

R-1049

最 終 報 告 書

試験表題：ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのラットを用いた
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-1049

試験期間：2010年6月17日～2011年6月17日

試験施設

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

試験委託者

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

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

1. 目次

1. 目次	3
4. 要約	13
4.1 反復投与毒性	13
4.2 生殖発生毒性	13
5. 緒言	15
6. 試験材料及び方法	16
6.1 被験物質及び媒体	16
6.1.1 被験物質	16
6.1.2 媒体	17
6.2 投与液の調製及び保存方法	17
6.2.1 対照群投与液の採取	17
6.2.2 被験液の調製及び保存	17
6.2.3 被験液の安定性	17
6.2.4 被験液の濃度確認	17
6.3 試験動物種及び系統の選択理由	21
6.4 試験動物	21
6.5 飼育条件	22
6.6 動物の識別	22

6.7	投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由	22
6.8	投与方法	23
6.9	投与量及び群構成	23
6.10	投与量の設定根拠	23
6.11	観察及び検査の方法	24
6.11.1	一般状態の観察	24
6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	24
6.11.3	体重測定	25
6.11.4	摂餌量測定	25
6.11.5	膣垢検査	26
6.11.6	交配方法	26
6.11.7	分娩及び哺育観察	26
6.11.8	尿検査（摂水量測定を含む）	27
6.11.9	血液学検査	28
6.11.10	血液化学検査	29
6.11.11	血中ホルモン測定	30
6.11.12	病理学検査	30
6.12	統計解析	31
6.12.1	パラメータの算出	31
6.12.2	検定	32
7.	試験結果	34
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	34
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)	34
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	35
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	35
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30）	35
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）	36
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10）	36
7.8	血中ホルモン（T ₃ 、T ₄ 及びTSH）測定（Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5）	37
7.9	器官重量（Table 9-1~9-11、Appendix 9-1~9-42）	37
7.10	剖検所見（Table 10-1~10-5、Appendix 10-1~10-116）	38
7.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-13、Appendix 10-1~10-116）	38
7.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	38
7.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	38
7.14	分娩成績及び授乳状態（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	39

7.15	出生児の観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)	39
7.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)	39
7.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	39
7.18	出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)	39
8.	考察	40
8.1	反復投与毒性.....	40
8.2	生殖発生毒性.....	40
9.	文献	42

図

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

表

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

Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-16	尿検査（含、摂水量）
Table 6-1~6-10	血液学検査
Table 7-1~7-10	血液化学検査
Table 8-1~8-5	血中ホルモン測定
Table 9-1~9-11	器官重量
Table 10-1~10-5	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

4. 要約

ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートは、化学物質等安全データシートによると、本剤の毒性情報についての知見はない¹⁾。

ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートの0（対照群：注射用水）、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（41~50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投与群については、42日間投与した後14日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

4.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（摂水量測定を含む）、血液学検査、血液化学検査及び剖検所見には被験物質投与の影響は認められなかった。

血中ホルモン（T₃、T₄及びTSH）測定では、雄の1000 mg/kg投与群でT₄及びTSHの高値が認められた。

器官重量では、交配群雌の1000 mg/kg投与群で胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量に高値が認められた。

病理組織学検査では、投与期間終了時検査において、胃の軽微又は軽度な境界縁の扁平上皮細胞過形成が雄で300 mg/kg以上の投与群に、交配群雌及び非交配群雌で1000 mg/kg投与群にみられた。

上記変化は休薬期間終了時検査で軽減又は消失したことから、可逆性の変化であった。

4.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率、受胎率、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、本試験条件下でナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートを反復経口投与することにより、雄の300 mg/kg以上及び雌の1000 mg/kg投与群の胃に被験物質の刺激性に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雄で100 mg/kg、雌

R-1049

で 300 mg/kg と判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する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。

5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の委託により、ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートは 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-2294、添付資料 1）。

名称	:	ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート
英語名称	:	Sodium=2-hydroxypropanoate
製品名	:	DL-Lactic acid sodium salt, 60% w/w syrup ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート（純度：98%、不純物は不明）を 60w/w%濃度で、精製水に溶解した水溶液
CAS 番号	:	312-85-6
官報公示整理番号	:	2-1376
構造式又は示性式	:	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{COONa} \\ \text{分子式} \quad : \quad \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3\text{Na} \\ \text{分子量} \quad : \quad 112.1 \\ \text{常温における性状} \quad : \quad \text{液体} \\ \text{pH} \quad : \quad 7.3 \\ \text{ロット番号} \quad : \quad 25710A \\ \text{含量} \quad : \quad 59.3\% \text{ (ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート)} \\ \text{入手量} \quad : \quad 1.7 \text{ L (1 L; 1 本、700 mL; 1 本)} \\ \text{保存方法} \quad : \quad \text{冷所 (冷蔵庫内、許容値: 1~10°C、実測値: 3~7°C)、乾燥保存} \\ \text{保存場所} \quad : \quad \text{御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室} \\ \text{取扱い上の注意} \quad : \quad \text{作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。} \\ \text{安定性} \quad : \quad \text{株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で投与期間終了後に残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった (添付資料 2)。} \\ \text{残量の処理} \quad : \quad \text{被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所被験物質}\end{array}$

保存室に保存した。動物試験及び分析終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

名称	:	注射用水
製造者	:	株式会社大塚製薬工場
ロット番号	:	0A98
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（試験番号：A-2256）において、注射用水中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、注射用水を選択した。

6.2 投与液の調製及び保存方法

6.2.1 対照群投与液の採取

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

6.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに含有換算（換算係数 1.667[DL-Lactic acid sodium salt, 60% w/w syrup／ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート]、0.1 mg 単位まで算出）した必要量の被験物質を正確に秤取し、媒体を加え溶解させた後、規定量にメスアップして、20、60 及び 200 mg/mL 液（低、中及び高用量群投与液）をそれぞれ調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：4~8°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。残液はボリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

6.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 1 及び 200 mg/mL 溶液（媒体：注射用水）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 10 日間、その後室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2256、添付資料 3）。

6.2.4 被験液の濃度確認

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 HPLC 法により濃度確認を実施した。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

100.5~104.0%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合； $100.0 \pm 10.0\%$ ）であった（添付資料4、5）。分析法の概略を以下に示す。

[測定対象標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート
ロット番号	25710A
含量換算係数	1.667（表示量60%より算出）
保存方法	冷所[冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：2~8°C）]、乾燥
保存場所	御殿場研究所 被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
リン酸	試薬特級	和光純薬工業株式会社
リン酸二水素ナトリウム二水和物	試薬特級	和光純薬工業株式会社
アセトニトリル	HPLC用	Thermo Fisher Scientific, Inc.
精製水	Milli-Q水製造システム	

[使用機器]

1) HPLC システム

機器名及び型式	メーカー
HPLC 2695セパレーションモジュール	Waters Corporation
検出器 2487デュアル入UV/VIS検出器	
データ処理装置 Empower	

2) 天秤

機器名及び型式	メーカー
分析用上皿電子天秤 AE240	Mettler-Toledo AG
電子上皿天秤 PM2000	Mettler-Toledo AG

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
pHメーター HM-25R	東亜ディーケー株式会社

[試液の調製]

1) 薄めたリン酸溶液 (1→10)

試薬	リン酸 精製水
調製方法	リン酸10mLを正確にとり、精製水で希釈して正確に100mLとした。

- 使用期限 : 調製後 1箇月以内（調製日のみ使用した。）
- 2) 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液
 試薬 : リン酸二水素ナトリウム二水和物
 精製水
 調製方法 : リン酸二水素ナトリウム二水和物（分子量：156.01）
 9.36 g を正確に秤量し、精製水で溶解、希釀して正確に 3000 mL とした。
- 使用期限 : 調製後 1箇月以内（調製日のみ使用した。）
- 3) 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5)
 試液 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液
 薄めたリン酸 (1→10)
 調製方法 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 3000 mL に、
 薄めたリン酸 (1→10) を 31.0、32.0 mL 加え、pH を
 2.50 に調整した。
- 使用期限 : 調製後 1箇月以内（調製日のみ使用した。）
- 4) 希釀液 [20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5) / アセトニトリル
 (95 : 5)]
 試薬 : アセトニトリル
 試液 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5)
 調製方法 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5) 950
 mL とアセトニトリル 50 mL を良く混合した。
- 使用期限 : 調製後 1箇月以内（調製日より 7 日以内に使用した。）
- 5) HPLC 移動相 [20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5) / アセトニトリル
 (95 : 5)]
 試薬 : アセトニトリル
 試液 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5)
 調製方法 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH 2.5) 1900
 mL とアセトニトリル 100 mL を良く混合した。
- 使用期限 : 調製後 1箇月以内（調製日より 7 日以内に使用した。）

[標準溶液の調製]

以下に示すように、標準溶液を n=1 で用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (g)	定容量 (mL)	調製濃度* ($\mu\text{g/mL}$)
標準溶液	ナトリウム= 2-ヒドロキシプロパノアート	0.0340	100	204

溶媒：希釀液

* : 含量換算した濃度

[測定実測試料の調製]

20、60 及び 200 mg/mL 被験液をそれぞれ n=1 で採取し、以下の表に示すように測定実測試料を用時調製した。

濃度 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
20	1	100	—	—	100
60	1	20	2	30	300
200	1	100	1	10	1000

溶媒：希釈液

[HPLC 測定条件]

カラム : Atlantis dC₁₈ (4.6 mm × 150 mm、5 μm、Waters Corporation)

カラム恒温槽設定温度

: 40°C

HPLC 移動相 : 20 mmol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 (pH2.5) / アセトニトリル (95 : 5)

流速 : 1.0 mL/min

検出 : UV (測定波長 210 nm)

オートサンプラー設定温度

: 10°C

注入量 : 20 μL

測定時間 : 5 min

注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液 (システム適合性用)
2	3	標準溶液 (定量用)
3	1	測定実測試料 (20 mg/mL)
4	1	測定実測試料 (60 mg/mL)
5	1	測定実測試料 (200 mg/mL)

標準溶液及び測定実測試料の測定は、測定開始後 12 時間以内に実施した。

なお、バリデーション試験で、オートサンプラー内 12 時間の保存安定性が確認されている。

[システム適合性]

測定開始時に標準溶液を 3 回連続注入してナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートの保持時間及びピーク面積の再現性を確認したところ、保持時間の相対標準偏差は 0.1%以下、ピーク面積の相対標準偏差は、0.1%であった。判定基準（相対標準偏差が 3%以下）を満たす結果が得られたことから、システムの妥当性が確認された上で測定が実施された。

[被験液中ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート濃度の算出]

標準溶液を3回注入してナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのピーク面積の平均値 (Q_s) を求めた。次に測定実測試料を1回注入してナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのピーク面積 (Q_t) を求め、以下の式により被験液中のナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート濃度を算出した。また、表示値に対する割合 (%) を算出した。

$$\text{被験液中のナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Q_t : 測定実測試料のナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのピーク面積
 Q_s : 標準溶液のナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートの平均ピーク面積
 A : 標準溶液中のナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアート濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
 F : 希釈率

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげ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。

6.4 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)}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（検疫・馴化 1、3、8、13 及び 20 日の 5 回）、詳細な一般状態の観察（馴化 14 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。その結果、一般状態で屈曲尾が雄 1 例、膣垢検査で性周期異常が雌 3 例にみられた。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、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 405~483 g（平均体重：433 g）、雌で 232~282 g（平均体重：257 g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 3 匹は投与開始日に試験から除外し、有効利用を目的

として動物管理責任者に移管した。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育したが、交配に用いなかつたため、交配終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

