

R-1069

最 終 報 告 書

試験表題：2-アミノエタンスルホン酸のラットを用いた
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：R-1069

試験期間：2010年9月8日～2011年3月30日

試験施設

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

試験委託者

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

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

1. 目次

1. 目次	3
3. 要約	10
3.1 反復投与毒性	10
3.2 生殖発生毒性	10
4. 緒言	11
5. 試験材料及び方法	12
5.1 被験物質及び媒体	12
5.1.1 被験物質	12
5.1.2 媒体	13
5.2 投与液の調製及び保存方法	13
5.2.1 媒体の調製及び保存	13
5.2.2 被験液の調製及び保存	13
5.2.3 被験液の安定性及び均一性	13
5.2.4 被験液の濃度・均一性確認	14
5.3 試験動物種及び系統の選択理由	15
5.4 試験動物	15
5.5 飼育条件	16
5.6 動物の識別	16
5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由	

	16
5.8	投与方法	17
5.9	投与量及び群構成	17
5.10	投与量の設定根拠	17
5.11	観察及び検査の方法.....	18
5.11.1	一般状態の観察.....	18
5.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	18
5.11.3	体重測定	19
5.11.4	摂餌量測定	19
5.11.5	腫瘍検査	20
5.11.6	交配方法	20
5.11.7	分娩及び哺育観察	20
5.11.8	尿検査（摂水量測定を含む）	21
5.11.9	血液学検査	22
5.11.10	血液化学検査.....	23
5.11.11	血中ホルモン（TSH、T ₃ 及びT ₄ ）測定.....	24
5.11.12	病理学検査	24
5.12	統計解析	25
5.12.1	パラメータの算出	25
5.12.2	検定	26
6.	試験結果.....	28
6.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	28
6.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)	28
6.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	29
6.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	29
6.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30）	29
6.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）	30
6.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10）	30
6.8	血中ホルモン(TSH、T ₃ 及びT ₄)測定(Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5)	31
6.9	器官重量（Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46）	31
6.10	剖検所見（Table 10-1~10-5、Appendix 10-1~10-116）	31
6.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-13、Appendix 10-1~10-116）	32
6.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	32
6.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	32
6.14	分娩成績（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	32
6.15	出生児の性比及び外表観察（Table 15、Appendix 14-1~14-4）	32

6.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)	32
6.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	33
6.18	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)	33
7.	考察	34
7.1	反復投与毒性.....	34
7.2	生殖発生毒性.....	34
8.	文献	36

図

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

表

Table 1-1~1-7	一般状態
Table 2-1~2-23	ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46	手に持つての観察
Table 2-47~2-69	オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74	機能検査
Table 2-75~2-79	握力測定
Table 2-80~2-84	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-16	尿検査 (含、摂水量)
Table 6-1~6-10	血液学検査
Table 7-1~7-10	血液化学検査
Table 8-1~8-5	血中ホルモン測定
Table 9-1~9-12	器官重量

Table 10-1~10-5	剖検所見
Table 11-1~11-13	病理組織学検査
Table 12	性周期
Table 13	交配成績
Table 14	分娩成績
Table 15	出生児の性比及び外表観察
Table 16	出生児の生存率
Table 17	出生児の体重
Table 18	出生児の生後 4 日剖検所見

3. 要約

2-アミノエタンスルホン酸の 0（対照群：0.5 w/v%メチルセルロース溶液）、100、300 及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42 日間）、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで（41~47 日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 mg/kg 投与群の一部の動物については、雌雄ともに 42 日間投与した後 14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

3.1 反復投与毒性

いずれの投与群においても死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（定性項目）、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン（TSH、T₃ 及び T₄）測定、器官重量、剖検及び病理組織学検査には、被験物質投与の影響は認められなかった。

尿検査では、投与期間終了時検査で雄の 1000 mg/kg 投与群の摂水量に高値、尿浸透圧に低値が認められ、休薬期間終了時検査にも同群で摂水量及び尿量に高値、尿浸透圧に低値が認められた。

3.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常は認められなかった。

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

これらの結果から、本試験条件下において、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量は雄で 300 mg/kg、雌で 1000 mg/kg 以上、無毒性量は雌雄とともに 1000 mg/kg 以上と判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg 以上と判断した。

4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、2-アミノエタノスルホン酸のラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボヅリサーチセンターで実施した。

5. 試験材料及び方法

5.1 被験物質及び媒体

5.1.1 被験物質

2-アミノエタンスルホン酸は
以下の情報とともに購入した。
また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2313、添付資料1）。

名称 : 2-アミノエタンスルホン酸

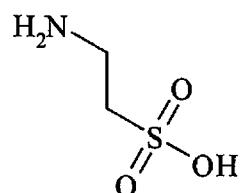
英語名称 : 2-Aminoethanesulfonic Acid

別名 : タウリン

CAS 番号 : 107-35-7

官報公示整理番号 : 2-1607、9-801

構造式又は示性式 :



分子式 : C₂H₇NO₃S

分子量 : 125.15

常温における性状 : 白色結晶性粉末

融点 : 328°C (分解)

溶解度 : 可溶；水、エタノール、エーテル

純度 (中和滴定) : 99.9%

不純物 : 不明

水溶状 : 澄明

入手量 : 1475 g

保存方法 : 密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内(許容値:1~10°C、実測値:3~6°C)に保存した〕

保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室

取扱い上の注意 : 作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。

安定性 : 投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所において、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペク

トルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資料 2）。

残量の処理 : 被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所の資料保存施設に保存した。動物試験及び分析終了後の残量は全て焼却処分した。

5.1.2 媒体

名称 : 0.5 w/v%メチルセルロース溶液（略称：0.5 w/v%MC 溶液）

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性・均一性試験（試験番号：A-2313）において、0.5 w/v%MC 溶液中での被験物質の安定性及び均一性に良好な結果が得られていることから、0.5 w/v%MC 溶液を選択した。

5.2 投与液の調製及び保存方法

5.2.1 媒体の調製及び保存

メチルセルロース（METOLOSE SM-400、日本薬局方、信越化学工業株式会社、ロット番号：8105606）を注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号：0E90、0F87）に溶解して 0.5 w/v%MC 溶液とした。調製した媒体は、調製当日に被験液の調製に使用した。また、被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に対照群投与液として、必要量の媒体を褐色ガラス瓶に分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

5.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に秤取した。媒体を少量ずつ添加し、乳鉢及び乳棒を用いて被験物質を媒体に懸濁させた。懸濁液をメスシリンダーに移すとともに、乳鉢及び乳棒を少量の媒体で数回洗い、その液もメスシリンダーに加えた。更に媒体をメスシリンダーに加えて規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：4~9°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

5.2.3 被験液の安定性及び均一性

本被験物質の 1.00 及び 100 mg/mL 懸濁液（媒体：0.5 w/v%MC 溶液）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定かつ均一であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2313、添付資料 3）。

5.2.4 被験液の濃度・均一性確認

雄の投与1週と投与6週の2回、投与に用いる各濃度の被験液について、投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で電位差滴定法により濃度及び均一性確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は90.2~99.8%、変動係数は2.2%以下であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合； $100.0 \pm 10.0\%$ 、均一性：CV10.0%以内）であった（添付資料4、5）ことから、被験液の調製に問題はなかったと考えられた。分析法の概略を以下に示す。

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	容量分析用	和光純薬工業株式会社
ホルムアルデヒド溶液	試薬特級	和光純薬工業株式会社
1.0 w/v% フェノールフタレン エタノール(90) 溶液	中和滴定用	和光純薬工業株式会社
精製水	Milli-Q 水製造システム	

[使用機器]

1) 電位差自動滴定システム

機器名及び型式	メーカー
電位差自動滴定装置 AT-610	京都電子工業株式会社

2) 計算ソフト

機器名及び型式	メーカー
Microsoft Office Excel 2003(11.8326.8324)SP3	Microsoft Corporation

3) その他の機器

機器名及び型式	メーカー
Milli-Q 水製造システム Milli-Q Advantage A10	Millipore Corporation
マグネチックスターラー MGM-66	柴田科学株式会社

[試液の取扱い]

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液は未開封のものを使用した。また、ファクターは試薬ラベルに記載されている値を用いた。

[測定実測試料の調製]

各測定試料をスターラーで攪拌しながら、各n=1で正確に採取し、以下に従い、測定実測試料を用時調製した。

測定試料 (mg/mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	希釈率
10	4	100	25
30	3	200	200/3
100	1	250	250

溶媒：精製水

[測定試料中 2-アミノエタンスルホン酸濃度の算出]

測定実測試料 50 mL を正確にとり、これに攪拌しながらホルムアルデヒド溶液 5 mL を正確に加え、更に、1.0 w/v% フェノールフタレインエタノール（90）溶液を 3 滴加えた。この溶液を、電位差自動滴定システム AT-610 を用いて 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液により滴定した。同様の方法で精製水を用いて空試験を行い（n=1）、補正した。以下の式により、測定試料中 2-アミノエタンスルホン酸濃度(mg/mL)を、Microsoft Office Excel 2003 により算出した。また測定試料の平均値及び標準偏差より、表示値に対する割合（%）及び変動係数を算出した。

$$\text{測定試料中 2-アミノエタンスルホン酸 (mg/mL)} = (a-b) \times F \times d \times \frac{12.515}{50}$$

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 1 mL = 12.515 mg C₂H₇NO₃S

(C₂H₇NO₃S : 2-アミノエタンスルホン酸)

a : 測定実測試料における 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)

b : 空試験における 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)

F : 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液のファクター

d : 測定試料の希釀率

5.3 試験動物種及び系統の選択理由

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

5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雄 62 匹及び雌 83 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注1)}し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 20 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1 回/日）、体重測定（馴化 1、3、8、15 及び 20 日の 5 回）、詳細な一般状態の観察（馴化 15 日に 1 回）及び膣垢検査（馴化 4 から 17 日の 14 日間）を実施した結果、膣垢検査で性周期異常が 3 例（耳標番号：930、969、981）にみられた。それらの異常例を除き、一般状態、詳細な一般状態及び性周期に異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 68 匹を選択し、10 週齢で投与に使用した。なお、性周期については、膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重～群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により、非交配群も含め各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。投与開始時の体重範囲は雄で 388~458 g（平均

体重：411 g）、雌は 238~293 g（平均体重：265 g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 3 匹は投与開始翌日に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がない動物は認められず、交配に用いなかったため、交配終了後に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。

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

5.5 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~24°C）、相対湿度 $50 \pm 20\%$ （実測値：39~58%）、換気回数 10~15 回/h、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：905 号室）でプラケット式金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クリア株式会社）に収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100713、100817）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料全ロットについて、Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice で定期的（年 6 回）に実施した分析結果入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社（旧社名：東芝機械環境センター株式会社）に定期的（年 4 回）に依頼し、結果入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

5.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標（雄：855~916、雌：917~999）をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に 4 衝の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄及び非交配群の雌）、交尾成立日（交配群の雌雄）及び分娩日（交配群の雌）を明記した。

5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択

した。投与期間は、雄では 42 日間（交配前 14 日間、交配期間 14 日間、その後 14 日間）、交配群の雌では 41~47 日間（交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで）、非交配群の雌では 42 日間とした。また、不妊であった動物（動物番号：4110）については 40 日間とした。休薬期間は投与終了後 14 日間とし、その間休薬した。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 回/日（7 回/週）とした。

5.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 10 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、09:00~12:19 の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:42~15:04 の間に投与した。対照群には媒体（0.5 w/v%MC 溶液）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1 mL、小数第二位を四捨五入）は、直近の体重を基準に算出した。

5.9 投与量及び群構成

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

Text table 1-1.群構成表（雄）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群	
				動物数	動物番号
対照群	0	0	10	12	1001~1012 ^{注1}
低用量群	100	10	10	12	2001~2012
中用量群	300	30	10	12	3001~3012
高用量群	1000	100	10	12	4001~4012 ^{注1}

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

Text table 1-2.群構成表（雌）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群		非交配群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	12	1101~1112	10	1113~1122 ^{注2}
低用量群	100	10	10	12	2101~2112	—	—
中用量群	300	30	10	12	3101~3112	—	—
高用量群	1000	100	10	12	4101~4112	10	4113~4122 ^{注2}

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

5.10 投与量の設定根拠

本被験物質に関して、ラットを用いた亜急性毒性試験（13 週間、静脈内、0、500、

1000、2000mg/kg 体重/日）、慢性毒性試験（18箇月、混餌、0、0.5、5%添加）、発生毒性試験（妊娠 7~17 日、強制経口、0、300、1000、3000mg/kg 体重/日）の結果から、タウリン投与による重篤な毒性影響は認められなかったとの情報がある¹⁾。一方、国内において、タウリンはヒト用医薬品、医薬部外品を含むドリンク剤の主成分及び食品の既存添加物として使用されているほか、EU、米国などの諸外国においても、食品添加物として使用が認められており、安全性に特段の問題があるとは考えられないことから、本試験では、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 で投与限度量とされている 1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 で除して 300 及び 100 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

5.11 観察及び検査の方法

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

5.11.1 一般状態の観察

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

5.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

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

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、雄では群内番号 8~12 番、交配群雌では分娩順で動物番号が若い順^{注1)}、非交配群では群内番号 18~22 番のそれぞれ 5 匹について行った。投与期間中は、交配群の雌で授乳 4 日（投与 41~44 日）に、その他は投与期間終了週（投与 6 週、投与 37 日）に、休薬期間中は、対照群及び高用量群の雌雄で休薬期間終了週（休薬 2 週、雌雄ともに休薬 9 日）に行った。

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

注 1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1102、1104、1105、1106、1112
低用量群	2101、2102、2107、2109、2111
中用量群	3101、3103、3107、3108、3109
高用量群	4101、4102、4107、4108、4112

1) 詳細な一般状態の観察

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

2) 機能検査

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

3) 握力測定

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

4) 自発運動量の測定

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

5.11.3 体重測定

全個体について、馴化 1、3、8、15 及び 20 日に体重を測定した。交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、休薬動物は更に休薬 1、4、8、11、14 日及び剖検日に、交配群の雌は投与 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は交配期間中の投与 18 日）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日、授乳 0 及び 4 日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定(14:03~16:52)を除き、08:18~11:36 の間に体重測定を行った。剖検日には、前日から約 16 時間絶食させた後、相対器官重量算出に備えて体重を 08:07~08:46 の間に測定した。

5.11.4 摂餌量測定

全個体について、交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、休薬動物は更に休薬 1、4、8、11 及び 14 日に、交配群の雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残

餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:27~11:04 の間に行った。

5.11.5 膀胱検査

馴化期間中は雌全個体について、膀胱を採取し鏡検した。投与期間中は交配群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日膀胱を採取し、鏡検した。馴化期間中の標本については性周期異常の有無について調べた。交配前投与期間中の標本については多数の角化上皮細胞から成る膀胱像を発情の指標とし、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

5.11.6 交配方法

交配前投与期間終了後、交配群の同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、腔栓形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 6 日間であった。

5.11.7 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

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

分娩した母動物は授乳 5 日の時点で、対象動物は採血後に、それぞれ病理学検査に供した。なお、妊娠 25 日の 10 時までに分娩が終了しなかった 1000 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：4110）は、イソフルラン麻酔下で採血後、腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、着床が認められなかつたため不妊とみなし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

2) 出生児の観察

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

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。いずれの個体にも肉眼的異常はみられなかつたため、保存は行なわなかつた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

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

5.11.8 尿検査（摂水量測定を含む）

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

Text table 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

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

5.11.9 血液学検査

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

注1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1101~1112
低用量群	2101、2102、2107、2109、2111
中用量群	3101、3103、3107、3108、3109
高用量群	4101~4109、4111、4112

Text table 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

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

5.11.10 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液約 6 mL を凝固促進剤入り試験管（ベノジエクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採り、遠心分離（3,000 rpm、1,670×g、10 分間）し、得られた血清について Text table 4.-1) に記載の項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液約 2 mL を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）して得られた血漿について Text table 4.-2) に記載の項目及び方法により検査した。妊娠 25 日未分娩動物についても検査したが、その成績は統計解析から除外した。

Text table 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

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

5.11.11 血中ホルモン (TSH、T₃ 及び T₄) 測定

5.11.10 で得られた血清について、Text table 5.に記載の項目及び方法により検査した。血清は約 0.5 mL×3 本をサンプルチューブに分注し、測定まで-80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-86～-72°C）に保存した。ただし、妊娠 25 日未分婴動物については、測定は実施しなかった。

Text table 5. 血中ホルモン測定の項目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法	単位
T ₃	CLEIA 法 ^{f)}	ng/dL
T ₄	CLEIA 法 ^{f)}	μg/dL
TSH	CLEIA 法 ^{f)}	ng/mL
使用測定機器		
f) : 全自動免疫化学発光測定システム IMMULYZE (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		

5.11.12 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び休薬期間終了日に全ての生存動物について、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定のために採血した動物は採血後に、その他の動物はイソフルラン麻酔下で、腹大動脈切断により放血致死させ、それぞれ体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体と、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定の採血を行った動物について、以下に示す器官の重量を測定した。それら器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、精巣及び精巣上体と*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。妊娠 25 日未分婴動物については、採血して放血致死させた後、病理解剖を行い、器官の重量を測定したが、統計解析からは除外した。

脳、下垂体、甲状腺*（上皮小体を含む）、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、卵巢*、子宮

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す全検査対象器官/組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液を注入した。ただし、眼球、視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 vol% グルタルアルデヒド・2.5 vol% ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換し保存した。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン (H・E) 染色を行った。鏡検は、まず投与終了時剖検群における対照群及び高用量

群の全個体の全検査対象器官/組織並びに全動物の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、眼球、甲状腺、上皮小体、副腎、頸下腺、腎臓、大腿骨（骨髓を含む）及び乳腺（鼠径部）は左側、精巣、卵巣、精巣上体及び精囊は両側並びに子宮は両角部を鏡検した。なお、舌下腺、視神経及び皮膚（鼠径部）はH・E染色標本作製までとし、病理組織学検査は実施しなかった。その結果、雌雄の高用量群に被験物質投与によると考えられる変化はみられなかつたため、中及び低用量群並びに休薬終了時剖検群については肉眼的異常部位（精巣上体、回腸、腎臓、肺、胃及び子宮）のみ鏡検した。なお、精巣についてはH・E染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS染色標本による観察は行わなかつた。また、腎臓所見で「好酸性小体」は観察されなかつたため、 α 2uグロブリンの免疫組織化学的染色による観察は行なわなかつた。

大脑、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髄（胸部）、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、頸下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、腎、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、乳腺（鼠径部）、胸骨（骨髓を含む）、大腿骨（骨髓を含む）、大腿部骨格筋、皮膚（鼠径部）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳標を装着した耳介）

5.12 統計解析

5.12.1 パラメータの算出

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

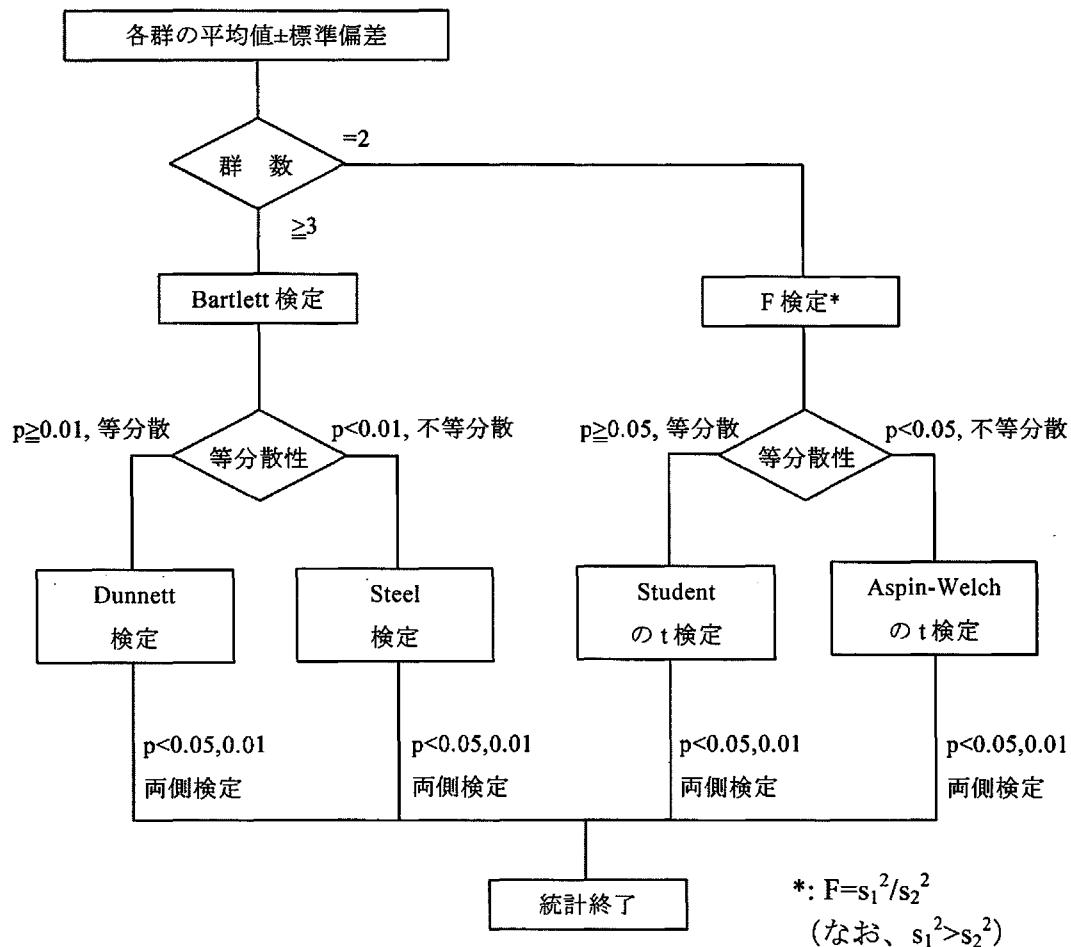
$$\text{生後0日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

5.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び非交配群雌：投与 1~42 日及び休薬 1~14 日、交配群雌：投与 1~15 日、妊娠 0~20 日及び授乳 0~4 日、出生児：生後 0~4 日）、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後 0 及び 4 日）、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン及び器官重量（含、剖検時体重）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2),3),4)}。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Steel 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物

R-1069

数、出生児出産雌動物数、正常反射のみられた動物数より算出し、期待度数が 5 以下のセルがみられたため Fisher の直接確率計算法により検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

6. 試験結果

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

いずれの投与群においても死亡動物はみられず、交配群雌雄及び非交配群雌のいずれの動物にも投与期間及び休薬期間を通じて哺育状態を含め一般状態に異常はみられなかった。

6.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定

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

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

交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

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

ハンドリング時にやわらかく発声する動物が、雄の 300 mg/kg 投与群で投与 5 週に 1 例、1000 mg/kg 投与群で投与 6 週に 1 例、交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で投与 1 週に 1 例、軽度に扱いにくい動物が、雄の 1000 mg/kg 投与群で投与 6 週に 1 例、交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で投与 1 週に 1 例みられたが、発現頻度から偶発性と判断した。他の観察項目では、交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

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

交配群雌の 300 mg/kg 投与群で妊娠 20 日の立ち上がり回数に対照群と比べ有意な低値が認められたが、用量に関連しない変化であった。ほとんど動かず歩行の評価ができるない動物が、雄の 1000 mg/kg 投与群で投与 2 及び 4 週に各 1 例みられたが、発現頻度から偶発性と判断した。少量を排尿した動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかった。他の観察項目では、交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、排糞の個数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週の検査では、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、空中正向反射にも異常はみられなかった。なお、交配群雌の 100 及び 300 mg/kg 投与群で着地開脚幅に対照群と比べ有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週

の測定には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

雄の投与終了週に 300 mg/kg 投与群で 0-10 分の運動量に、1000 mg/kg 投与群で 20-30 分の間の運動量と 0-60 分間の総運動量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、雌には同様の傾向は認められていないことから、偶発性変化と判断した。

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

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

1) 投与期間

交配群雌雄及び非交配群雌のいずれの投与群においても妊娠及び授乳期間を含め投与期間中の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

休薬動物の雌雄とも休薬期間中の各測定時点の体重及び休薬期間中の体重増加量に对照群と比べ有意な差は認められなかった。

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

1) 投与期間

交配群雌雄及び非交配群雌のいずれの投与群においても妊娠及び授乳期間を含め投与期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

休薬動物の雌で、休薬 4 及び 8 日の摂餌量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、軽度な一過性の変化であり、偶発性と判断した。

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

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

1) 投与期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、雄の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ摂水量に有意な高値、尿浸透圧に有意な低値が認められた。非交配群雌では、いずれの検査項目においても被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了週検査

定性項目については、休薬動物の雌雄いずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、休薬動物の雄で対照群と比べ摂水量及び尿量に有意な高値、尿浸透圧に有意な低値が認められた。休薬動物の雌では、いずれの検査項目においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

6.6 血液学検査 (Table 6-1~6-10, Appendix 6-1~6-10)

1) 投与期間終了時検査

雄の 300 及び 1000 mg/kg 投与群で、活性化部分トロンボプラスチン時間に 対照群と比べ有意な短縮が認められたが、軽微な変化であり明確な用量との関連がないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。その他の項目には対照群との間に有意差は認められなかった。

非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で、プロトロンビン時間に 対照群と比べ有意な短縮が認められたが、軽微な変化であり、他の血液凝固系パラメータに異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。その他の項目には対照群との間に有意差は認められなかった。

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

2) 休薬期間終了時検査

休薬動物の雄で、対照群と比べ単球及び大型非染色球比率並びに単球数に有意な低値が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、他の白血球分画に異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

休薬動物の雌で、平均赤血球血色素量及び網赤血球率に 対照群と比べ有意な高値が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、他の赤血球系パラメータに関連する異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

6.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-10, Appendix 7-1~7-10)

1) 投与期間終了時検査

交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ LDH の有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、非交配群雌の対照群の値よりも低いことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

雄及び非交配群雌では、いずれの検査項目においても各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

休薬動物の雌雄では、いずれの検査項目においても対照群との間に有意な差は認め

られなかった。

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

1) 投与期間終了時検査

交配群雌の 300 mg/kg 投与群で T₃ 及び T₄ に対照群と比べ有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

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

2) 休薬期間終了時検査

休薬動物の雌雄では、対照群との間に有意な差は認められなかつた。

6.9 器官重量 (Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46)

1) 投与期間終了時検査

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

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で下垂体の絶対及び相対重量に対照群と比べ有意な低値が認められた。300 mg/kg 投与群で副腎の絶対及び相対重量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌では、いずれの器官重量にも、各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかつた。

2) 休薬期間終了時検査

休薬動物の雄で、対照群と比べ腎臓及び精巣上体の相対重量に有意な低値が認められたが、相対重量のみの変化であり、投与期間終了時検査に異常がみられないことから生理学的変動範囲内の変化と判断した。

休薬動物の雌で、子宮の絶対及び相対重量に対照群と比べ有意な高値が認められた。

6.10 剖検所見 (Table 10-1~10-5、Appendix 10-1~10-116)

1) 投与期間終了時検査

Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況及び病理学的性状から偶発性変化と考えられ、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかつた。なお、交配群雌の 1000 mg/kg 投与群の 1 例 (動物番号 4110) が妊娠 25 日未分婉 (不妊) で剖検されたが、肉眼的異常はみられなかつた。

2) 休薬期間終了時検査

Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況及び病理学的性状から偶発性変化と考えられた。

6.11 病理組織学検査 (Table 11-1~11-13、Appendix 10-1~10-116)

1) 投与期間終了時検査

交配群の雌雄及び非交配群の雌の被験物質投与群では、種々の器官/組織に組織学的变化がみられたが、その病理学的性状又は発現状況から被験物質投与と関係しない偶発性変化と考えられた。なお、交配群雌の 1000 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号 4110）が妊娠 25 日未分婉（不妊）で剖検されたが、肝臓に小肉芽腫が、脾臓に色素沈着がみられたのみで、不妊に関連する組織学的变化はみられなかった。また、不妊は 1 例のみであり、偶発性にも発現しうることから、被験物質投与による影響は否定した。

2) 休薬期間終了時検査

Table 及び Appendix に示す所見がみられたが、いずれもその発現状況及び病理組織学的性状から偶発性変化と考えられた。

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

観察期間中に発情期像の発現が 1 回のみで性周期が算出出来なかった 300 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号 : 3104）を除き性周期異常の動物はみられず、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

交配 6 日までに全例の交尾が成立し、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

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

6.15 出生児の性比及び外表観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

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

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

授乳期間中の死亡児は対照群で 7 例、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群で 4、6 及び 2 例であった。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

100 mg/kg 投与群で雄の生後 0~4 日の間の体重増加量に对照群と比べ有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。その他には出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には对照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

