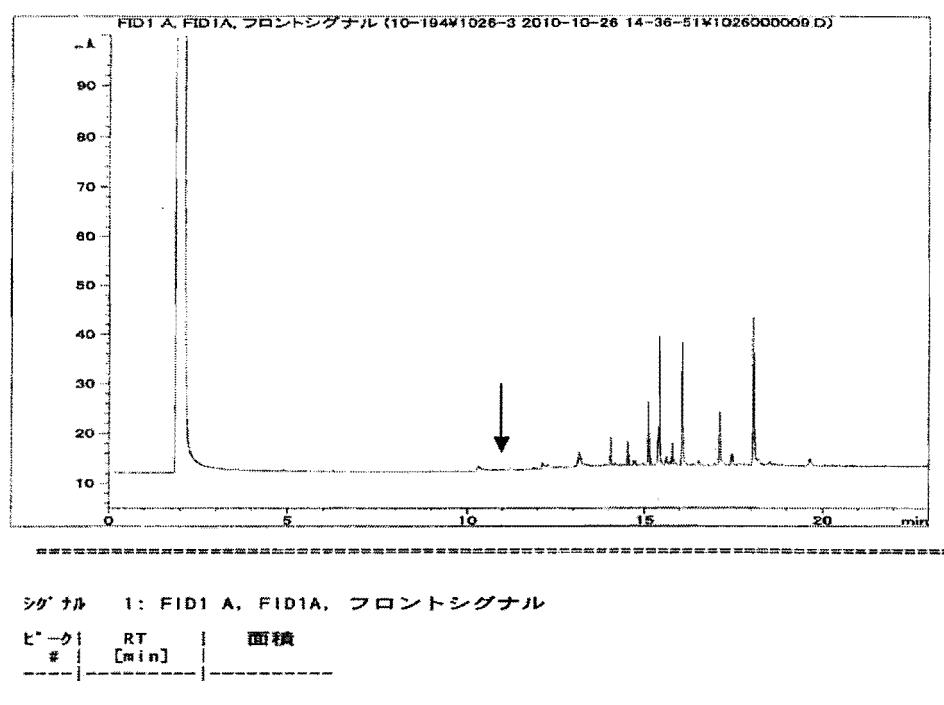


図 13 2010年10月26日測定プランク確認用試料溶液のGCクロマトグラム
(試料ID:1026-Blank)

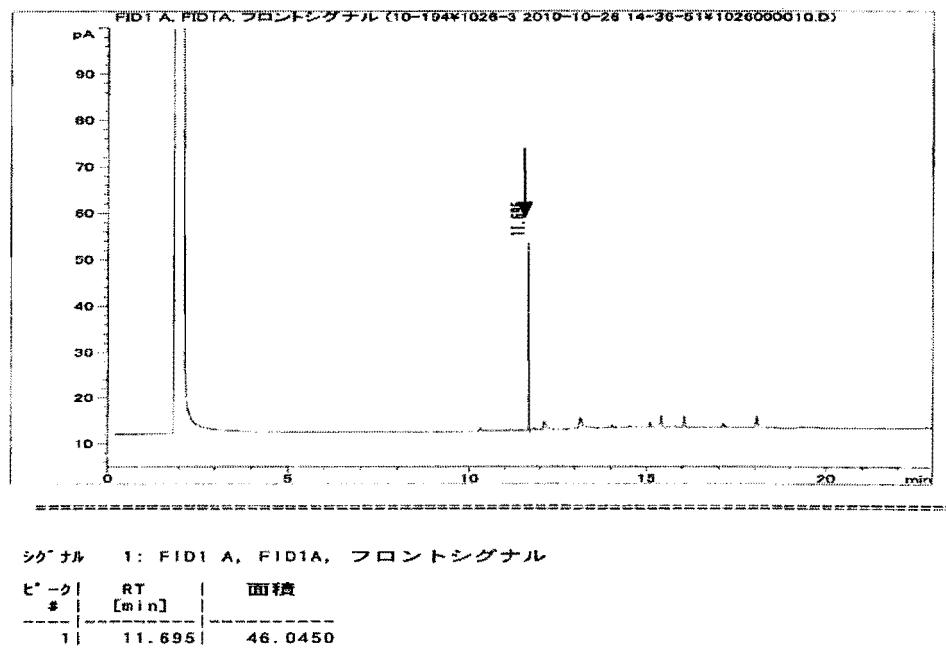


図 14 2010年10月26日測定6 mg/mL投与液の代表的なGCクロマトグラム
(試料ID:1026-6mg/mL)