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

6.5 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~26°C）、相対湿度 $50 \pm 20\%$ （実測値：42~69%）、換気回数 10~15 回/時間、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：908 号室）でプラスチック製ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クリア株式会社）に 1 腹単位で収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100309、100415、100518、100611、100713）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料は日本食品分析センターあるいは Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果をそれぞれ入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice で定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社に定期的（年 4 回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.6 動物の識別

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

6.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は雄で 42 日間（交配前 14 日間、交配期間 9 日間、その後 19 日間）、交配群の雌で 41~50 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 42 日間とした。ただし、不妊であった動物（動物番号：1107、

1108 及び 2106) については 40 又は 43 日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 回/日 (7 回/週) とした。休薬期間は投与終了後 14 日間とし、その間休薬した。

6.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 5 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、08:31~12:18 の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:41~15:56 の間に投与した。対照群には媒体（注射用水）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1 mL、小数第二位を四捨五入）は、最近時の体重を基準に算出した。

6.9 投与量及び群構成

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

Text table 1-1. 群構成表（雄）

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

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

Text table 1-2. 群構成表（雌）

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

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

6.10 投与量の設定根拠

投与量は、先に実施した「ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）²⁾、投与量：100、300 及び 1000 mg/kg/day、添付資料 6」の結果を参考に設定した。14 日間反復経口投与毒性試験では、

1000 mg/kg 投与群においても一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検所見に被験物質投与の影響は認められなかった。したがって、本試験では、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 で投与限度量とされている 1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 で除して 300 及び 100 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

6.11 観察及び検査の方法

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

6.11.1 一般状態の観察

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

6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、全個体について投与開始前（馴化期間中）は 1 回、その後、雄及び非交配群は投与期間中及び休薬期間中に毎週 1 回、交配群雌は交配前投与期間中に毎週 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、未交尾動物は交配 7 日、分娩動物は授乳 4 日）にそれぞれ行った。

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、雄で群内番号 8~12 番、交配群雌で分娩順に動物番号が若い順^{注1}、非交配群で群内番号 18~22 番のそれぞれ 5 匹について行った。投与期間中は交配群の雌で授乳 4 日（投与 41~44 日）に、その他は投与期間終了週（投与 6 週、雌雄ともに投与 36 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 8 日）に行った。

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

注1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1101、1102、1106、1109、1110
低用量群	2101、2102、2103、2104、2105
中用量群	3102、3104、3105、3107、3112
高用量群	4101、4103、4104、4107、4109

1) 詳細な一般状態の観察

ケージ内観察は姿勢、痙攣及び異常行動について実施した。

手に持つての観察は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及びハンドリング時の発声について実施した。

オープンフィールド内観察は覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数及び排泄物（排糞数、排尿）について実施した。

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、空中正向反射及び着地開脚幅について検査した。

3) 握力測定

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

4) 自発運動量の測定

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

6.11.3 体重測定

検疫・馴化期間中は全個体について、検疫・馴化1、3、8、13及び20日に体重を測定した。投与開始後については、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、更に、休薬動物は休薬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及び22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（14:11~16:46）を除き、測定当日の投与前の08:28~11:24の間に体重測定を行った。剖検日の体重は前日から約16時間絶食させた後、相対器官重量算出に備えて07:57~09:00の間に測定した。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、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、更に、休薬動物は休薬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投与当日の投与前の 08:18~11:21 の間に行つた。

6.11.5 膀胱検査

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

6.11.6 交配方法

交配前投与期間終了後、同じ投与群の交配群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 9 日間であった。

6.11.7 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

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

妊娠 25 日の午前 10 時までに分娩が終了しない場合は剖検を行い、着床の有無を調べ、着床が認められない雌は不妊とみなした。不妊と判断された動物については妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

分娩した母動物は授乳 5 日（血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定の対象動物は採血後）に病理学検査に供した。

2) 出生児の観察

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

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部、腹部を含む器官・組織の異常の有無を調

べた。その結果、100 mg/kg 投与群の雌 1 例に肺の暗赤色巣がみられたため、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。しかし、発現状況から被験物質投与による影響とは考えられないため、病理組織学検査は実施しなかった。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

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

6.11.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与終了週（投与 6 週、投与 37~38 日）及び休薬終了週（休薬 2 週、休薬 9~10 日）に検査を行った。投与期間中は検査当日の投与後に各群の雌雄各 5 匹（雄の群内番号 8~12 番、非交配群の群内番号 18~22 番）について、休薬期間中は休薬動物の全個体（対照群及び高用量群の雌雄各 5 匹）について、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）	メスシリンドーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24 時間量）	重量測定
使用測定機器	
a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)	
b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタッフ OM-6030 (アークレイ株式会社)	

6.11.9 血液学検査

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

注 1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1101~1112
低用量群	2101~2105
中用量群	3102、3104、3105、3107、3112
高用量群	4101~4112

Text table 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数(RBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアノ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 ^{d)}	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 ^{d)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間(PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボ		
プラスチン時間(APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノゲン量(Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
c) : 総合血液学検査装置 アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
d) : 血液凝固自動測定装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注) : 好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、単球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

6.11.10 血液化学検査

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

6.11.11 血中ホルモン測定

6.11.10 の血液化学検査で得られた血清について、Text table 5.に記載の項目及び方法により検査した。血清は約 0.5 mL×3 本をサンプルチューブに分注し、測定まで -80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-83～-72°C）に保存した。血液化学検査後の残余の血清/血漿は血中ホルモン測定用の予備として保存した。妊娠 25 日未分娩動物については、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 ^⑨	ng/dL
T ₄	CLEIA 法 ^⑨	μg/dL
TSH	CLEIA 法 ^⑨	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)		

6.11.12 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び休薬期間終了日に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、その他の動物はエーテル麻酔下で、腹大動脈切断により放血致死させ、それぞれ体外表、頭部、胸部、腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体と、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定の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。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 日未分娩動物については採血して放血致死させた後、病理解剖を行ったが、器官重量は測定しなかった。

脳、下垂体、甲状腺*（上皮小体を含む）、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、卵巢*、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及び妊娠 25 日未分婏動物の全検査対象器官/組織並びに投与終了時剖検群及び休薬終了時剖検群の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、眼球、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓、大腿骨（骨髓を含む）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、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、高用量群で被験物質投与による変化が疑われた前立腺及び胃について、中及び低用量群並びに休薬終了時剖検群を含め全例について鏡検した。なお、精巣については H・E 染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、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わなかつた。

大脳、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髄（胸部）、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、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（バイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、頸下腺、舌下線、肝臓、胰臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、腔、前立腺、精囊、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）

6.12 統計解析

6.12.1 パラメータの算出

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

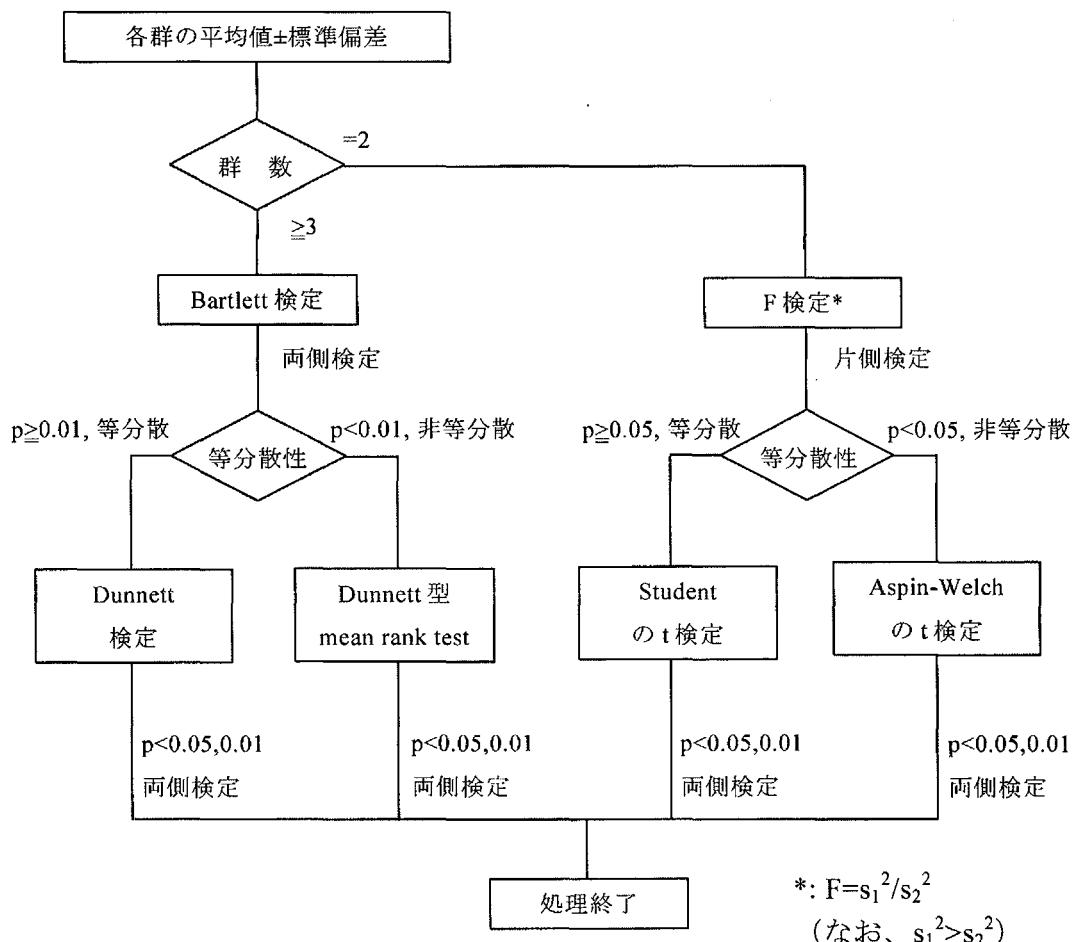
$$\text{生後 0 日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

6.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び非交配群雌：投与 1~42 日及び休薬 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^{3),4),5)}。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Dunnett 型 mean rank test により平均順位の差の検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁵⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数、正常反射のみられた動物数より算出し、Fisher の直接確率計算法により検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）⁵⁾。

7. 試験結果

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

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異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定

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

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中並びに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) 手を持っての観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 2-73~2-144)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中並びに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)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中並びに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、立ち上がり回数及び排糞の個数にも対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

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

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

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

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物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差は認められなかった。なお、休薬動物雌の休薬期間終了週において、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ前肢の握力に有意な高値が認められたが、投与期間終了週と同等値であり、対照群と比べ後肢の握力に有意差がないことから、偶発的変化と判断した。

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

非交配群雌の 1000 mg/kg 投与群で投与期間終了週に 0-10 分及び 30-40 分に対照群と比べ有意な低値が認められたが、継続した変化ではなく、交配群雌の投与期間終了週には異常は認められていないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌雄の投与期間終了週及び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差は認められなかった。

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

1) 投与期間

交配群雄では、各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に对照群と比べ有意差は認められなかった。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で投与 11 及び 15 日に对照群を僅かに上回る体重を示し、交配前投与期間中の体重増加量に有意な高値が認められた。また、妊娠 11 日及び授乳 0 日の体重にも对照群と比べ有意な高値が認められた。しかし、いずれも妊娠中及び授乳中の体重増加量には对照群との間に有意差は認められず、一時的な変動であり、非交配群雌に同変化がみられないことから、偶発的変化と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で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对照群と比べ有意差は認められなかった。

2) 休薬期間

雄では、1000 mg/kg 投与群で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差は認められなかった。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で休薬期間中の各測定時点の体重に对照群と比べ有意差は認められなかつたが、休薬期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。しかし、投与期間中の体重増加量に同変化はみられないことから、偶発的変化と判断した。