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

いずれの投与群の出生児にも肉眼的異常はみられなかった。

7. 考察

2-アミノエタンスルホン酸の 0(対照群:0.5 w/v%MC 溶液)、100、300 及び 1000mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42 日間）、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで（41~47 日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 mg/kg 投与群の一部の動物については雌雄とともに 42 日間投与した後、14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

7.1 反復投与毒性

いずれの投与群においても死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（定性項目）、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン（TSH、T₃ 及び T₄）測定、剖検及び病理組織学検査には、被験物質投与の影響は認められなかった。

尿検査では、投与期間終了時検査で雄の 1000 mg/kg 投与群の摂水量に高値、尿浸透圧に低値が認められた。摂水量の高値（多飲）については、本被験物質のラットを用いた亜急性毒性試験及び慢性毒性試験においても報告がある¹⁾。浸透圧の低値は多飲に伴う二次的な変化と考えられ、尿検査の定性項目及び血中電解質バランスに異常はみられず、腎臓の病理組織学検査にも変化はみられないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。なお、休薬期間終了時検査にも同群で摂水量及び尿量に高値、尿浸透圧に低値が認められ、14 日間の休薬では回復性はみられなかった。

器官重量では、投与期間終了時検査で交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で下垂体重量に低値が認められたが、雄及び非交配群雌に同様の変化はみられず、また血中ホルモン等にも変動はみられないこと、重量減少を示唆する組織学的变化はないことから、偶発性と判断した。休薬期間終了時検査で非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で子宮重量に高値が認められたが、投与期間終了時にはみられない変化であり、重量増加を示唆する組織学的变化はないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

7.2 生殖発生毒性

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

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

これらの結果から、本試験条件下で 2-アミノエタンスルホン酸を反復経口投与することにより、1000 mg/kg 投与群の雄で摂水量の高値が認められたが、1000 mg/kg 投与群の雌及び児動物において被験物質に起因すると考えられる変化はみられなかつた。したがつて、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量は雄で 300 mg/kg、雌で 1000 mg/kg 以上、無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg 以上と判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 1000 mg/kg 以上と判断した。

8. 文献

- 1) 飼料添加物評価書「タウリン及び飼料添加物として使用されるタウリンの食品健康影響評価について」（食品安全性委員会、2008年6月）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭（1981）：薬効評価—計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