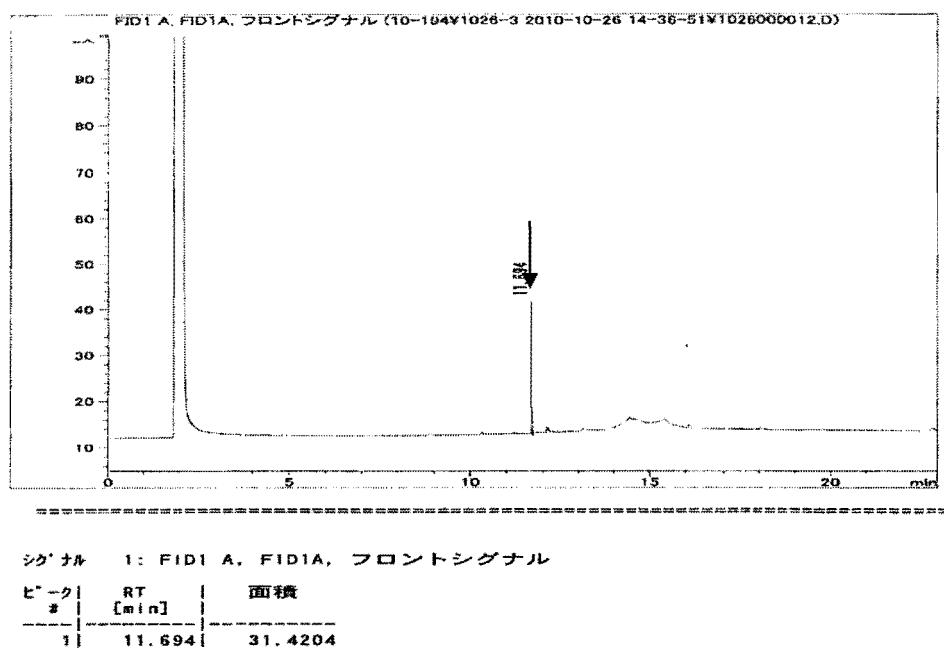


図 15 2010 年 10 月 26 日測定 20 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID:1026-20mg/mL-1)

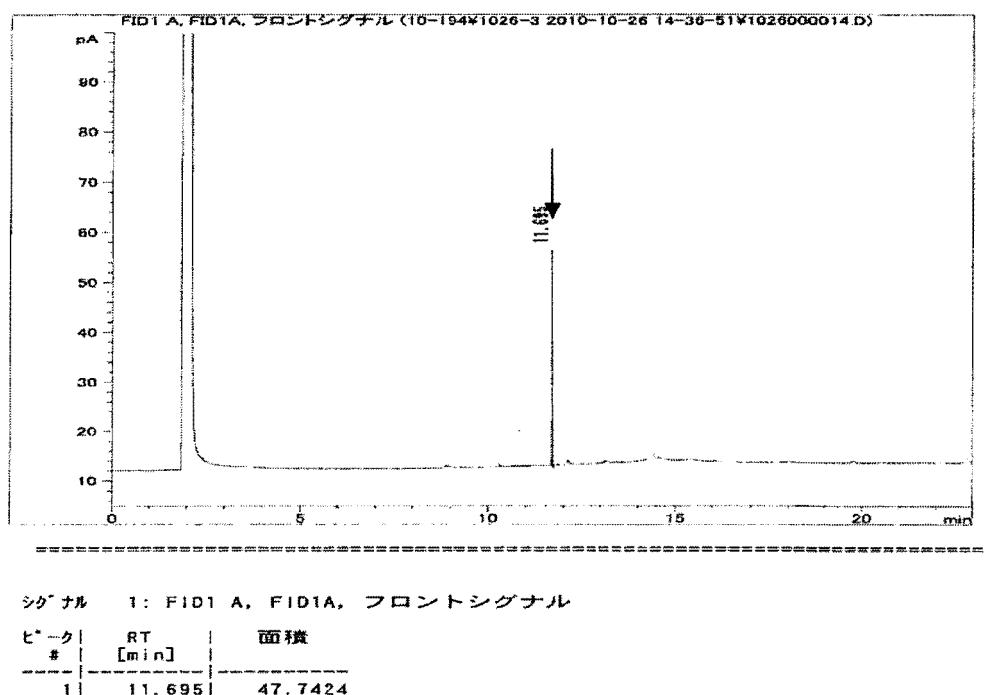


図 16 2010 年 10 月 26 日測定 60 mg/mL 投与液の代表的な GC クロマトグラム
(試料 ID:1026-60mg/mL-1)