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

1) 投与期間

雄では、对照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかつた。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で对照群と比べ妊娠 1 日に有意な高値が認められたが、軽度な一過性の高値であり、偶発性と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で对照群と比べ投与 1 日（投与開始前の測定値）に有意な高値、投与 8 日に有意な低値が認められたが、軽度な一過性の増減であり、偶発性と判断した。

2) 休薬期間

雄及び非交配群雌とともに、休薬期間中の各測定時点の摂餌量に对照群と比べ有意差は認められなかつた。

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

1) 投与期間終了週検査

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

定量項目については、いずれの検査項目においても雄及び非交配群雌の各被験物質

投与群と対照群との間に有意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、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも被験物質投与による異常はみられなかった。

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

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

1) 投与期間終了時検査

雄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。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べリンパ球数に有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、リンパ球比率及び好中球数を含め他の白血球数に変動がないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。また、300 mg/kg 投与群で単球率に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、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。

2) 休薬期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な低値が認められたが、低値であり、かつ投与期間終了時検査にみられない変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ好中球数に有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、好中球比率及びリンパ球数を含め他の白血球数に変動がないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

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

1) 投与期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ尿素窒素の有意な高値、カリウム及び塩素の有意な低値が認められた。尿素窒素については、軽微な変化であり生理学的変動範囲内の変化と判断した。カリウム及び塩素については、ナトリウムが変動していないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。また、300 mg/kg 投与群で対照群と比べ総コレステロール及びリン脂質に有意な高値が認められたが、用量との関連がないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べナトリウムの有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、カリウム及び塩素が変動していないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

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

2) 休薬期間終了時検査

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

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べナトリウムの有意な低値が認められたが、いずれも投与期間終了時検査にはみられない軽微な変化であり、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

7.8 血中ホルモン (T_3 、 T_4 及び TSH) 測定 (Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5)

1) 投与期間終了時検査

雄では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ T_4 及び TSH の有意な高値が認められた。

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

2) 休薬期間終了時検査

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

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

1) 投与期間終了時検査

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

交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ胸腺の絶対及び相対重量に有意な高値、肝臓の絶対重量に有意な高値、脾臓の絶対及び相対重量に有意な高値、300 mg/kg 投与群で脾臓の絶対重量に有意な高値が認められた。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。しかし、相対重量のみの軽微な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

2) 休薬期間終了時検査

雄では、いずれの器官重量においても 1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

非交配群雌では、1000 mg/kg 投与群で対照群と比べ甲状腺及び腎臓の絶対重量に有意な高値、胸腺の相対重量に有意な高値が認められたが、絶対又は相対重量のみの変化であり、投与期間終了時検査に異常がみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

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

- 1) 雌不妊動物（対照群の雌 2 例（動物番号 1107、1108）及び 100 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号 2106））については、いずれの器官・組織にも異常はなかった。
- 2) 投与期間終了時及び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から偶発性変化と判断した。

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

- 1) 投与期間終了時検査

雄では、胃の軽微又は軽度な境界縁の扁平上皮細胞過形成が 300 mg/kg 投与群で 3 例、1000 mg/kg 投与群で 7 例みられた。

交配群雌では、胃の軽微な境界縁の扁平上皮細胞過形成が 1000 mg/kg 投与群で 6 例にみられた。

非交配群雌では、胃の軽微な境界縁の扁平上皮細胞過形成が 1000 mg/kg 投与群で 5 例にみられた。

その他、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判断した。

- 2) 休薬期間終了時検査

雄では、胃の軽微な境界縁の扁平上皮細胞過形成が 1000 mg/kg 投与群で 3 例にみられた。非交配群雌では、異常はみられなかった。

その他、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判断した。

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

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

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

100 mg/kg 投与群の 1 組が交配開始後 9 日、対照群、300 及び 1000 mg/kg 投与群の組合せは交配開始後 4 日までに交尾が認められ、交尾率は 100% であった。

交尾は認められたものの、雌不妊動物が対照群で 2 例（動物番号 1107、1108）及び 100 mg/kg 投与群で 1 例（動物番号 2106）みられたが、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差は認められなかった。

7.14 分娩成績及び授乳状態 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

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

授乳状態では、いずれの母動物にも営巣、児集め及び授乳行動などに異常はなかった。

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

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

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

授乳期間中の死亡児は対照群、100、300 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ 2、4、19 及び 7 例であり、生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

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

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

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

肺の暗赤色巣が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられたが、発現状況から被験物質投与の影響とは判断しなかった。

8. 考察

ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートの0（対照群：注射用水）、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（41~50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投与群については、42日間投与した後14日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

8.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（摂水量測定を含む）、血液学検査、血液化学検査及び剖検所見には被験物質投与の影響は認められなかった。

血中ホルモン（T₃、T₄及びTSH）測定では、雄の1000 mg/kg投与群で対照群と比べT₄及びTSHの有意な高値が認められ、被験物質投与との関連が疑われた。

器官重量では、交配群雌の1000 mg/kg投与群で対照群と比べ胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量に有意な高値が認められ、被験物質投与との関連が疑われた。また、交配群雌の1000 mg/kg投与群で肝臓の絶対重量に有意な高値、300 mg/kg投与群で脾臓の絶対重量に有意な高値が認められたが、絶対重量のみの軽微な変化であり、背景データ内の変化であることから、対照群の値が低かったことによる偶発的変化と判断した。

器官・組織	背景データ		対照群	300 mg/kg投与群	1000 mg/kg投与群
	最小値-最大値	平均値			
肝臓 絶対(g)	9.64-11.11	10.09±0.46	9.97±0.80	10.84±0.87	10.92±0.83*
肝臓 相対(g/100g BW)	3.19-3.43	3.30±0.07	3.23±0.15	3.32±0.15	3.33±0.19
脾臓 絶対(g)	0.58-0.76	0.66±0.05	0.62±0.09	0.74±0.05*	0.76±0.08**
脾臓 相対(g/100g BW)	0.19-0.24	0.22±0.02	0.20±0.02	0.22±0.02	0.23±0.02**

*: p<0.05; **: p<0.01 (対照群と比べて有意差有)

病理組織学検査では、投与期間終了時検査において、胃の軽微又は軽度な境界縁の扁平上皮細胞過形成が雄で300 mg/kg以上の投与群に、交配群雌及び非交配群雌で1000 mg/kg投与群にみられ、軽度な変化にとどまるものの胃粘膜への刺激性が示唆された。この変化は休薬期間終了時検査においても、雄の1000 mg/kg投与群にみられたが、発現頻度が減少し、非交配群雌にはみられなかつたことから、可逆性の変化と判断した。

8.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、1000 mg/kg投与群においても雌雄動物の交尾能、

R-1049

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の判断した。

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、本試験条件下でナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートを反復経口投与することにより、雄の300 mg/kg以上及び雌の1000 mg/kg投与群の胃に被験物質の刺激性に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雄で100 mg/kg、雌で300 mg/kgと判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも1000 mg/kg以上と判断した。

9. 文献

- 1) DL-Lactic acid sodium salt, 60% w/w syrup (CAS #: 312-85-6), MATERIAL SAFETY DATA SHEET, Chem-Impex International Inc., 2009. Web site: www.chemimpex.com
- 2) ナトリウム=2-ヒドロキシプロパノアートのラットを用いた
14日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）, 株式会社ボゾリサーチセンター,
試験番号 : C-R135
- 3) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 4) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 5) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価—計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会,
東京.