R-1069

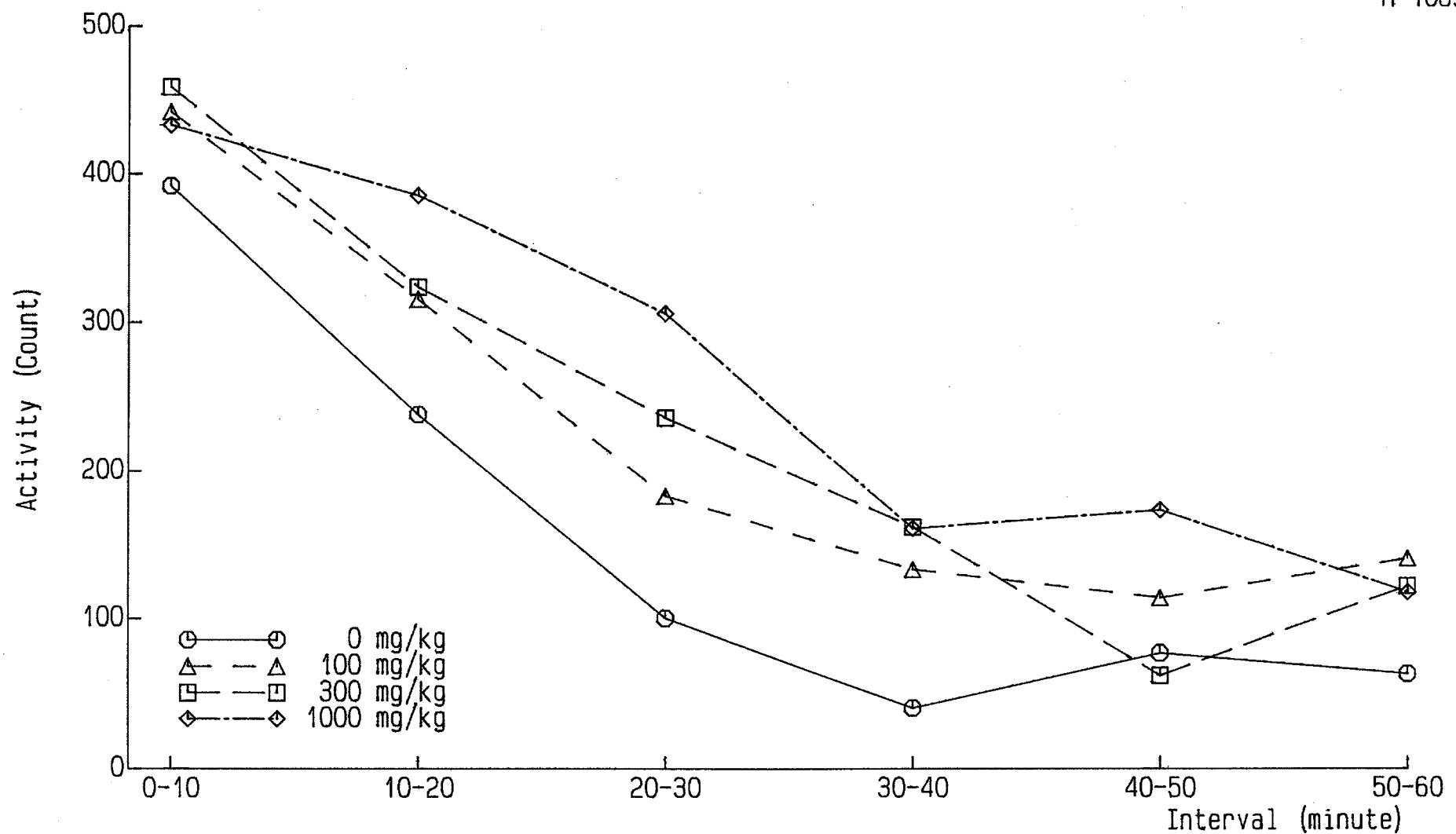


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

R-1069

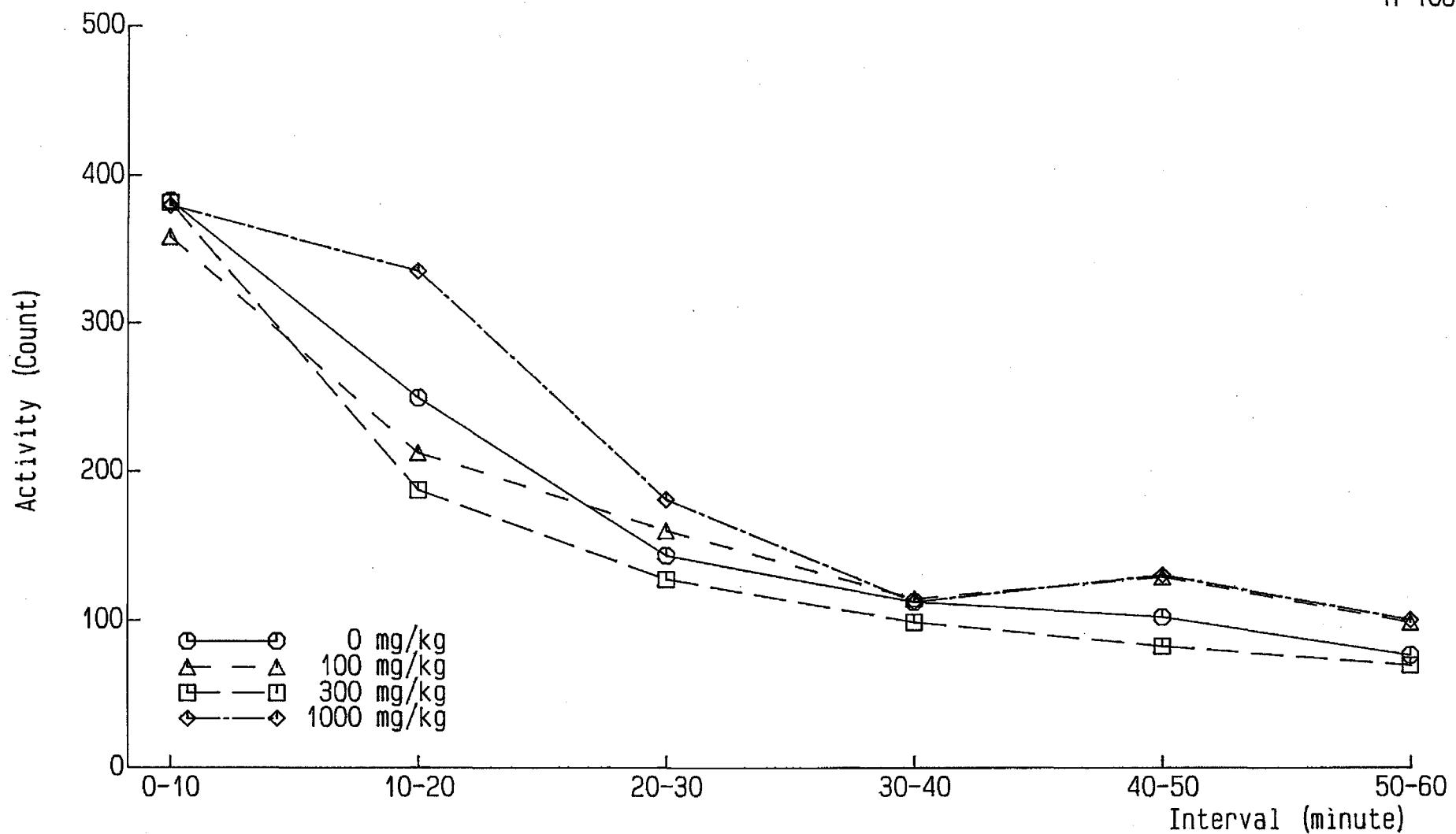


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

R-1069

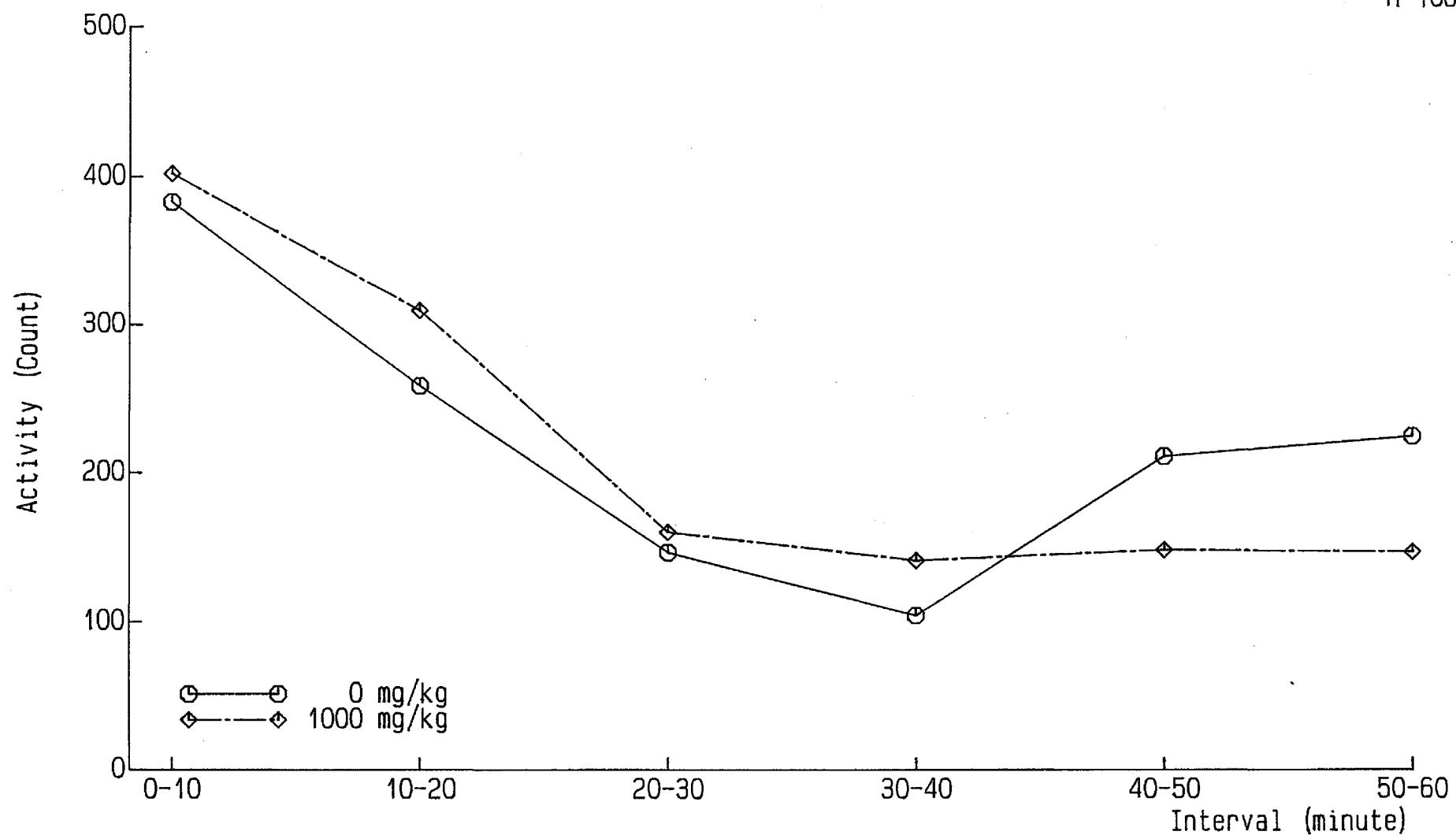


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

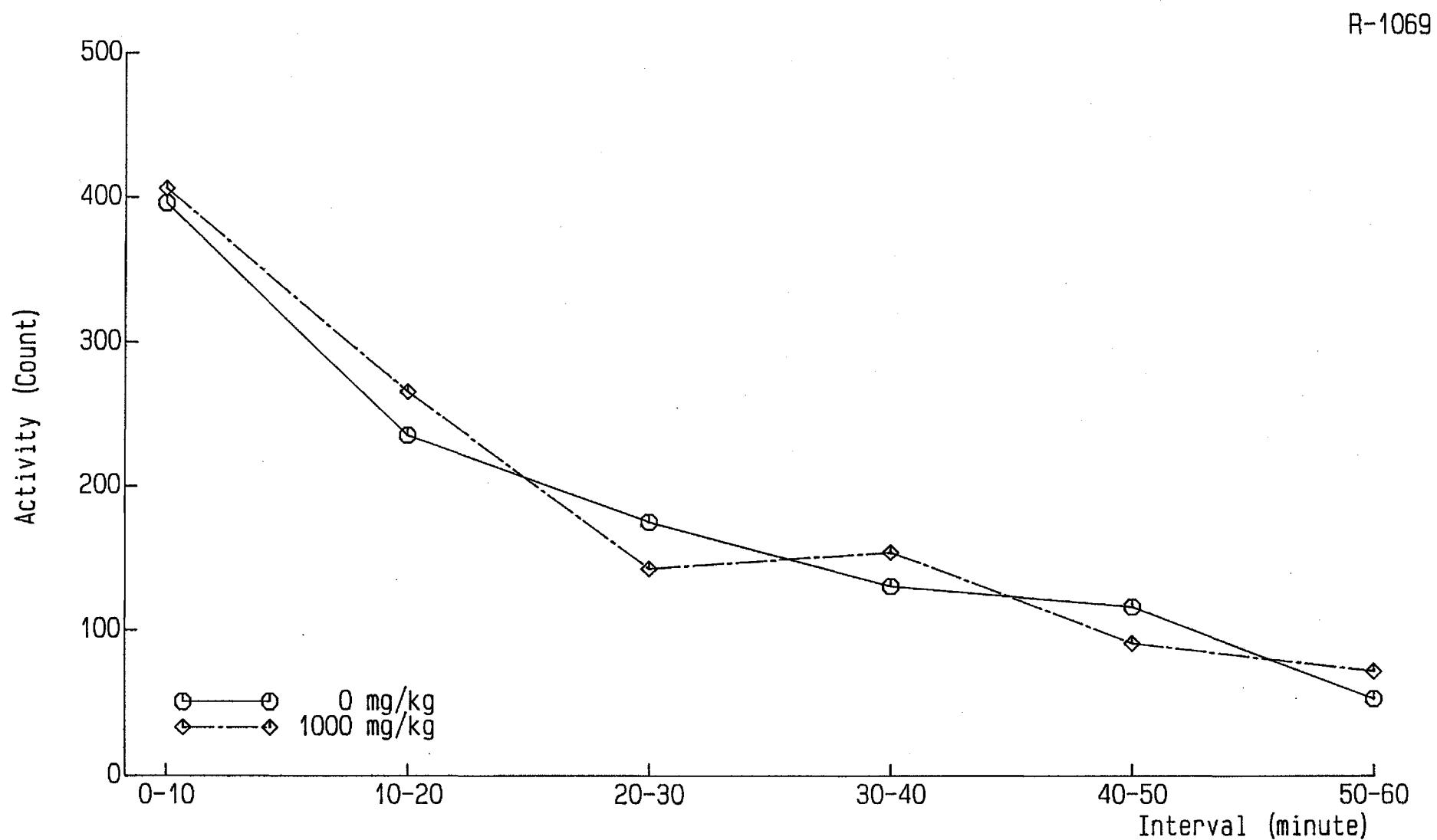


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

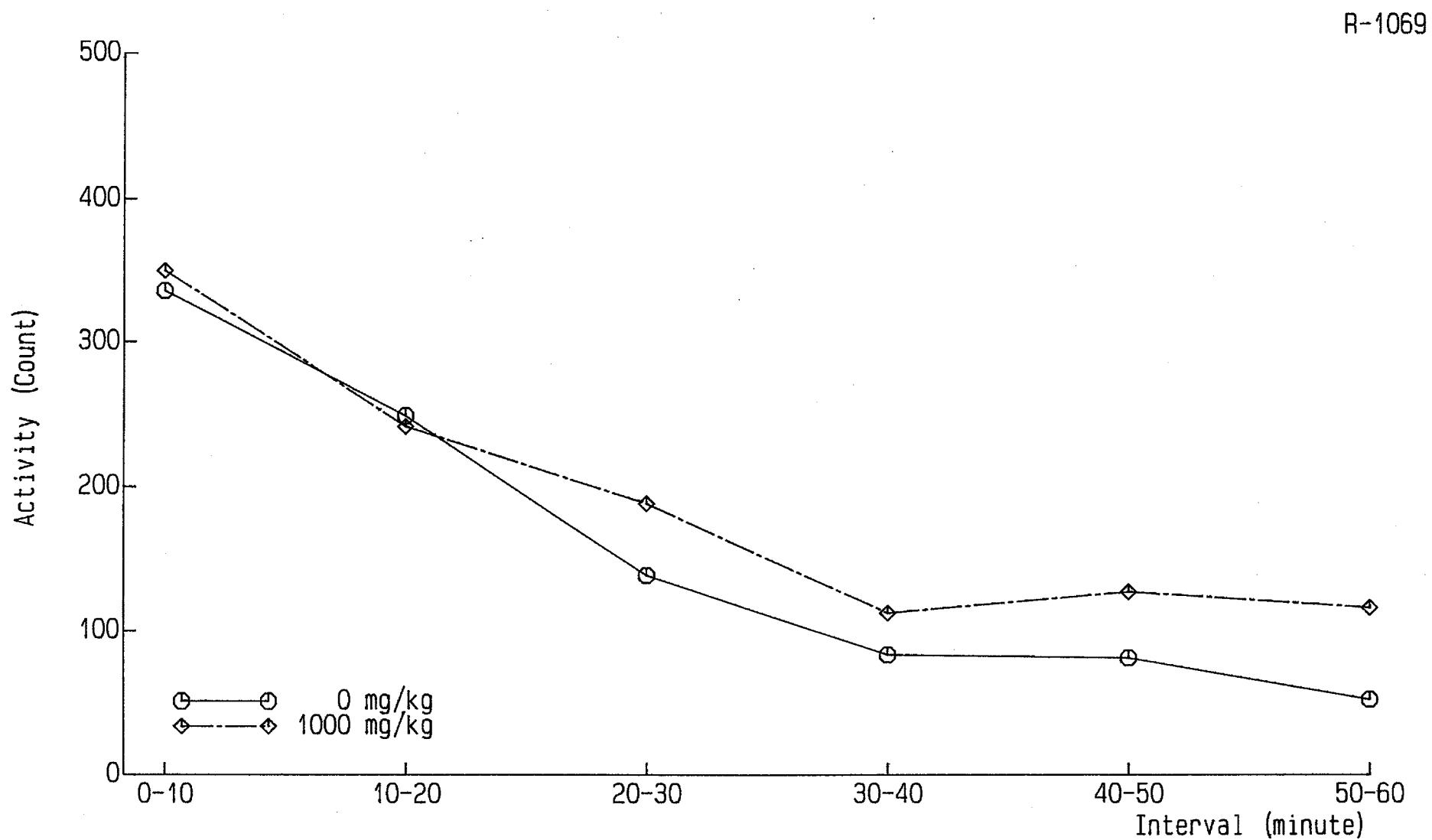


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

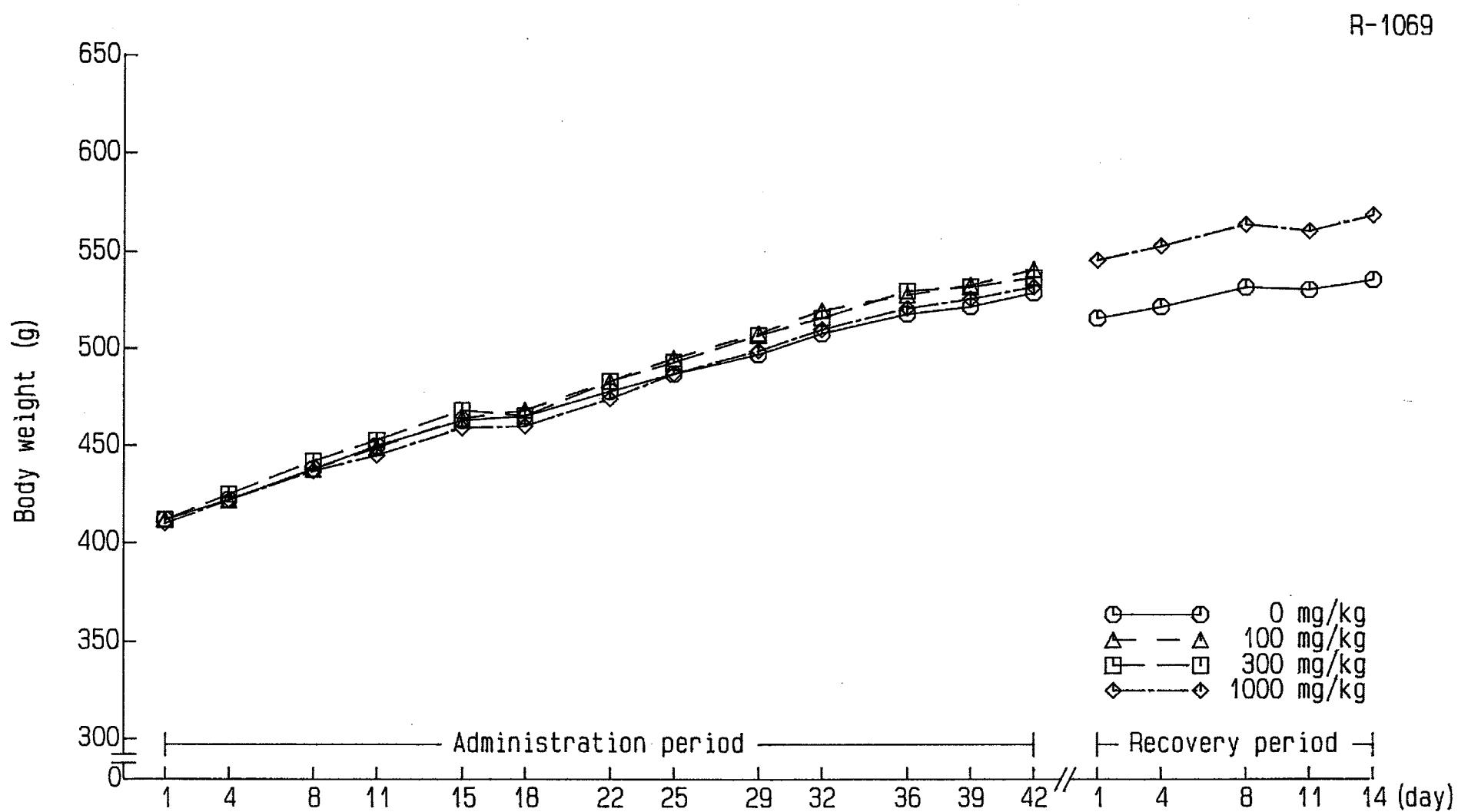


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
 Body weight of male rats

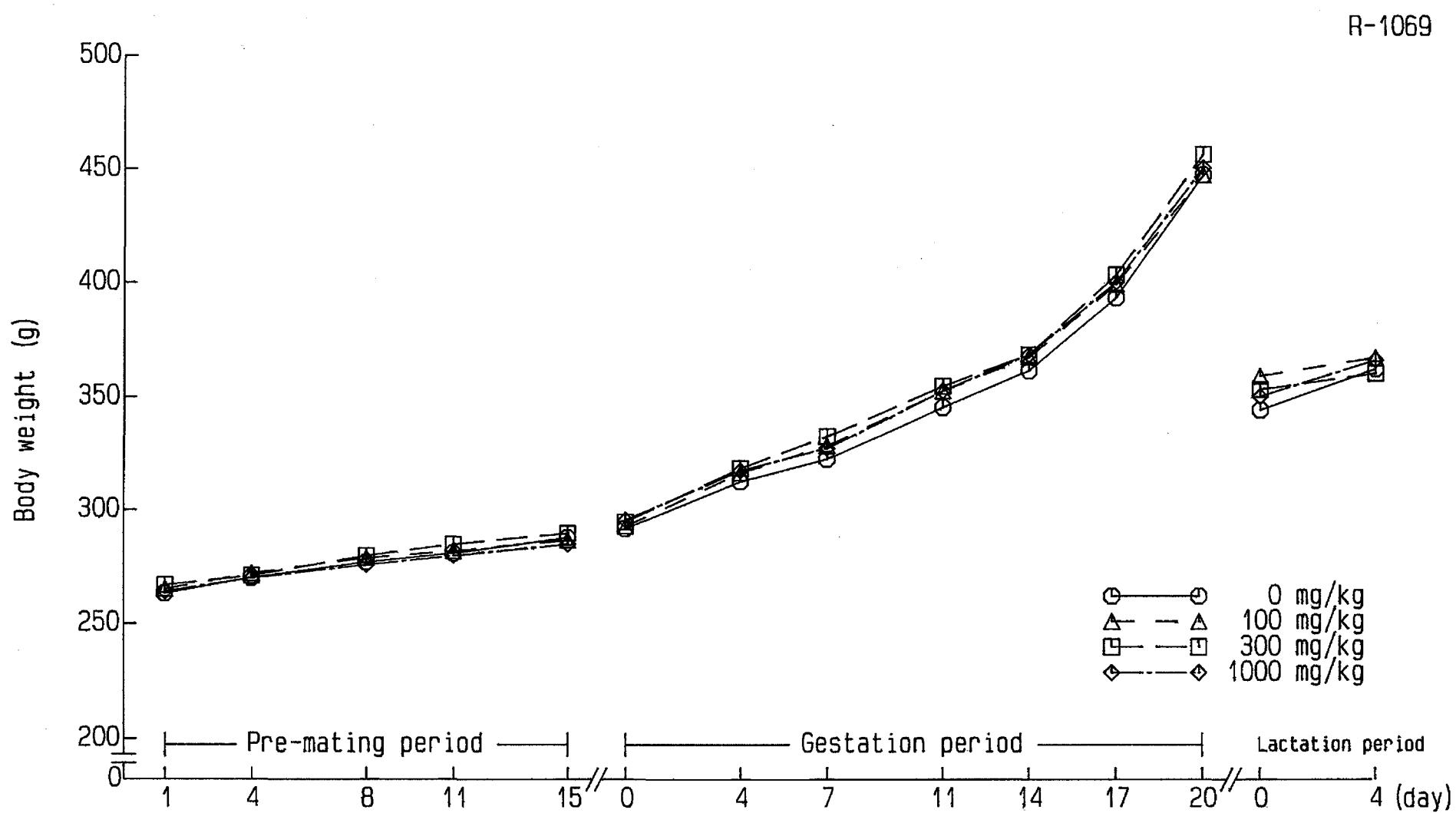


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
 Body weight of female rats (Main group)