R-1049

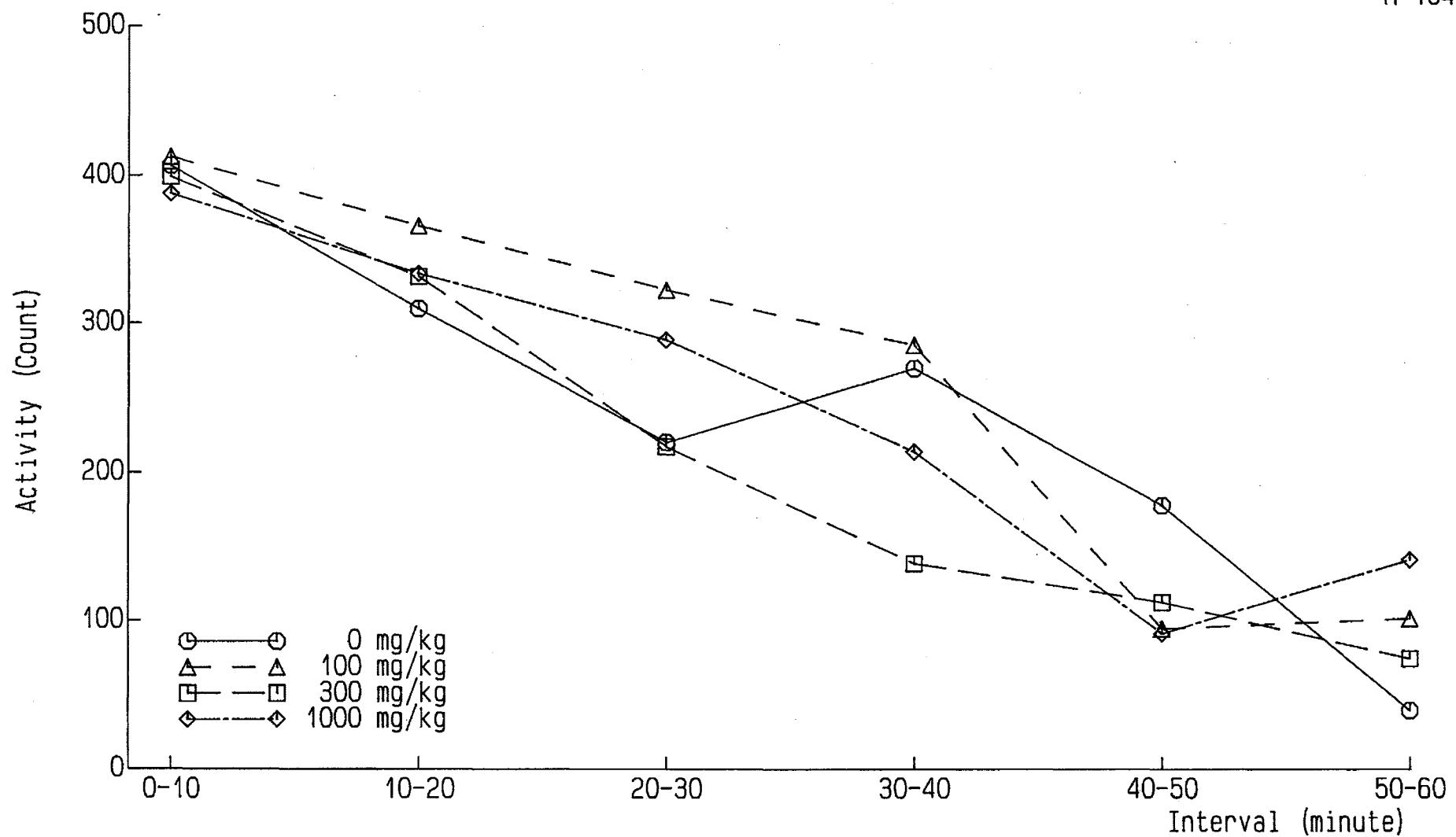


Fig. 1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

R-1049

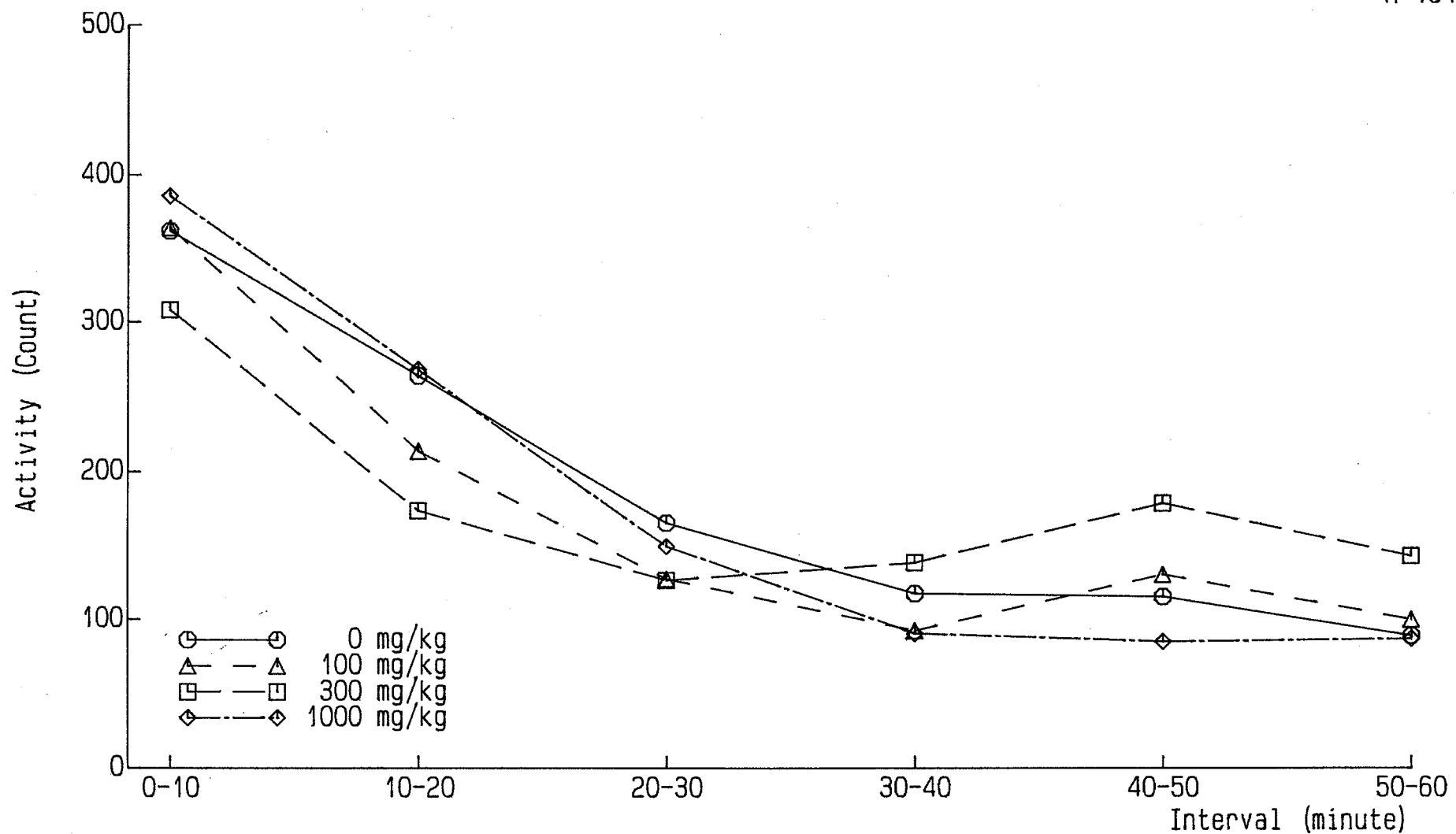


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

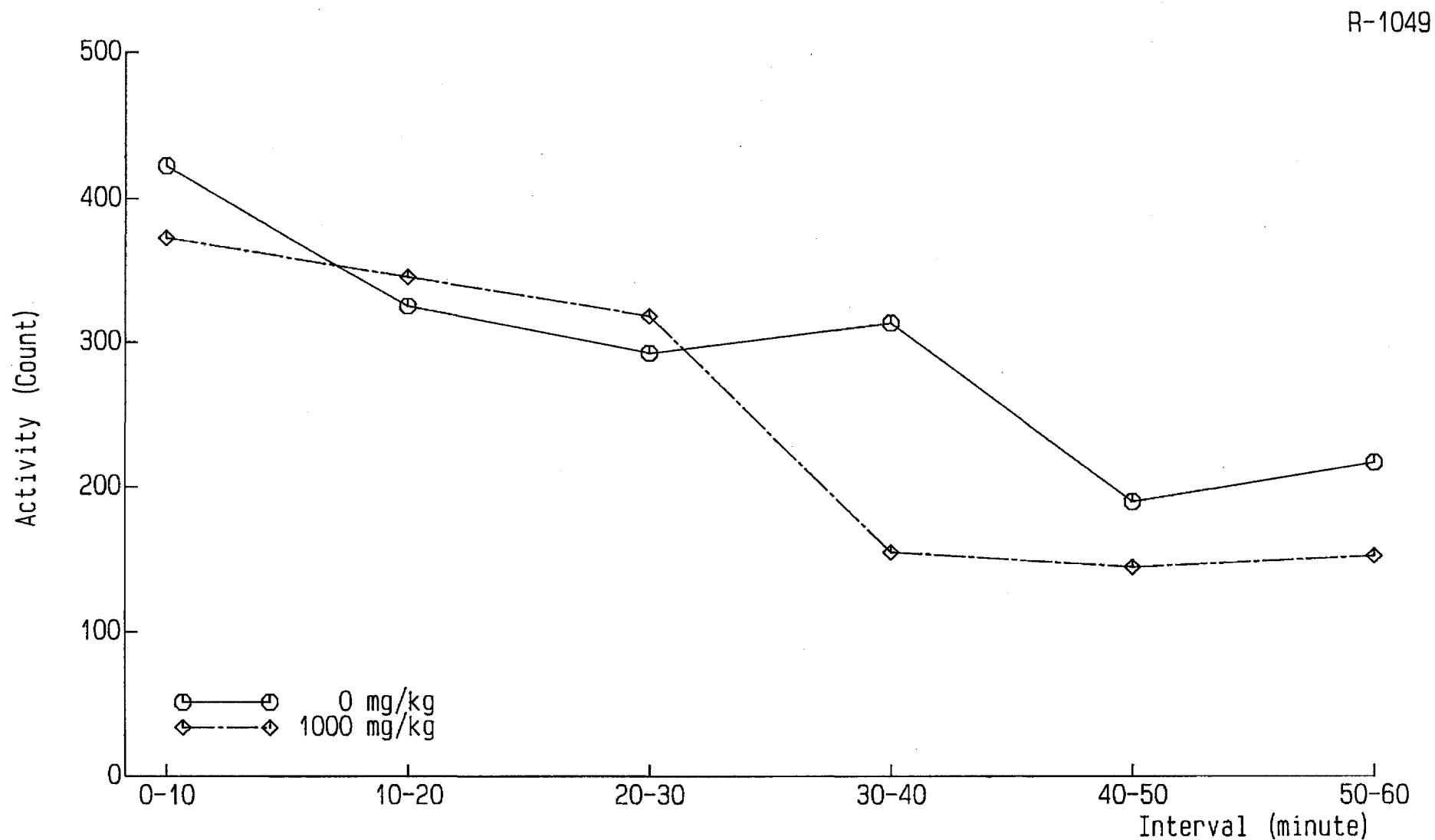


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

R-1049

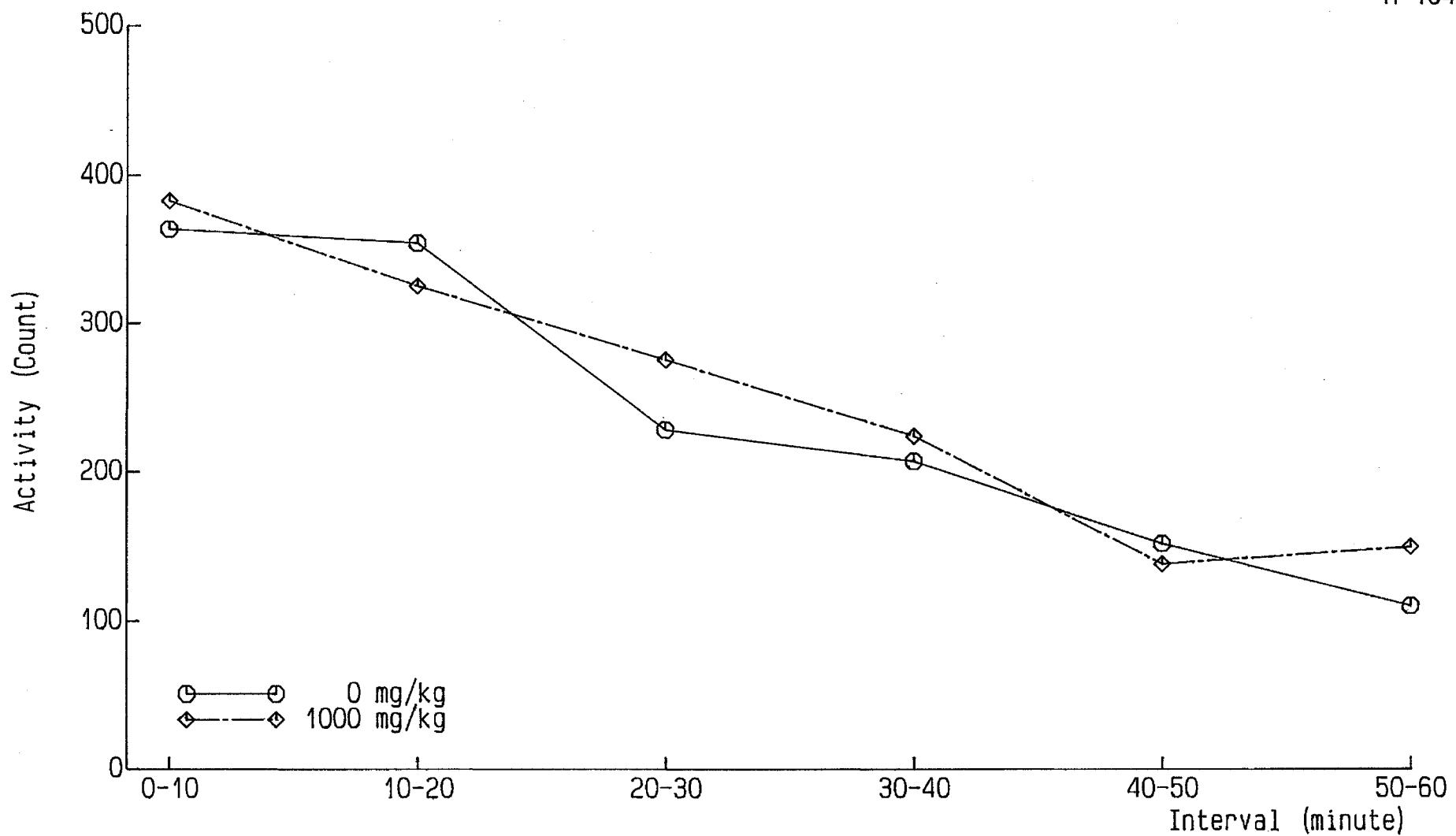


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

R-1049

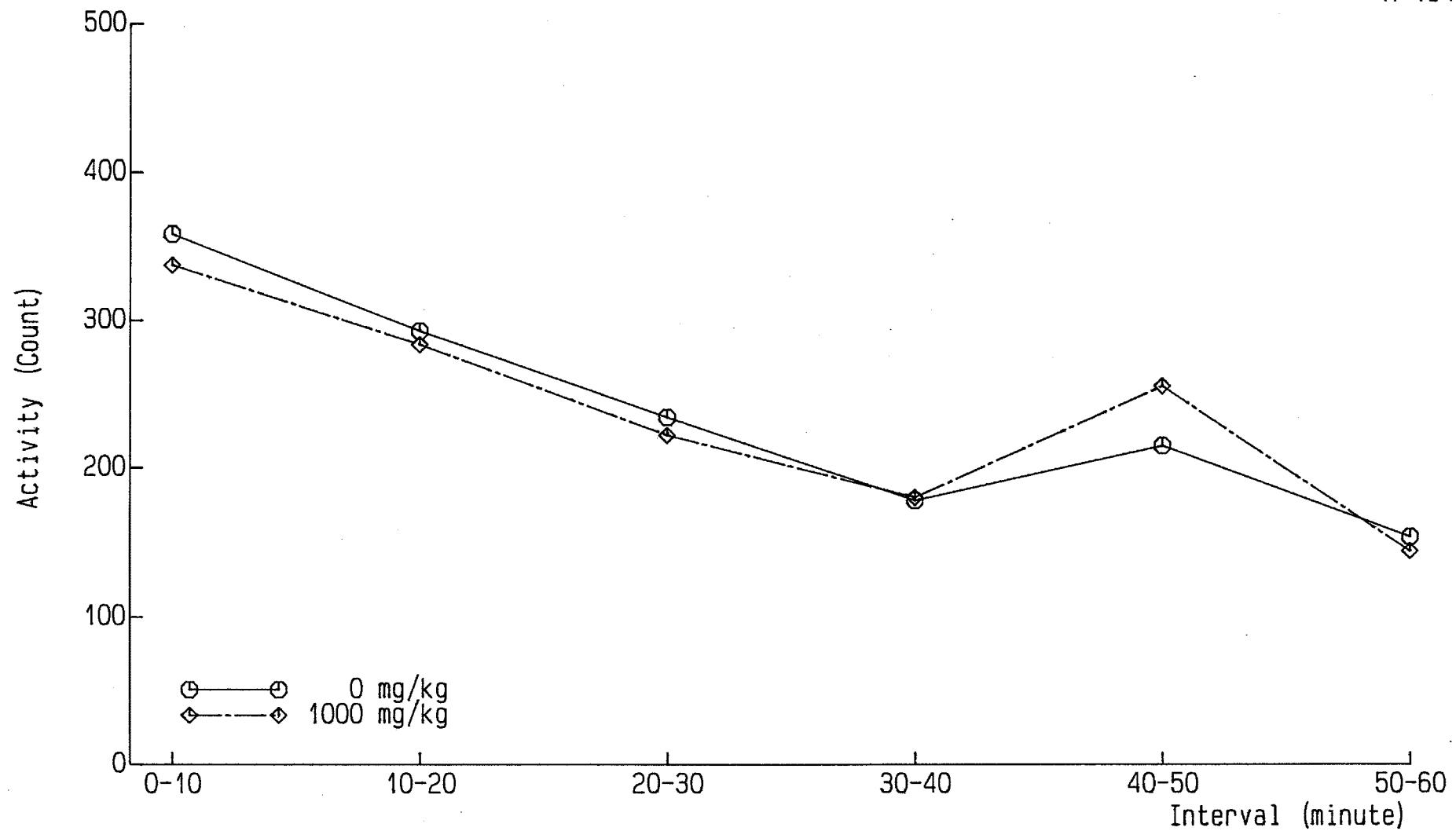


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

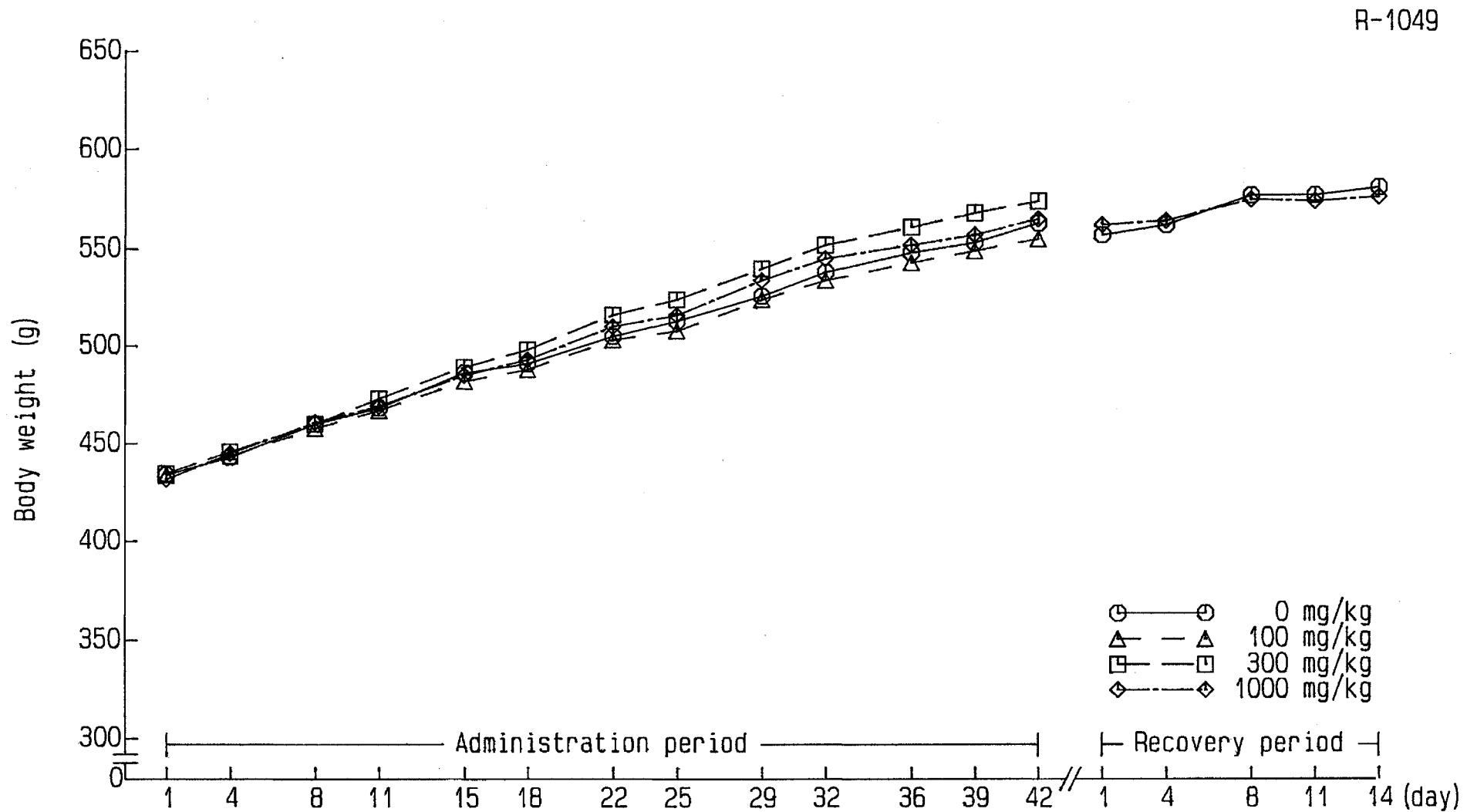


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Body weight of male rats

R-1049

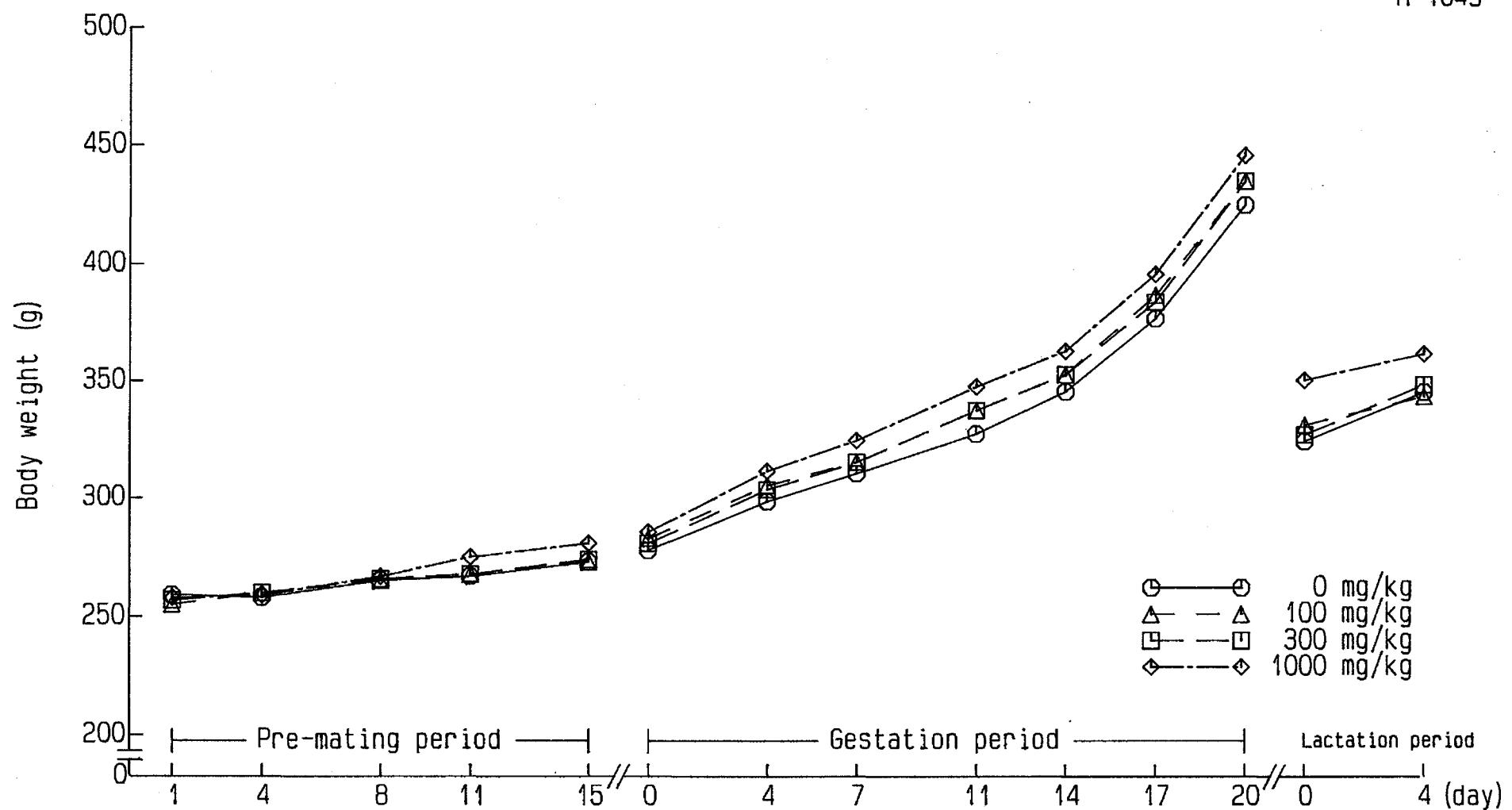


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Body weight of female rats (Main group)