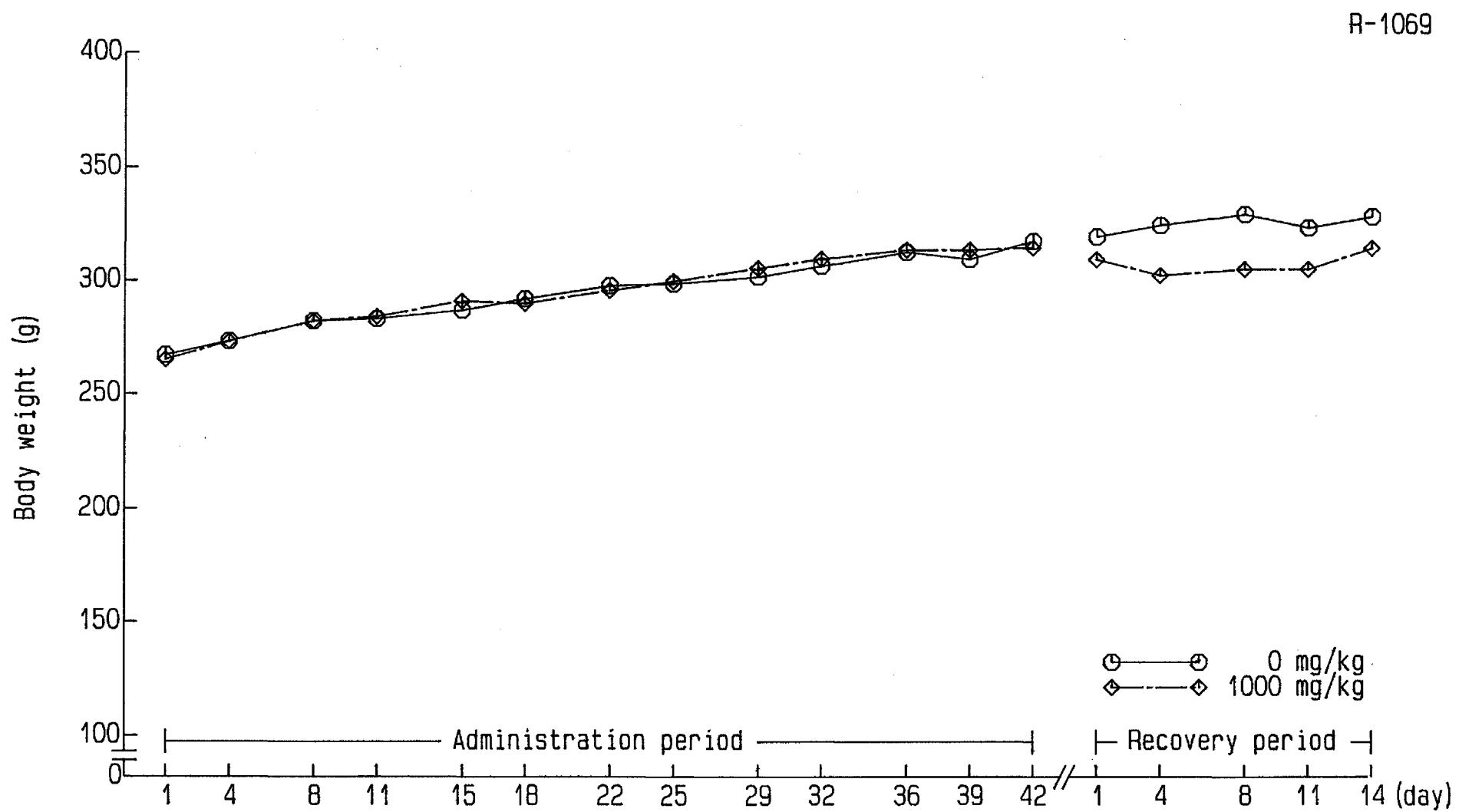


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Body weight of female rats (Satellite group)

R-1069

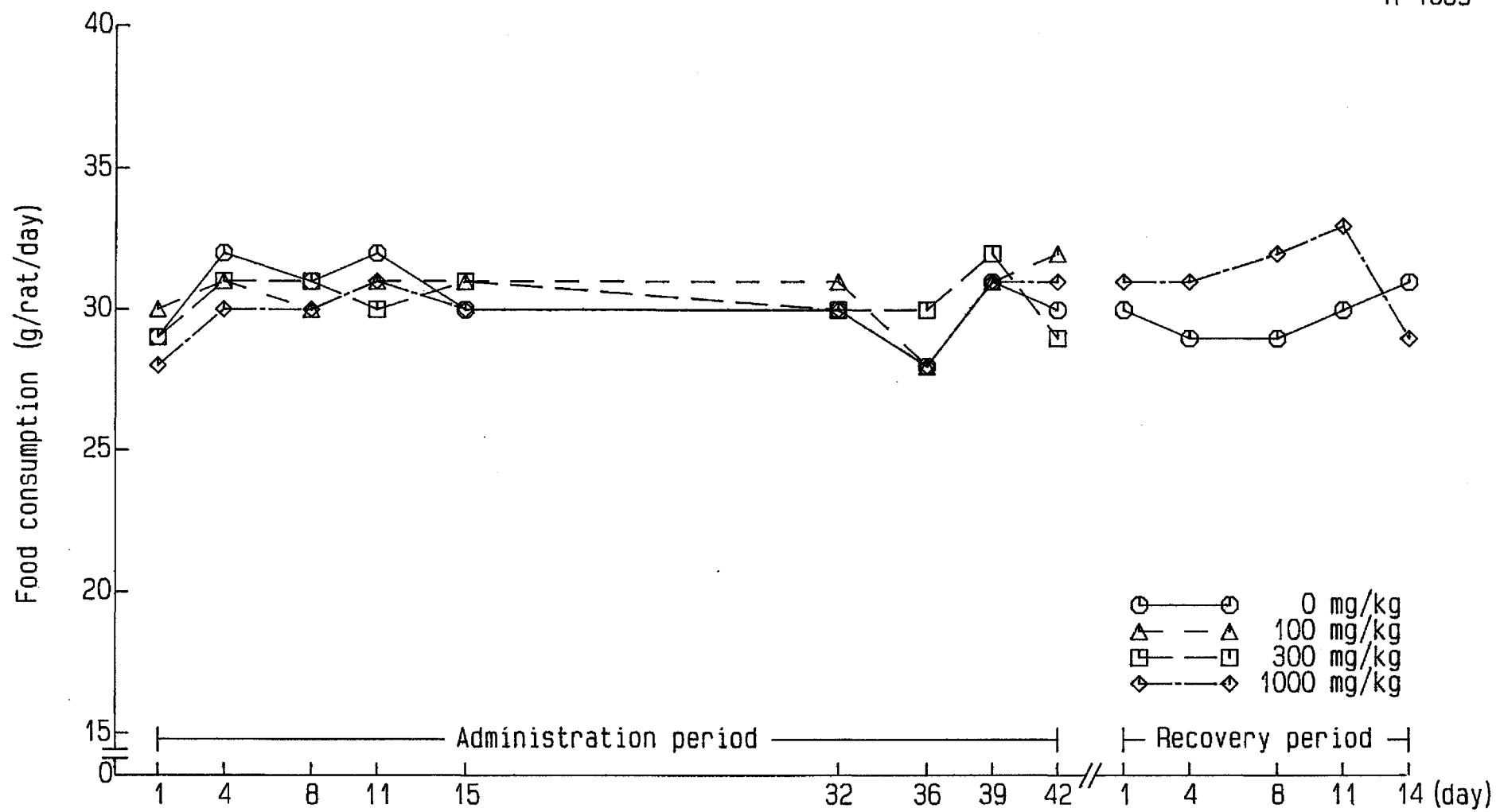


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
Food consumption of male rats

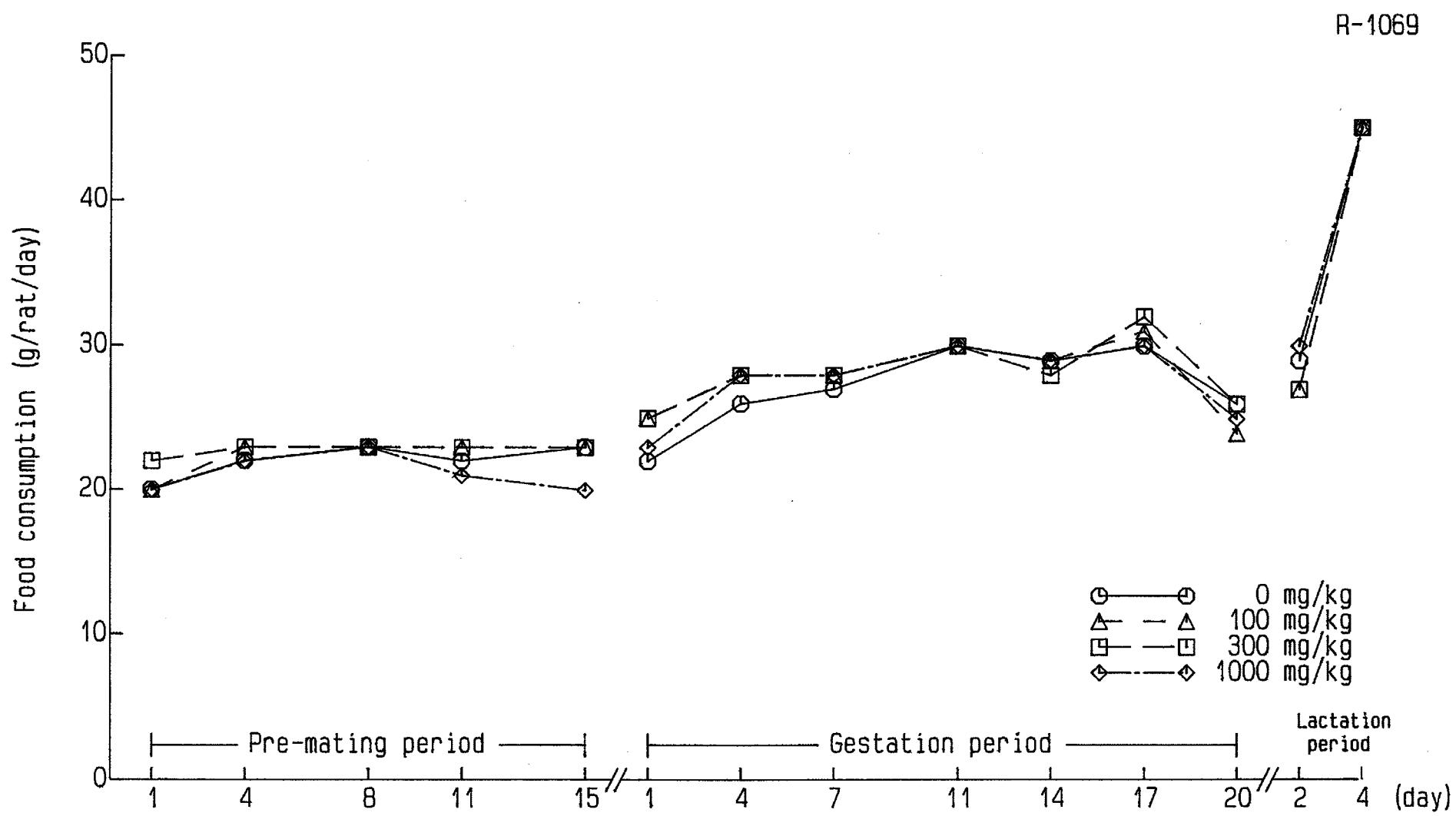


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
 Food consumption of female rats (Main group)

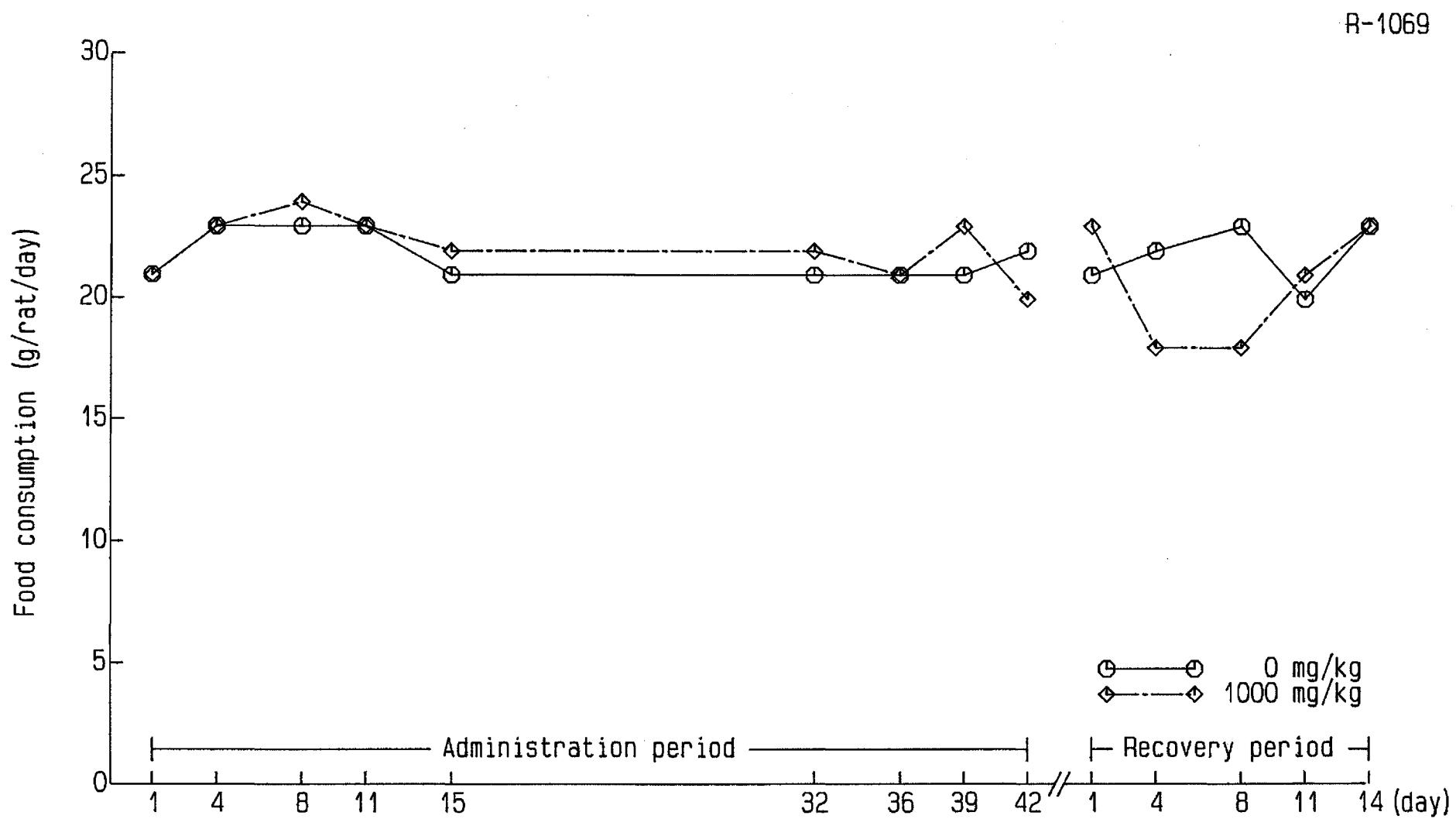


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats
 Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Administration period)