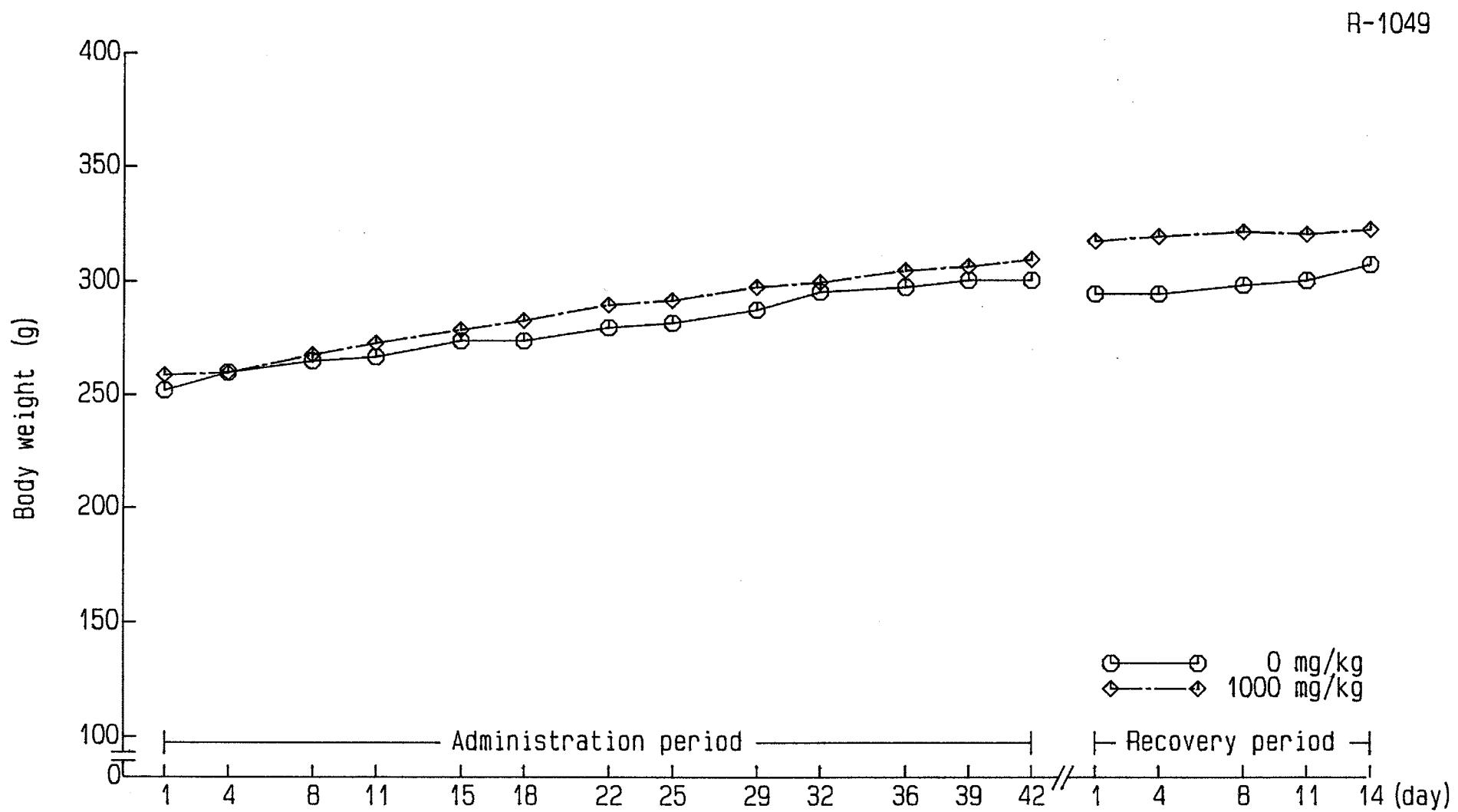


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Body weight of female rats (Satellite group)

R-1049

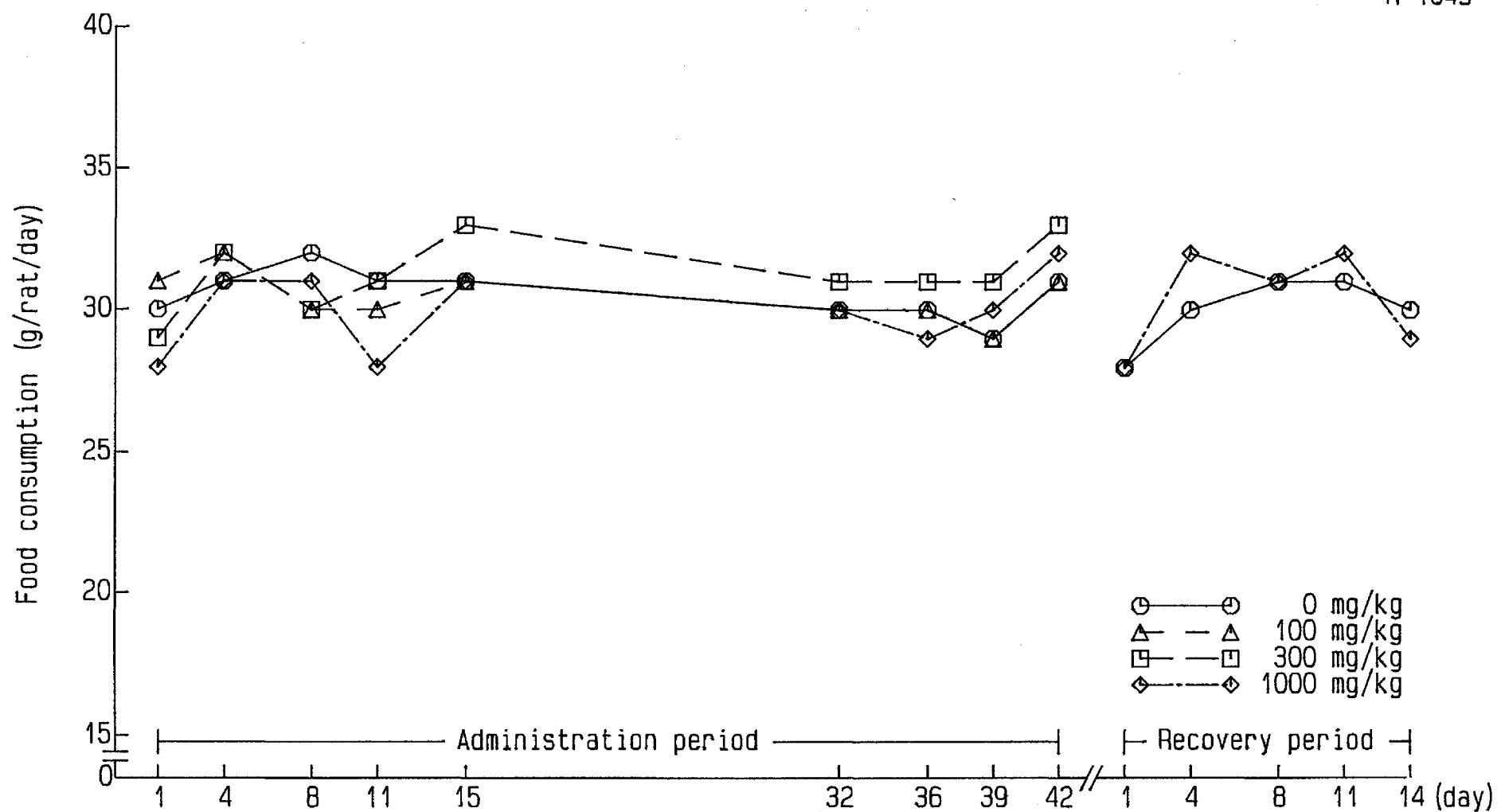


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Food consumption of male rats

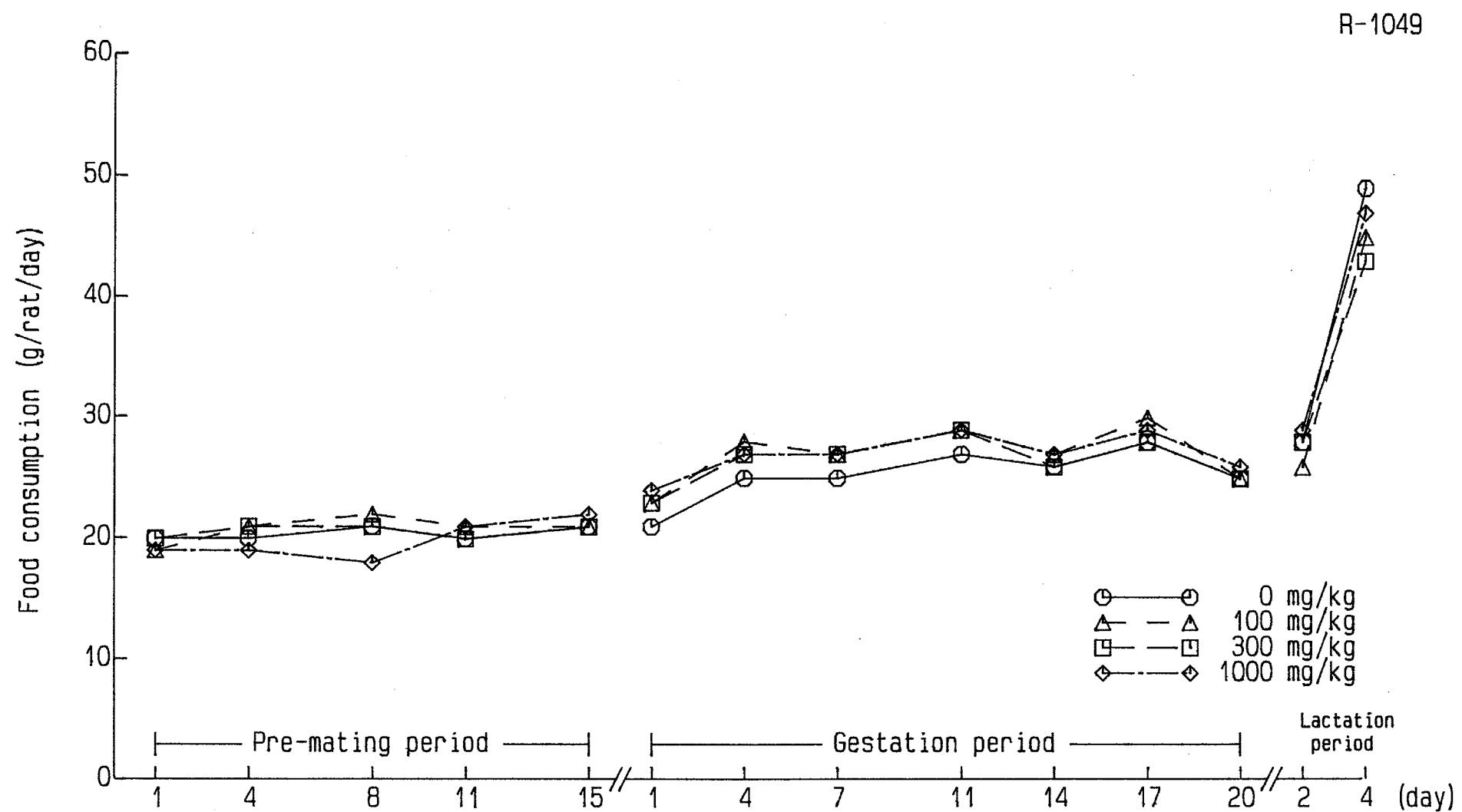


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
 Food consumption of female rats (Main group)