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

a): Day of necropsy

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

a): Gestation day

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4a)	5b)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Day of necropsy

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

a): Day of necropsy

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Recovery period)

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

a): Day of necropsy

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Clinical signs in female rats (Recovery period)

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

a): Day of necropsy

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		12	12	12	11
Posture Normal		12	12	12	11
Convulsion None		12	12	12	11
Abnormal behavior None		12	12	12	11

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		4 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2	6 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		11	11	11	10
Small amount		1	1	1	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		4 \pm 1	4 \pm 1	5 \pm 2	4 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		11	10	11	9
Small amount		1	2	1	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		0	0	0	1
Normal		12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		5± 2	5± 2	5± 2	5± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	8	11	11
Small amount		2	4	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	5 \pm 1	5 \pm 2	5 \pm 1	5 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	10	9	11	11	
Small amount	2	3	1	1	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		6 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 2	7 \pm 1
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	11	12	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

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

D : Dunnett's test

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	7 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		9	10
Small amount		1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		9± 3	8± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	9
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		7± 3	8± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	9
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean \pm S.D.)		9 \pm 3	8 \pm 3
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Urination			
None		9	10
Small amount		1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		8± 3	9± 4
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean+S.D.)	8+ 4	8+ 2	
Defecation count (Mean+S.D.)	0+ 0	0+ 0	
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean+S.D.)		9± 3	8± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal	5	5	5	5	5
Approach response					
Normal	5	5	5	5	5
Touch response					
Normal	5	5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal	5	5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both	5	5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)	77 \pm 26	88 \pm 18	79 \pm 16	78 \pm 15	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response Normal		5	5	5	5
Approach response Normal		5	5	5	5
Touch response Normal		5	5	5	5
Tail pinch response Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)	55±13	80± 5*D	83±15**D	72±14	

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		57 \pm 16	57 \pm 17

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		94 \pm 26	102 \pm 22

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean+S.D.)	0± 0	0± 0	
Landing foot splay (mm: Mean+S.D.)	75±29	63± 9	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1479	844
	S.D.	263	144
100	No.	5	5
	Mean	1547	895
	S.D.	113	132
300	No.	5	5
	Mean	1309	764
	S.D.	51	151
1000	No.	5	5
	Mean	1449	901
	S.D.	88	193

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1121	632
	S.D.	111	150
100	No.	5	5
	Mean	1104	616
	S.D.	179	96
300	No.	5	5
	Mean	1220	759
	S.D.	308	135
1000	No.	5	5
	Mean	1033	585
	S.D.	234	175

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1131	639
	S.D.	135	121
1000	No.	5	5
	Mean	1292	752
	S.D.	104	151

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1235	875
	S.D.	347	126
1000	No.	5	5
	Mean	1352	930
	S.D.	146	183

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1091	740
	S.D.	266	166
1000	No.	5	5
	Mean	1058	686
	S.D.	159	116

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 392 48	5 239 135	5 101 69	5 41 30	5 78 85	5 64 64
100	No. Mean S.D.	5 442 25	5 316 98	5 184 108	5 134 118	5 115 134	5 142 95
300	No. Mean S.D.	5 459* 37D	5 324 45	5 237 103	5 163 143	5 63 78	5 123 99
1000	No. Mean S.D.	5 433 41	5 386 49	5 307** 48D	5 162 182	5 175 152	5 119 158
							1582*
							542D

Unit : Count

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. 383	5 250	5 144	5 113	5 103	5 77	5 1069
	S.D. 48	107	105	130	134	139	557
100	No. 359	5 213	5 161	5 115	5 130	5 99	5 1077
	S.D. 40	117	107	98	132	132	477
300	No. 382	5 188	5 128	5 99	5 83	5 70	5 950
	S.D. 39	110	100	60	87	93	318
1000	No. 380	5 336	5 182	5 113	5 131	5 101	5 1243
	S.D. 39	59	85	92	97	92	223

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 383 27	5 259 150	5 147 144	5 105 179	5 212 48	5 226 77 1332 459
1000	No. Mean S.D.	5 402 26	5 310 69	5 161 145	5 142 94	5 149 103	5 148 160 1311 489

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)							
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)	
0	No. Mean S.D.	5 396 74	5 236 129	5 176 93	5 131 124	5 117 121	5 54 78	5 1110 539
1000	No. Mean S.D.	5 406 57	5 266 36	5 143 77	5 155 108	5 92 51	5 73 104	5 1133 844

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. 5	5	5	5	5	5	5
	Mean 336	249	139	84	82	53	942
	S.D. 84	90	158	118	75	66	419
1000	No. 5	5	5	5	5	5	5
	Mean 350	242	189	113	128	117	1139
	S.D. 121	201	124	105	133	166	732

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	412	422	438	450	463	465	478	487	497	508	518	529
0	S.D.	17	20	24	25	29	30	33	34	35	36	37	36
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	Mean	412	422	438	449	464	468	483	495	508	520	528	541
100	S.D.	20	21	19	19	18	21	20	23	24	25	27	25
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300	Mean	412	425	442	453	468	465	483	493	507	516	530	537
300	S.D.	19	20	24	24	27	31	31	31	32	32	33	43
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	410	422	437	445	459	460	474	487	499	510	521	532
1000	S.D.	15	19	23	24	25	26	28	30	30	32	32	20

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	263	270	277	281	288
	S.D.	13	14	14	15	6
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	265	272	279	282	287
	S.D.	14	15	16	16	9
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	267	271	280	285	290
	S.D.	11	13	14	17	20
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	264	270	276	280	285
	S.D.	17	14	15	14	11

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	292	313	323	346	362	394	448
	S.D.	13	18	20	24	27	24	21
100	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	293	317	329	353	368	400	448
	S.D.	15	17	16	19	20	21	19
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	295	319	333	355	369	404	457
	S.D.	18	16	17	20	24	29	24
1000	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	296	318	328	353	369	401	451
	S.D.	16	17	17	17	19	21	17

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration		
	0	4a)	Gain 0-4
0	No.	12	12
	Mean	345	363
	S.D.	32	28
100	No.	12	12
	Mean	360	368
	S.D.	22	21
300	No.	12	12
	Mean	354	361
	S.D.	30	24
1000	No.	11	11
	Mean	351	367
	S.D.	30	23

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	267	273	282	283	287	292	298	299	302	307	313	310
	S.D.	18	18	21	25	23	22	24	21	21	22	23	22
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	265	273	282	284	291	290	296	300	306	310	314	314
	S.D.	14	12	17	16	18	20	18	19	21	22	21	23

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	516	522	532	531	536
	S.D.	34	36	37	34	34
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	546	553	564	561	569
	S.D.	41	45	42	46	41

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Body weight of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	320	325	330	324	329
	S.D.	33	31	31	31	3
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	310	303	306	306	315
	S.D.	22	28	25	21	24

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No. 29	12 32	12 31	12 32	12 30	12 30	12 28	12 31	12 30
	S.D. 2	3	5	3	3	3	2	3	2
100	No. 30	12 31	12 30	12 31	12 31	12 31	12 28	12 31	12 32
	S.D. 2	2	2	2	2	2	3	2	2
300	No. 29	12 31	12 31	12 30	12 31	12 30	12 30	12 32	12 29
	S.D. 3	3	3	3	3	3	3	3	4
1000	No. 28	12 30	12 30	12 31	12 30	12 30	12 28	12 31	12 31
	S.D. 2	3	3	3	4	2	3	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	20	22	23	22
	S.D.	3	3	3	3
100	No.	12	12	12	12
	Mean	20	23	23	23
	S.D.	4	3	3	3
300	No.	12	12	12	12
	Mean	22	23	23	23
	S.D.	3	3	3	4
1000	No.	12	12	12	12
	Mean	20	22	23	21
	S.D.	4	3	2	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No. 12	12	12	12	12	12	12
0	Mean 22	26	27	30	29	30	26
0	S.D. 3	3	4	5	5	3	2
100	No. 12	12	12	12	12	12	12
100	Mean 25	28	28	30	29	31	24
100	S.D. 3	4	3	5	3	3	3
300	No. 12	12	12	12	12	12	12
300	Mean 25	28	28	30	28	32	26
300	S.D. 3	3	4	4	5	5	4
1000	No. 11	11	11	11	11	11	11
1000	Mean 23	28	28	30	29	30	25
1000	S.D. 4	3	2	3	3	4	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration		
	2	4a)	
0	No. Mean S.D.	12 29 9	12 45 10
100	No. Mean S.D.	12 27 5	12 45 6
300	No. Mean S.D.	12 27 7	12 45 6
1000	No. Mean S.D.	11 30 7	11 45 5

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
0	Mean	21	23	23	23	21	21	21	22
0	S.D.	4	2	3	4	4	2	3	2
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
1000	Mean	21	23	24	23	22	22	23	20
1000	S.D.	3	2	3	3	4	2	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	30	29	29	30
	S.D.	4	3	4	3
1000	No.	5	5	5	5
	Mean	31	31	32	33
	S.D.	3	3	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	21	22	23	20
	S.D.	4	2	3	4
1000	No.	5	5	5	5
	Mean	23	18*	18*	21
	S.D.	2	3T	3T	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

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

1) - : <10 mg/dL

+- : 10 - 25 mg/dL

+ : 26 - 85 mg/dL

++ : 86 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 600 mg/dL

++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL

+- : 5 - 7.5 mg/dL

+ : 7.6 - 30 mg/dL

++ : 31 - 70 mg/dL

+++ : 71 - 125 mg/dL

++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL

+- : 30 - 60 mg/dL

+ : 61 - 125 mg/dL

++ : 126 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 750 mg/dL

++++ : >750 mg/dL

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

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

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

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

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

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

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

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

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

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	35	14.8	2164
		S.D.	3	1.9	237
100	5	Mean	38	17.0	2130
		S.D.	6	4.5	284
300	5	Mean	34	14.7	2310
		S.D.	7	3.1	311
1000	5	Mean	49*	20.7	1698*
		S.D.	10D	4.5	224D

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

D : Dunnett's test

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

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

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

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

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

Table 5-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

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

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

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	26	11.8	2446
		S.D.	4	3.4	537
1000	5	Mean	31	12.3	1909
		S.D.	4	4.8	614

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

Table 5-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

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

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

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

Table 5-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	37	18.3	2123
		S.D.	2	2.9	127
1000	5	Mean	54** 8AT	25.3* 8.5AT	1513** 313T

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

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 5-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

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

1) - : <10 mg/dL

+- : 10 - 25 mg/dL

+ : 26 - 85 mg/dL

++ : 86 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 600 mg/dL

++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL

+- : 5 - 7.5 mg/dL

+ : 7.6 - 30 mg/dL

++ : 31 - 70 mg/dL

+++ : 71 - 125 mg/dL

++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL

+- : 30 - 60 mg/dL

+ : 61 - 125 mg/dL

++ : 126 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 750 mg/dL

++++ : >750 mg/dL

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

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

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

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

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

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

Table 5-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	33	12.1	2124
		S.D.	13	6.8	513
1000	5	Mean	38	9.7	2108
		S.D.	4	4.3	623

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	7	Mean	936	15.8	46.3	49.5	16.9	34.1	1.7	113.1	14.2	22.2	280
		S.D.	33	0.3	0.6	1.5	0.7	0.5	0.3	13.9	1.5	2.1	18
100	5	Mean	911	15.9	46.2	50.8	17.4	34.4	1.8	117.9	14.8	21.9	267
		S.D.	35	0.1	0.4	2.1	0.8	0.3	0.3	12.3	1.8	2.7	19
300	5	Mean	936	15.8	46.0	49.2	16.9	34.4	1.8	110.5	12.9	18.3*	268
		S.D.	36	0.3	0.8	1.5	0.5	0.2	0.4	7.5	0.7	1.2D	34
1000	7	Mean	909	15.7	45.7	50.4	17.3	34.4	2.0	105.5	13.4	18.9*	264
		S.D.	38	0.6	1.6	2.1	0.7	0.3	0.3	9.0	0.7	2.3D	18

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

D : Dunnett's test

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	7	Mean S.D.	77.2 21.0	69.2 9.4	25.5 8.7	1.7 0.6	0.2 0.1	2.7 0.8	0.8 0.6	53.9 18.9	19.1 6.4	1.3 0.5	0.2 0.1	2.1 1.0	0.7 0.6
100	5	Mean S.D.	78.7 18.4	66.1 6.4	28.4 6.0	1.9 0.8	0.2 0.0	2.8 0.8	0.6 0.3	51.5 9.6	22.8 9.4	1.5 0.6	0.1 0.0	2.3 1.2	0.5 0.4
300	5	Mean S.D.	98.1 32.7	74.5 7.8	20.6 7.5	1.3 0.2	0.3 0.1	2.6 0.3	0.7 0.3	74.9 33.0	18.4 2.4	1.2 0.3	0.3 0.3	2.6 0.7	0.7 0.4
1000	7	Mean S.D.	99.4 19.1	70.5 10.4	24.5 10.3	1.6 0.4	0.2 0.1	2.6 0.7	0.6 0.3	70.2 18.4	24.2 11.6	1.6 0.4	0.2 0.1	2.5 0.6	0.6 0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	12	Mean 732	13.5	39.9	54.5	18.5	34.0	6.2	139.2	12.7	17.7	315
		S.D. 38	0.6	1.8	1.7	0.6	0.3	1.0	23.4	0.8	1.7	48
100	5	Mean 748	13.8	40.7	54.4	18.5	34.0	5.9	122.9	11.9	15.9	269
		S.D. 51	0.8	2.5	1.2	0.3	0.3	0.7	22.0	1.0	1.8	15
300	5	Mean 764	14.0	41.1	53.8	18.3	34.1	5.5	138.0	12.3	18.7	281
		S.D. 50	0.7	1.8	2.3	0.7	0.4	1.2	10.2	0.6	2.3	73
1000	11	Mean 716	13.2	39.4	55.0	18.5	33.6	6.3	119.2	12.3	19.6	308
		S.D. 36	0.5	1.1	1.6	0.5	0.6	1.9	19.8	0.6	8.7	53

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	12	Mean	111.5	59.6	36.2	0.7	0.2	2.6	0.7	66.1	40.8	0.8	0.2	2.8	0.8
		S.D.	16.8	6.5	7.5	0.3	0.1	1.1	0.5	10.1	12.1	0.2	0.1	1.1	0.5
100	5	Mean	107.2	62.0	32.6	1.1	0.2	3.5	0.6	64.7	37.0	1.1	0.2	3.6	0.6
		S.D.	31.3	12.3	13.5	0.4	0.1	1.0	0.2	17.9	24.1	0.3	0.1	0.9	0.2
300	5	Mean	111.2	60.0	35.3	0.8	0.2	3.1	0.6	65.5	40.4	0.9	0.2	3.5	0.6
		S.D.	20.1	11.1	11.2	0.3	0.1	1.0	0.3	9.7	18.2	0.5	0.1	1.6	0.3
1000	11	Mean	121.0	55.8	39.8	0.8	0.2	3.0	0.5	67.2	48.4	1.0	0.2	3.7	0.5
		S.D.	25.6	6.6	6.7	0.3	0.1	0.8	0.2	14.7	14.8	0.5	0.1	1.5	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	859	15.6	44.9	52.3	18.2	34.8	1.8	115.4	11.8	15.8
		S.D.	46	0.7	2.2	1.3	0.3	0.3	0.3	12.8	0.6	1.7
1000	5	Mean	850	15.8	45.2	53.2	18.5	34.8	1.6	105.7	11.1*	16.2
		S.D.	27	0.4	1.5	1.0	0.3	0.6	0.5	7.0	0.4T	1.1

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

T : Student's t-test

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	63.5	72.2	24.0	1.1	0.2	2.1	0.4	45.8	15.3	0.7	0.1	1.3	0.2
		S.D.	12.3	5.6	5.5	0.4	0.1	0.2	0.1	9.1	4.8	0.4	0.1	0.3	0.1
1000	5	Mean	54.6	75.2	19.7	1.7	0.2	2.6	0.5	42.0	10.1	0.9	0.1	1.3	0.3
		S.D.	17.5	8.1	6.5	0.7	0.1	1.4	0.2	17.2	2.3	0.2	0.1	0.3	0.1

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
0	5	Mean S.D.	909 46	15.4 0.7	45.2 2.7	49.7 2.3	16.9 0.7	34.1 0.5	2.0 0.3	102.3 15.2	14.4 0.9	20.7 1.8	266 20
1000	5	Mean S.D.	869 58	15.0 0.6	43.3 2.2	49.8 1.1	17.2 0.5	34.6 0.4	1.8 0.4	107.1 13.4	13.5 1.0	20.5 1.9	251 33

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	86.8	78.1	15.8	1.4	0.3	3.6	1.0	68.0	13.5	1.2	0.2	3.1	0.8
		S.D.	6.8	4.7	4.3	0.2	0.0	0.5	0.3	8.6	3.0	0.2	0.0	0.3	0.2
1000	5	Mean	90.2	80.2	15.4	1.3	0.2	2.3*	0.6*	71.9	14.4	1.1	0.2	2.0*	0.5
		S.D.	21.7	4.4	4.1	0.4	0.0	0.9T	0.2T	15.7	5.9	0.3	0.1	0.7T	0.2

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 6-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 834	15.0	42.9	51.4	18.0	35.0	1.7	122.8	11.9	17.3	196
		S.D. 12	0.3	1.2	0.8	0.2	0.4	0.2	9.1	0.3	1.7	14
1000	5	Mean 830	15.2	43.5	52.3	18.3*	35.0	2.1*	113.7	11.9	16.7	192
		S.D. 21	0.4	1.4	0.9	0.2T	0.3	0.2T	13.9	0.6	1.5	23

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

T : Student's t-test

Table 6-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	60.0	77.5	17.9	1.6	0.2	2.3	0.5	47.4	10.0	0.9	0.1	1.3	0.3
		S.D.	13.7	9.1	8.6	0.3	0.1	0.6	0.1	15.2	3.7	0.3	0.1	0.3	0.1
1000	5	Mean	46.6	70.2	24.5	1.8	0.1	2.4	1.0	32.8	11.4	0.8	0.1	1.1	0.5
		S.D.	7.7	6.8	5.9	0.5	0.1	0.8	0.5	7.0	3.3	0.2	0.0	0.3	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	7	Mean	63	27	43	1	357	44	30	75	0.1	146
		S.D.	7	4	8	0	42	12	12	14	0.0	7
100	5	Mean	61	26	45	1	310	48	32	76	0.1	134
		S.D.	7	4	5	0	39	3	6	8	0.0	11
300	5	Mean	63	29	46	1	353	58	37	90	0.1	137
		S.D.	7	6	11	0	60	12	35	17	0.0	18
1000	7	Mean	63	27	44	1	335	52	38	83	0.1	138
		S.D.	11	6	6	0	58	7	10	9	0.0	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	7	Mean	14	0.21	145	4.6	107	9.8	6.4	6.0	3.1	1.08
		S.D.	1	0.02	1	0.1	2	0.3	0.5	0.1	0.2	0.09
100	5	Mean	15	0.23	144	4.5	107	9.7	6.7	5.9	3.1	1.09
		S.D.	2	0.01	2	0.1	2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.04
300	5	Mean	15	0.22	144	4.5	106	10.0	6.6	6.1	3.1	1.02
		S.D.	1	0.02	1	0.1	1	0.2	0.5	0.1	0.1	0.07
1000	7	Mean	14	0.22	144	4.4	106	9.7	6.2	5.9	3.1	1.09
		S.D.	3	0.04	1	0.3	1	0.4	0.5	0.2	0.1	0.09

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	12	Mean	77	53	40	1	227	57	65	121	0.1	119
		S.D.	16	11	4	1	69	13	21	21	0.0	11
100	5	Mean	79	43	45	1	184	58	52	117	0.1	121
		S.D.	8	11	8	0	48	16	22	24	0.0	10
300	5	Mean	72	45	50	1	237	59	48	116	0.1	127
		S.D.	4	3	16	0	113	10	19	19	0.0	8
1000	11	Mean	82	48	53**	1	252	56	61	118	0.1	126
		S.D.	17	11	10ST	0	106	11	21	20	0.0	7

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

ST : Steel's test

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	12	Mean	14	0.26	141	4.2	106	10.1	6.0	6.2	3.4	1.17
		S.D.	2	0.03	1	0.3	2	0.2	0.7	0.4	0.1	0.09
100	5	Mean	14	0.26	141	4.1	106	10.2	6.7	6.2	3.4	1.23
		S.D.	2	0.02	1	0.6	2	0.3	0.6	0.3	0.2	0.10
300	5	Mean	13	0.28	141	4.1	106	10.3	6.5	6.5	3.5	1.21
		S.D.	2	0.05	1	0.2	2	0.1	0.6	0.3	0.2	0.08
1000	11	Mean	14	0.27	141	4.0	107	10.0	6.1	6.1	3.4	1.23
		S.D.	3	0.04	1	0.2	2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	125	56	69	1	221	54	15	107	0.1	133
		S.D.	105	31	65	0	63	12	6	18	0.0	7
1000	5	Mean	63	26	39	1	188	72	18	129	0.1	134
		S.D.	11	8	3	0	47	15	5	23	0.0	3

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	16	0.30	143	4.2	109	9.9	4.8	6.6	3.7	1.23
		S.D.	3	0.04	1	0.3	2	0.2	0.7	0.4	0.2	0.11
1000	5	Mean	15	0.31	144	4.2	109	10.1	4.8	6.5	3.7	1.34
		S.D.	3	0.05	1	0.2	1	0.3	0.8	0.4	0.2	0.04

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	60	29	42	1	338	44	37	79	0.1
		S.D.	8	7	6	0	87	5	9	7	0.0
1000	5	Mean	61	28	42	1	322	45	37	79	0.1
		S.D.	4	4	4	1	46	7	23	13	0.0

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean 15	0.22	142	4.6	106	9.5	6.0	5.9	3.0	0.99
		S.D. 3	0.02	2	0.2	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.03
1000	5	Mean 13	0.23	143	4.3	105	9.6	5.8	5.8	3.0	1.05
		S.D. 1	0.02	1	0.3	3	0.3	0.6	0.2	0.1	0.06

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	100	60	65	1	167	65	25	125	0.1
		S.D.	41	32	32	1	36	7	7	12	0.0
1000	5	Mean	61	27	41	1	154	65	16	123	0.1
		S.D.	5	6	8	0	30	9	6	18	0.0
											140
											6
											143
											16

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean 15	0.28	143	4.3	108	10.0	4.3	6.6	3.6	1.22
		S.D. 3	0.03	1	0.2	1	0.3	0.6	0.1	0.1	0.09
1000	5	Mean 15	0.29	142	4.2	108	9.7	3.8	6.3	3.6	1.29
		S.D. 1	0.03	1	0.2	2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.10

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	108.4	7.5	5.61
		S.D.	27.8	1.4	4.43
100	5	Mean	86.9	6.3	2.27
		S.D.	13.2	0.9	1.16
300	5	Mean	94.0	6.3	4.74
		S.D.	9.7	0.6	3.02
1000	7	Mean	92.6	6.9	5.01
		S.D.	15.7	0.8	4.70

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	12	Mean	71.9	3.8	3.58
		S.D.	10.6	0.6	1.90
100	5	Mean	88.8	5.1	2.84
		S.D.	12.7	1.2	1.94
300	5	Mean	92.0*	5.3*	3.00
		S.D.	10.0D	0.9D	1.60
1000	11	Mean	74.9	4.2	2.71
		S.D.	15.8	1.4	3.64

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

D : Dunnett's test

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	97.1	4.7	1.48
		S.D.	17.0	0.9	0.99
1000	5	Mean	99.6	3.9	1.95
		S.D.	20.2	0.8	0.37

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	78.4	7.3	3.70
		S.D.	16.2	2.5	3.25
1000	5	Mean	84.4	9.9	2.43
		S.D.	8.8	4.2	1.76

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ ug/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	80.1	3.4	1.28
		S.D.	5.7	1.7	0.77
1000	5	Mean	81.8	3.7	1.30
		S.D.	10.2	0.7	0.61

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	510	2.13	14.3	21.9	276	1.48
		S.D.	35	0.09	1.1	3.1	54	0.15
Absolute	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	513	2.12	15.1	20.1	261	1.45
		S.D.	23	0.11	0.9	3.2	17	0.02
Absolute	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	520	2.16	16.3	19.2	304	1.62
		S.D.	29	0.06	3.7	3.6	77	0.14
Absolute	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	490	2.09	13.2	18.9	286	1.40
		S.D.	28	0.07	1.8	2.8	76	0.09
<hr/>								
Relative	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	0.42	2.8	4.3	54	0.29	
		S.D.	0.04	0.3	0.7	9	0.02	
Relative	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.41	2.9	3.9	51	0.28	
		S.D.	0.03	0.2	0.5	4	0.01	
Relative	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.42	3.2	3.7	58	0.31	
		S.D.	0.03	0.7	0.8	12	0.02	
Relative	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	0.43	2.7	3.9	59	0.29	
		S.D.	0.04	0.3	0.6	17	0.02	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	13.42	0.76	3.53	68	1.89	1.29
		S.D.	1.50	0.10	0.46	13	0.27	0.20
Absolute	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.53	0.89	3.44	65	1.87	1.42
		S.D.	0.87	0.19	0.17	8	0.24	0.13
Absolute	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.89	0.85	3.50	64	1.95	1.30
		S.D.	1.52	0.07	0.16	10	0.27	0.08
Absolute	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	12.73	0.80	3.35	68	1.62	1.40
		S.D.	0.82	0.07	0.20	12	0.27	0.21
Relative	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	2.63	0.15	0.69	13	0.37	0.26
		S.D.	0.21	0.02	0.07	3	0.04	0.05
Relative	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.64	0.17	0.67	13	0.37	0.28
		S.D.	0.14	0.03	0.05	1	0.05	0.02
Relative	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.66	0.16	0.67	12	0.38	0.25
		S.D.	0.17	0.02	0.02	2	0.07	0.01
Relative	1000	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	2.60	0.16	0.68	14	0.33	0.29
		S.D.	0.21	0.02	0.04	3	0.05	0.05

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7
		Mean	510	3.21
		S.D.	35	0.26
	100	No.	12	12
		Mean	507	3.39
		S.D.	24	0.30
	300	No.	12	12
		Mean	509	3.34
		S.D.	39	0.21
	1000	No.	7	7
		Mean	490	3.36
		S.D.	28	0.22
Relative	0	No.	7	7
		Mean	0.63	261
		S.D.	0.05	16
	100	No.	12	12
		Mean	0.67	270
		S.D.	0.07	26
	300	No.	12	12
		Mean	0.66	268
		S.D.	0.07	28
	1000	No.	7	7
		Mean	0.69	277
		S.D.	0.06	22

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	331	1.99	20.1	16.8	1.97	1.07
		S.D.	26	0.07	2.5	4.2	49	0.09
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	335	1.95	19.5	18.4	252	1.14
		S.D.	16	0.05	1.2	2.3	62	0.08
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	333	2.04	20.3	17.7	251	1.05
		S.D.	14	0.11	1.4	1.2	39	0.06
	1000	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	333	2.01	18.0*	18.8	238	1.04
		S.D.	22	0.10	1.5D	2.8	67	0.06
<hr/>								
Relative	0	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.60	6.1	5.1	59	0.32	
		S.D.	0.04	0.5	1.2	12	0.03	
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.59	5.8	5.5	75	0.34	
		S.D.	0.04	0.6	0.8	17	0.02	
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.62	6.1	5.3	75	0.31	
		S.D.	0.05	0.5	0.2	10	0.01	
	1000	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	0.60	5.4*	5.7	71	0.31	
		S.D.	0.03	0.4D	0.8	19	0.02	