R-1049

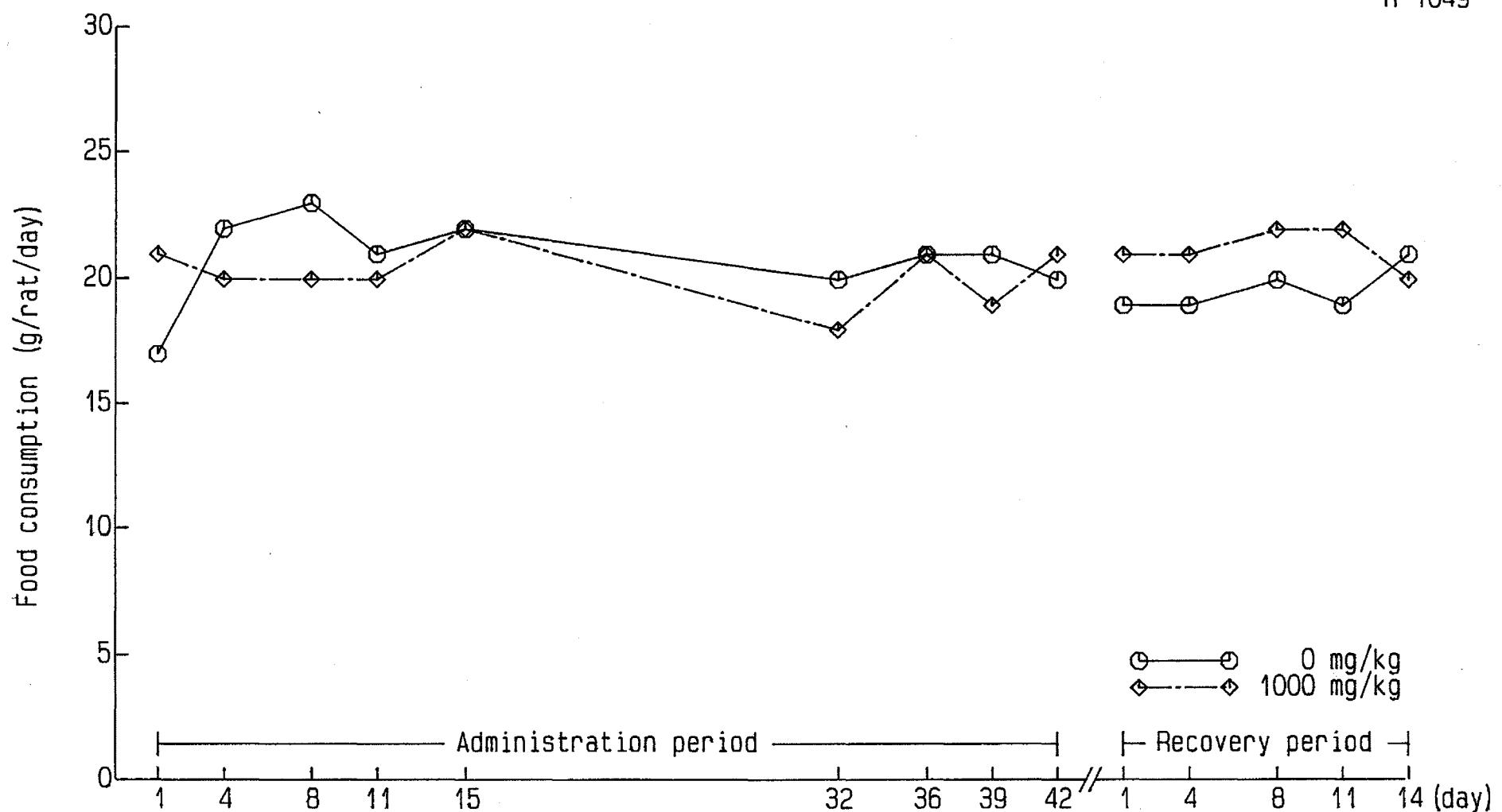


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate
Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Clinical signs in male rats (Administration period)

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

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

a): Gestation day

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	'4a)
0	No. of dams	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Lactation day

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	10	11	12	12
Posture Normal		10	11	12	12
Convulsion None		10	11	12	12
Abnormal behavior None		10	11	12	12

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
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 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		10	11	12	12
Fur condition					
Normal		10	11	12	12
Skin					
Normal		10	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		10	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		10	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		10	11	12	12
Lacrimation					
Normal		10	11	12	12
Piloerection					
Absent		10	11	12	12
Pupil size					
Normal		10	11	12	12
Salivation					
None		10	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		10	11	12	12
Vocalization					
None		10	11	12	12
Reactivity to handling					
Easy		10	11	12	12

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Ease of removal from cage					-
Easy	10	11	12	12	
Fur condition					
Normal	10	11	12	12	
Skin					
Normal	10	11	12	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	10	11	12	12	
Exophthalmos					
Absent	10	11	12	12	
Palpebral closure					
Normal	10	11	12	12	
Mucosal membranes					
Normal	10	11	12	12	
Lacrimation					
Normal	10	11	12	12	
Piloerection					
Absent	10	11	12	12	
Pupil size					
Normal	10	11	12	12	
Salivation					
None	10	11	12	12	
Abnormal respiration					
Absent	10	11	12	12	
Vocalization					
None	10	11	12	12	
Reactivity to handling					
Easy	10	11	12	12	

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	10	11	12	12	
Fur condition					
Normal	10	11	12	12	
Skin					
Normal	10	11	12	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	10	11	12	12	
Exophthalmos					
Absent	10	11	12	12	
Palpebral closure					
Normal	10	11	12	12	
Mucosal membranes					
Normal	10	11	12	12	
Lacrimation					
Normal	10	11	12	12	
Piloerection					
Absent	10	11	12	12	
Pupil size					
Normal	10	11	12	12	
Salivation					
None	10	11	12	12	
Abnormal respiration					
Absent	10	11	12	12	
Vocalization					
None	10	11	12	12	
Reactivity to handling					
Easy	10	11	12	12	

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		10	11	12	12
Fur condition					
Normal		10	11	12	12
Skin					
Normal		10	11	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	11	12	12
Exophthalmos					
Absent		10	11	12	12
Palpebral closure					
Normal		10	11	12	12
Mucosal membranes					
Normal		10	11	12	12
Lacrimation					
Normal		10	11	12	12
Piloerection					
Absent		10	11	12	12
Pupil size					
Normal		10	11	12	12
Salivation					
None		10	11	12	12
Abnormal respiration					
Absent		10	11	12	12
Vocalization					
None		10	11	12	12
Reactivity to handling					
Easy		10	11	12	12

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	10	11	12	12	
Fur condition					
Normal	10	11	12	12	
Skin					
Normal	10	11	12	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	10	11	12	12	
Exophthalmos					
Absent	10	11	12	12	
Palpebral closure					
Normal	10	11	12	12	
Mucosal membranes					
Normal	10	11	12	12	
Lacrimation					
Normal	10	11	12	12	
Piloerection					
Absent	10	11	12	12	
Pupil size					
Normal	10	11	12	12	
Salivation					
None	10	11	12	12	
Abnormal respiration					
Absent	10	11	12	12	
Vocalization					
None	10	11	12	12	
Reactivity to handling					
Easy	10	11	12	12	

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)		
		0	1000
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Week 2 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 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		5± 2	5± 3	5± 2	5± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	12	10
Small amount		0	2	0	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		4± 2	6± 3	6± 2	5± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	10
Small amount		2	1	0	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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 2	6 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 1	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	11	10	12	10	
Small amount	1	2	0	2	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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.)	8 \pm 2	8 \pm 3	8 \pm 2	9 \pm 3	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Arousal					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12
Stereotypy					
None		10	11	12	12
Gait					
Normal		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Grooming					
None		10	11	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	7 \pm 2	8 \pm 2	7 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
		10	11	12	12
Arousal					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12
Stereotypy					
None		10	11	12	12
Gait					
Normal		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Grooming					
None		10	11	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		7± 2	6± 2	8± 2	7± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Arousal					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12
Stereotypy					
None		10	11	12	12
Gait					
Normal		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Grooming					
None		10	11	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		6 \pm 2	5 \pm 1	7 \pm 2	6 \pm 2
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Arousal					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12
Stereotypy					
None		10	11	12	12
Gait					
Normal		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Grooming					
None		10	11	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		5± 2	5± 1	5± 1	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	11	12	12
Arousal					
Normal		10	11	12	12
Convulsion					
None		10	11	12	12
Abnormal behavior					
None		10	11	12	12
Stereotypy					
None		10	11	12	12
Gait					
Normal		10	11	12	12
Posture					
Normal		10	11	12	12
Grooming					
None		10	11	12	12
Rearing (Mean \pm S.D.)		7 \pm 2	8 \pm 2	7 \pm 2	7 \pm 4
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		10	11	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		7± 2	7± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 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 in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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± 2	8± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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± 2	9± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		81 \pm 20	78 \pm 23	82 \pm 17	80 \pm 14

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		66 \pm 16	68 \pm 17	59 \pm 15	51 \pm 9

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.)	70 \pm 17	86 \pm 20	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.)		84 \pm 24	81 \pm 18

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		72 \pm 19	71 \pm 7

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1134	846
	S.D.	115	90
100	No.	5	5
	Mean	1123	782
	S.D.	163	89
300	No.	5	5
	Mean	1197	850
	S.D.	206	109
1000	No.	5	5
	Mean	1177	887
	S.D.	87	98

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	939	752
	S.D.	141	64
100	No.	5	5
	Mean	1062	838
	S.D.	221	132
300	No.	5	5
	Mean	946	796
	S.D.	86	61
1000	No.	5	5
	Mean	1044	839
	S.D.	140	96

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	917	648
	S.D.	149	84
1000	No.	5	5
	Mean	1065	723
	S.D.	235	77

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1243	978
	S.D.	237	48
1000	No.	5	5
	Mean	1412	934
	S.D.	143	207

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	882	706
	S.D.	117	54
1000	No.	5	5
	Mean	1084*	745
	S.D.	107T	101

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

T: Student's t-test

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.	5 407 25	5 310 88	5 221 131	5 270 103	5 179 110	5 40 52
100	No. Mean S.D.	5 413 31	5 366 93	5 323 121	5 286 127	5 95 92	5 102 79
300	No. Mean S.D.	5 399 70	5 332 96	5 218 140	5 139 62	5 113 114	5 75 91
1000	No. Mean S.D.	5 388 62	5 334 99	5 289 113	5 215 118	5 92 141	5 142 159
							1426 312
							1585 411
							1277 332
							1461 588

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 362 38	5 264 61	5 166 145	5 118 93	5 116 99	5 90 102
100	No. Mean S.D.	5 364 35	5 214 73	5 128 67	5 93 37	5 131 155	5 101 106
300	No. Mean S.D.	5 308 88	5 174 145	5 127 123	5 139 140	5 180 100	5 144 131
1000	No. Mean S.D.	5 386 51	5 268 87	5 150 116	5 91 65	5 86 72	5 88 126

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.	5 422 41	5 326 99	5 293 59	5 314 35	5 191 163	5 218 146
1000	No. Mean S.D.	5 373* 177	5 346 38	5 319 151	5 156* 108AT	5 146 141	5 154 101
							1764 330
							1493 449

Unit : Count

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

T: Student's t-test

AT: Aspin-Welch t-test

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.	5 364 21	5 355 38	5 229 113	5 208 97	5 153 115	5 111 126
1000	No. Mean S.D.	5 383 68	5 326 97	5 276 130	5 225 127	5 139 129	5 151 147
							1421 1499 352 580

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 359 43	5 293 42	5 235 101	5 179 110	5 216 182	5 155 144
1000	No. Mean S.D.	5 338 38	5 284 50	5 223 115	5 181 46	5 256 28	5 145 126
							433 1436 314 1426

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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
	Mean	434	443	460	468	486	491	505	513	526	538	548	553
	S.D.	22	23	26	25	26	26	27	29	30	34	34	38
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	434	444	458	467	482	488	503	508	524	534	543	549
	S.D.	22	26	32	35	39	39	43	44	46	48	51	50
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	435	446	460	473	489	498	516	524	540	552	561	568
	S.D.	23	23	23	24	26	27	30	32	35	37	38	41
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	432	445	461	469	485	493	510	516	534	545	552	557
	S.D.	20	20	22	22	22	24	24	23	26	29	28	30

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	259	258	265	267	273
	S.D.	11	10	13	13	4
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	255	260	265	268	273
	S.D.	10	10	11	12	10
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	257	260	266	268	274
	S.D.	13	15	14	14	8
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	258	259	267	275	281
	S.D.	12	13	13	17	16
						8D