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

D: Dunnett's test

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

		Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg							
Absolute	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	10.66	0.71	2.31	79	111.1
		S.D.	1.11	0.15	0.13	8	15.4
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	11.15	0.66	2.30	87	112.5
		S.D.	0.39	0.12	0.18	13	11.3
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	11.26	0.75	2.33	96*	119.0
		S.D.	0.64	0.10	0.15	11D	16.2
	1000	No.	11	11	11	11	11
		Mean	11.26	0.74	2.28	80	113.8
		S.D.	1.11	0.13	0.13	10	15.4
Relative	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	3.22	0.21	0.70	24	33.6
		S.D.	0.18	0.05	0.05	3	4.4
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	3.34	0.20	0.69	26	33.7
		S.D.	0.22	0.03	0.05	4	3.6
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	3.38	0.23	0.70	29*	35.7
		S.D.	0.21	0.03	0.06	4D	4.9
	1000	No.	11	11	11	11	11
		Mean	3.39	0.22	0.69	24	34.2
		S.D.	0.23	0.05	0.05	3	4.1

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

D: Dunnett's test

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	291	1.98	17.2	346	0.98
		S.D.	17	0.05	1.6	63	0.06
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	306	1.95	18.1	311	1.00
		S.D.	13	0.03	4.8	43	0.09
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.68	5.9	5.2	119	0.34
		S.D.	0.04	0.4	0.2	20	0.03
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.64	5.9	5.6	102	0.32
		S.D.	0.03	1.5	0.5	17	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Dose mg/kg		Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.69	0.64	2.04	74	99.4
		S.D.	0.49	0.07	0.10	7	14.2
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	8.12	0.65	2.09	77	94.9
		S.D.	0.55	0.04	0.18	7	19.3
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.64	0.22	0.70	26	34.4
		S.D.	0.14	0.02	0.04	3	6.5
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.65	0.21	0.68	25	31.0
		S.D.	0.09	0.01	0.04	2	6.0

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	509	2.19	14.0	264	1.55
		S.D.	30	0.06	1.5	40	0.14
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	536	2.16	16.3	274	1.46
		S.D.	39	0.09	2.7	50	0.11
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.43	2.8	4.6	52	0.30
		S.D.	0.03	0.4	0.6	7	0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.40	3.1	4.1	51	0.27
		S.D.	0.03	0.4	0.7	8	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.31	0.75	3.57	59	1.90	1.40
		S.D.	1.28	0.06	0.14	11	0.25	0.12
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.21	0.80	3.40	67	1.96	1.33
		S.D.	1.70	0.12	0.14	13	0.21	0.19
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.61	0.15	0.70	12	0.38	0.27
		S.D.	0.15	0.02	0.03	2	0.05	0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.46	0.15	0.64*	12	0.37	0.25
		S.D.	0.17	0.01	0.03T	2	0.06	0.05

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

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5
		Mean	3.49	1462
		S.D.	0.31	95
	1000	No.	5	5
		Mean	3.34	1435
		S.D.	0.18	105
Relative	0	No.	5	5
		Mean	0.68	288
		S.D.	0.05	15
	1000	No.	5	5
		Mean	0.62	268*
		S.D.	0.04	12T

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

T: Student's t-test

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	309	2.07	17.4	293	0.94
		S.D.	32	0.09	2.4	53	0.07
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	294	2.05	19.6	235	0.93
		S.D.	25	0.06	2.0	40	0.10
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.67	5.6	5.6	95	0.30
		S.D.	0.06	0.4	1.0	16	0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.70	6.7	6.3	81	0.31
		S.D.	0.07	1.1	0.8	18	0.01

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.93	0.56	2.09	75	96.6
		S.D.	1.13	0.08	0.24	10	15.6
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	7.38	0.51	2.06	82	94.9
		S.D.	0.95	0.04	0.04	11	12.4
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.56	0.18	0.68	24	31.3
		S.D.	0.13	0.04	0.05	1	4.3
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.51	0.18	0.70	28	32.4
		S.D.	0.15	0.02	0.07	5	4.0

**: p<0.01 (Significant difference from control group)
AT: Aspin-Welch t-test

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Epididymis Focus,white		0	0	1	0
Intestine,ileum(Peyer's patch) Diverticulum		0	1	0	0
Kidney Dilatation,pelvic		0	1	0	0
Lung(bronchus) Focus,dark red		0	1	0	0
Stomach Focus,dark red,glandular stomach		1	1	0	0

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Stomach Focus, dark red, glandular stomach		1	1
Uterus Nodule		1	0

F : Female

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 11
Intestine, ileum(Peyer's patch)					
Diverticulum		0	1	0	0
Kidney					
Focus, depressed		1	0	0	0
Cyst		0	0	0	1
Spleen					
Dysplasia		1	0	0	0
Stomach					
Focus,dark red,glandular stomach		0	3	1	0
Focus,raised,forestomach		0	1	0	0
Urinary bladder					
Dilatation		1	0	0	0
Uterus					
Cyst		0	1	0	0

F : Female

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Stomach Focus,dark red,glandular stomach		1	0	1	1

M : Male, F : Female

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 1000 1
All tissues		
Not remarkable		1

F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Adrenal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebellum(pons)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebrum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Epididymis					
Number examined		7	0	1	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration,interstitial		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Granuloma,spermatic		0	0	1	0
mild		0	0	1	0
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Dysplasia,retinal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration,focal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Intestine,duodenum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,jejunum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		7	1	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Diverticulum,Meckel's		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Intestine,cecum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,colon					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Intestine, rectum					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Kidney					
Number examined	7	1	0	0	7
Not remarkable	3	0	0	0	3
Dilatation, pelvic	0	1	0	0	0
mild	0	1	0	0	0
Regeneration, tubular	4	1	0	0	3
minimal	4	1	0	0	3
Mineralization, pelvic	0	1	0	0	0
minimal	0	1	0	0	0
Mineralization, interstitial	0	0	0	0	1
minimal	0	0	0	0	1
Liver					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	0	0	0	0	4
Microgranuloma	7	0	0	0	3
minimal	7	0	0	0	3
Lung(bronchus)					
Number examined	7	1	0	0	7
Not remarkable	6	0	0	0	7
Mineralization, arterial wall	1	0	0	0	0
minimal	1	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	0	1	0	0	0
minimal	0	1	0	0	0
Cell infiltration, alveolar, focal	0	1	0	0	0
mild	0	1	0	0	0
Lymph node, mesenteric					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Lymph node, submandibular					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Mammary gland, inguinal					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Pancreas					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	6	0	0	0	7
Atrophy, acinar, focal	1	0	0	0	0
minimal	1	0	0	0	0
Parathyroid					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Pituitary					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Prostate					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	3	0	0	0	3
Cell infiltration, inflammatory	4	0	0	0	4
minimal	1	0	0	0	3

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 100 12	M 300 12	M 1000 7
Prostate (continued)					
Cell infiltration, inflammatory (continued)					
mild		3	0	0	1
Salivary gland, submandibular		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Sciatic nerve		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Seminal vesicle (coagulating gland)		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spinal cord, thoracic		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spleen		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Stomach		7	1	0	7
Number examined		6	0	0	6
Not remarkable		0	0	0	1
Cell infiltration, mucosal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Erosion, glandular stomach		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Testis		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thymus		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thyroid		7	0	0	7
Number examined		6	0	0	3
Not remarkable		1	0	0	4
Remnant, ultimobranchial body		1	0	0	4
minimal		1	0	0	4
Trachea		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Urinary bladder		7	0	0	7
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

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

F : Female

Table 11-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Lung(bronchus)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node,mesenteric			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Mammary gland,inguinal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Ovary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pancreas			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Parathyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pituitary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Salivary gland,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Sciatic nerve			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spinal cord,thoracic			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spleen			
Number examined		5	5
Not remarkable		2	1
Pigmentation		3	4
minimal		3	4
Hematopoiesis,extramedullary		1	0
minimal		1	0
Stomach			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	4
Erosion,glandular stomach		1	1
minimal		1	1
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	3
Remnant, ultimobranchial body		0	2
minimal		0	2
Trachea			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Urinary bladder			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Uterus			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	0
Cyst, epidermal		1	0
mild		1	0
Vagina			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 11
Adrenal					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		6	0	0	5
Hypertrophy,cortical cell		6	0	0	6
minimal		3	0	0	2
mild		3	0	0	4
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Cerebellum(pons)					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Cerebrum					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Eye					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	10
Dysplasia,retinal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Heart					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Intestine,duodenum					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		11	0	0	11
Erosion		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Intestine,jejunum					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		12	1	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Diverticulum,Meckel's		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Intestine,cecum					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Intestine,colon					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Intestine,rectum					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 11
Kidney					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	10
Cyst		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Regeneration,tubular		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Fibrosis,focal		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Liver					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		5	0	0	4
Hematopoiesis,extramedullary		3	0	0	4
minimal		3	0	0	4
Microgranuloma		4	0	0	4
minimal		4	0	0	4
Lung(bronchus)					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	10
Mineralization,arterial wall		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Lymph node,mesenteric					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Lymph node,submandibular					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Mammary gland,inguinal					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	9
Cell infiltration		0	0	0	2
minimal		0	0	0	2
Ovary					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Pancreas					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Cell infiltration,interstitial		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Decreased zymogen granule		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Parathyroid					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Pituitary					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		11	0	0	11
Aberrant craniopharyngeal tissue		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Salivary gland,submandibular					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 11
Sciatic nerve					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Spinal cord, thoracic					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Spleen					
Number examined		12	0	0	11
Mineralization		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		12	0	0	11
minimal		2	0	0	3
mild		10	0	0	8
Dysplasia		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Capsulitis		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Stomach					
Number examined		12	4	1	11
Not remarkable		12	0	0	11
Erosion, glandular stomach		0	3	1	0
minimal		0	3	1	0
Hyperplasia, squamous, focal		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Thymus					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		7	0	0	8
Atrophy		5	0	0	3
minimal		3	0	0	2
mild		2	0	0	1
Thyroid					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	9
Remnant, ultimobranchial body		2	0	0	2
minimal		2	0	0	2
Hyperplasia, C cell, focal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Trachea					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Urinary bladder					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Uterus					
Number examined		12	1	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Dilatation, glandular, cystic		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Vagina					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11

F : Female

Table 11-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (End of recovery period)

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

M : Male, F : Female

Table 11-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 1000 1
Adrenal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,femoral		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,sternal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebellum(pons)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebrum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Eye		
Number examined		1
Not remarkable		1
Heart		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,duodenum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,jejunum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,ileum(Peyer's patch)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,cecum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,colon		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,rectum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Kidney		
Number examined		1
Not remarkable		1
Liver		
Number examined		1
Microgranuloma minimal		1

F : Female

Table 11-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	1000
	Number:	1
Lung(bronchus)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Lymph node,mesenteric		
Number examined		1
Not remarkable		1
Lymph node,submandibular		
Number examined		1
Not remarkable		1
Mammary gland,inguinal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Ovary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Pancreas		
Number examined		1
Not remarkable		1
Parathyroid		
Number examined		1
Not remarkable		1
Pituitary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Salivary gland,submandibular		
Number examined		1
Not remarkable		1
Sciatic nerve		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spinal cord,thoracic		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spleen		
Number examined		1
Pigmentation		1
minimal		1
Stomach		
Number examined		1
Not remarkable		1
Thymus		
Number examined		1
Not remarkable		1
Thyroid		
Number examined		1
Not remarkable		1

F : Female

Table 11-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 1000 1
Trachea		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Urinary bladder		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Uterus		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Vagina		
Number examined	1	
Not remarkable	1	

F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean+S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	2	8	2	3.0±0.6 4.2±0.4
100	12	0	0	0	9	3	3.3±0.5 4.1±0.2
300	12	0	1	0	5	6	3.3±0.9 4.2±0.4
1000	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5 4.1±0.3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	1.8±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	1.8±0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)
100	12	2.3±1.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.3±1.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)
300	12	2.9±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.9±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	2.9±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.9±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	21.8 0.4	195	191	97.9	2 (1.0)	178	93.5 6.4
	Mean					16.3	15.9	3.1	(2.3)	14.8	
	S.D.					1.8	1.9			1.5	
100	Total	12	12	100.0	21.8 0.4	183	178	97.2	4 (2.1)	160	89.5 11.5
	Mean					15.3	14.8	3.7	(4.0)	13.3	
	S.D.					2.9	2.9			3.1	
300	Total	12	12	100.0	21.6 0.5	204	201	98.5	2 (1.0)	187	92.9 5.0
	Mean					17.0	16.8	2.8	(2.4)	15.6	
	S.D.					1.8	1.5			1.8	
1000	Total	11	11	100.0	21.7 0.5	177	176	99.4	0 (0.0)	166	94.3 5.2
	Mean					16.1	16.0	1.9	(0.0)	15.1	
	S.D.					1.5	1.5			1.7	

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

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	12	Total	93	85	90	81		0
		Mean	7.8	7.1	7.5	6.8	0.52	(0.0)
		S.D.	2.5	2.1	2.5	2.1	0.15	(0.0)
100	12	Total	82	78	80	76		0
		Mean	6.8	6.5	6.7	6.3	0.52	(0.0)
		S.D.	1.9	2.4	1.8	2.5	0.13	(0.0)
300	12	Total	90	97	87	94		0
		Mean	7.5	8.1	7.3	7.8	0.48	(0.0)
		S.D.	2.1	1.4	2.0	1.4	0.10	(0.0)
1000	11	Total	88	78	87	77		0
		Mean	8.0	7.1	7.9	7.0	0.53	(0.0)
		S.D.	2.1	1.5	2.1	1.3	0.10	(0.0)

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

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

c): No. of liveborns with external abnormalities

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	178	171
	Mean		14.8	14.3
	S.D.		1.5	2.1
100	Total	12	160	156
	Mean		13.3	13.0
	S.D.		3.1	3.0
300	Total	12	187	181
	Mean		15.6	15.1
	S.D.		1.8	1.4
1000	Total	11	166	164
	Mean		15.1	14.9
	S.D.		1.7	1.4

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

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No. Mean S.D.	12 6.7 0.5	12 9.7 1.3	12 3.1 1.0	12 6.4 0.6	12 9.4 0.8
100	No. Mean S.D.	12 6.8 0.6	12 10.7 1.3	12 3.9* 0.8D	12 6.5 0.6	12 10.1 1.4
300	No. Mean S.D.	12 6.4 0.4	12 9.3 0.8	12 2.9 0.6	12 6.0 0.3	12 8.8 0.7
1000	No. Mean S.D.	11 6.5 0.4	11 9.6 0.8	11 3.1 0.6	11 6.2 0.4	11 9.1 0.7
						0.6 0.4

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

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

D: Dunnett's test

Table 18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 2-aminoethanesulfonic acid by oral administration in rats

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		90	80	87	87
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		81	76	94	77
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0