Unit: g

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	278	299	311	328	346	377	425
	S.D.	16	17	20	20	22	24	14
100	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	283	306	316	338	353	387	435
	S.D.	15	15	16	18	17	20	16
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	281	304	316	338	353	384	435
	S.D.	13	15	16	17	20	20	14
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	286	312	325	348*	363	396	446
	S.D.	12	18	18	20D	20	24	31

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

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

D: Dunnett's test

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
0	No.	10	10
	Mean	325	346
	S.D.	21	19
100	No.	11	11
	Mean	332	344
	S.D.	21	24
300	No.	12	12
	Mean	328	349
	S.D.	27	27
1000	No.	12	12
	Mean	351*	362
	S.D.	23D	19

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

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

D: Dunnett's test

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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	252	260	265	267	274	274	280	282	288	296	298	301
	S.D.	11	14	15	16	18	18	20	20	21	22	24	25
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	259	260	268	273	279	283	290	292	298	300	305	307
	S.D.	13	11	10	12	14	15	15	15	14	17	18	11

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	557	562	577	577	581
	S.D.	39	41	45	46	48
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	562	564	575	574	576
	S.D.	33	34	36	37	35

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Body weight of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	295	295	299	301	308
	S.D.	28	28	28	36	33
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	318	320	322	321	323
	S.D.	18	20	23	19	18

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

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

T: Student's t-test

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	31	32	31	31	30	29	31
	S.D.	2	3	2	3	2	3	2	3
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	31	32	30	30	31	30	29	31
	S.D.	4	3	4	4	5	4	4	3
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	29	32	30	31	33	31	31	33
	S.D.	3	2	2	2	4	2	3	4
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	31	31	28	31	30	30	32
	S.D.	3	3	3	3	3	3	2	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	20	21	20
	S.D.	2	2	3	3
100	No.	12	12	12	12
	Mean	19	21	22	21
	S.D.	3	2	3	3
300	No.	12	12	12	12
	Mean	20	21	21	20
	S.D.	4	4	3	3
1000	No.	12	12	12	12
	Mean	19	19	18	21
	S.D.	3	3	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	10	10	10	10	10	10
0	Mean	21	25	25	27	26	28
0	S.D.	3	3	3	2	2	2
100	No.	11	11	11	11	11	11
100	Mean	23	28	27	29	27	30
100	S.D.	2	3	2	3	3	3
300	No.	12	12	12	12	12	12
300	Mean	23	27	27	29	26	28
300	S.D.	3	3	4	5	4	3
1000	No.	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	24*	27	27	29	27	29
1000	S.D.	2D	4	3	3	4	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

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

D: Dunnett's test

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	Administration		
	2	4a)	
0	No. Mean S.D.	10 28 5	10 49 14
100	No. Mean S.D.	11 26 9	11 45 8
300	No. Mean S.D.	12 28 10	12 43 8
1000	No. Mean S.D.	12 29 5	12 47 7

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-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
	Mean	17	22	23	21	22	20	21	20
	S.D.	4	3	2	3	3	4	4	3
1000	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	21*	20	20*	20	22	18	21	21
	S.D.	2T	3	3T	3	3	2	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No. 5	5	5	5	5
0	Mean 28	30	31	31	30
0	S.D. 3	3	4	6	3
1000	No. 5	5	5	5	5
1000	Mean 28	32	31	32	29
1000	S.D. 2	3	3	4	1

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	19	19	20	19
	S.D.	4	2	3	6
1000	No.	5	5	5	5
	Mean	21	21	22	22
	S.D.	4	4	5	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	1	2	1	1	0	0	4	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
100	5	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0	3	2	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
300	5	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	4	1	0	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL

+- : 10 - 25 mg/dL

+ : 26 - 85 mg/dL

++ : 86 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 600 mg/dL

++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL

+- : 5 - 7.5 mg/dL

+ : 7.6 - 30 mg/dL

++ : 31 - 70 mg/dL

+++ : 71 - 125 mg/dL

++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL

+- : 30 - 60 mg/dL

+ : 61 - 125 mg/dL

++ : 126 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 750 mg/dL

++++ : >750 mg/dL

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
100	5	4	0	0	0	1	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	4	1	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 in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

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

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

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	44	16.0	1884
		S.D.	8	5.8	443
100	5	Mean	47	19.0	1739
		S.D.	15	8.1	267
300	5	Mean	43	19.3	1771
		S.D.	11	7.5	481
1000	5	Mean	41	17.9	1975
		S.D.	6	3.7	280

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
		-	--	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	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 in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION						PS			CO						
		RBC				WBC				SEC				SREC				Cast		PS			CO						
		-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++		
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5	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 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	28	6.9	2429
		S.D.	5	2.1	328
1000	5	Mean	35	9.8	2453
		S.D.	8	2.2	229

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

Table 5-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

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

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

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

Table 5-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	46	18.9	1883
		S.D.	13	4.5	585
1000	5	Mean	47	19.4	1776
		S.D.	13	5.7	399

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

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

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	1	1	0	0	0	5	0
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0

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

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

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

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

Table 5-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium-2-hydroxypropanoate

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

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

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

Table 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	31	10.7	2077
		S.D.	6	4.1	399
1000	5	Mean	31	8.7	2043
		S.D.	5	4.5	440

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 894	15.1	44.7	50.0	16.9	33.8	2.1	113.7	14.8	21.4	267
		S.D. 21	0.4	1.0	0.8	0.4	0.4	0.5	13.6	3.3	2.9	23
100	5	Mean 890	15.5	45.3	51.0	17.4	34.2	2.1	108.1	14.4	18.2	267
		S.D. 24	0.5	1.7	1.8	0.6	0.3	0.4	11.9	2.7	1.3	33
300	5	Mean 881	15.1	44.5	50.5	17.1	34.0	2.5	117.6	12.5	21.4	293
		S.D. 31	0.5	1.5	0.6	0.4	0.5	0.3	10.0	1.2	2.8	39
1000	7	Mean 882	15.4	44.9	50.9	17.5	34.3	2.3	107.8	14.0	21.3	279
		S.D. 17	0.3	1.0	1.0	0.3	0.4	0.3	17.9	1.4	2.2	38

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hematology (End of administration)

Male

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	7	Mean	106.8	77.9	17.6	1.4	0.3	2.4	0.5	83.3	18.6	1.5	0.4	2.7	0.5
		S.D.	22.7	4.9	4.2	0.4	0.1	0.9	0.2	19.3	5.3	0.5	0.1	1.5	0.2
100	5	Mean	102.4	76.4	18.7	1.4	0.3	2.7	0.4	78.2	19.2	1.5	0.3	2.7	0.5
		S.D.	16.2	5.8	6.3	0.5	0.1	0.9	0.3	13.3	7.6	0.6	0.1	0.7	0.4
300	5	Mean	108.4	71.4	23.4	1.3	0.3	3.1	0.6	78.1	24.8	1.4	0.4	3.2	0.6
		S.D.	42.7	7.7	7.8	0.3	0.1	0.9	0.4	35.8	9.8	0.8	0.3	0.8	0.3
1000	7	Mean	95.0	78.0	21.1	1.6	0.3	3.4	0.6	69.6	19.9	1.5	0.3	3.2	0.5
		S.D.	10.4	4.5	4.0	0.5	0.1	0.8	0.3	10.7	3.5	0.5	0.0	0.6	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	10	Mean 726	13.2	39.2	54.0	18.1	33.6	7.2	149.0	11.9	15.6	332
		S.D. 35	0.5	1.6	1.4	0.6	0.6	1.3	17.1	0.6	1.9	59
100	5	Mean 718	13.3	39.5	55.1	18.5	33.7	7.3	140.6	12.4	17.0	287
		S.D. 51	0.9	2.7	1.8	0.6	0.1	1.2	9.9	0.9	1.2	50
300	5	Mean 696	13.0	38.9	56.1	18.7	33.4	7.7	142.3	12.2	17.6	275
		S.D. 69	1.1	3.1	2.2	0.9	0.5	2.3	14.7	0.8	2.9	64
1000	12	Mean 734	13.2	39.4	53.7	18.0	33.5	6.9	154.0	12.2	16.8	320
		S.D. 37	0.7	2.1	1.5	0.4	0.5	1.3	22.9	0.8	1.7	63

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC ×10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (×10 ³ /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	10	Mean	105.4	50.9	45.4	0.8	0.2	2.3	0.4	53.2	48.3	0.8	0.2	2.4	0.5
		S.D.	21.4	11.4	11.9	0.3	0.1	0.8	0.2	14.8	18.0	0.3	0.1	0.9	0.3
100	5	Mean	119.7	65.1	30.8	0.8	0.2	2.6	0.5	75.7	38.9	0.9	0.3	3.1	0.7
		S.D.	45.2	12.8	12.1	0.2	0.1	0.8	0.3	22.4	25.8	0.7	0.2	1.8	0.6
300	5	Mean	92.6	59.2	35.4	1.0	0.2	3.6*	0.7	52.4	35.1	0.9	0.2	3.2	0.7
		S.D.	35.2	12.7	13.4	0.2	0.0	1.0D	0.4	15.4	21.5	0.4	0.1	1.5	0.6
1000	12	Mean	122.4	59.1	36.8	0.9	0.2	2.4	0.6	71.9*	45.5	1.1	0.3	2.9	0.7
		S.D.	24.5	9.0	8.9	0.3	0.1	0.9	0.3	16.1D	16.3	0.5	0.1	1.1	0.4

LUC : Large unstained cells

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

D : Dunnett's test

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 28	848 0.4	15.1 1.1	43.2 1.0	51.0 0.1	17.8 0.5	34.9 0.4	1.8 14.8	119.6 0.3	11.5 2.0	18.6 11
1000	5	Mean S.D.	837 38	14.9 0.7	42.8 2.4	51.1 2.3	17.9 0.5	35.0 0.6	1.9 0.6	115.5 10.5	11.7 0.3	18.1 2.0
												189 22

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

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	55.5	74.6	20.7	2.0	0.3	2.1	0.4	41.6	11.2	1.1	0.1	1.2	0.2
		S.D.	6.8	6.6	7.7	0.5	0.1	1.1	0.3	7.2	4.1	0.4	0.1	0.7	0.2
1000	5	Mean	51.8	70.7	24.2	2.1	0.2	2.5	0.4	36.8	12.3	1.1	0.1	1.3	0.2
		S.D.	7.3	9.4	9.5	0.4	0.1	0.8	0.1	8.7	4.7	0.3	0.0	0.4	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 in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 905	15.4	44.6	49.3	17.0	34.6	1.8	107.5	14.3	24.9	310
		S.D. 28	0.1	0.7	1.6	0.5	0.4	0.4	5.6	1.9	1.2	16
1000	5	Mean 904	15.4	44.6	49.4	17.1	34.6	1.6	110.1	15.0	21.6*	293
		S.D. 42	0.5	1.2	1.6	0.7	0.6	0.5	7.7	1.1	2.3T	29

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

T : Student's t-test

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ² /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	119.4	79.0	15.8	1.5	0.4	2.8	0.5	94.1	19.1	1.8	0.5	3.4	0.7
		S.D.	15.7	6.5	6.2	0.4	0.1	1.1	0.3	12.2	8.3	0.6	0.1	1.7	0.4
1000	5	Mean	109.3	79.9	16.0	1.2	0.4	1.9	0.6	87.5	17.3	1.2	0.5	2.2	0.7
		S.D.	22.0	3.4	4.0	0.3	0.1	0.5	0.4	19.3	4.1	0.2	0.2	0.9	0.6

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 829	15.1	42.3	51.0	18.2	35.7	2.3	110.8	11.6	16.4	203
		S.D. 19	0.2	0.8	1.1	0.5	0.6	0.4	8.0	0.3	2.0	19
1000	5	Mean 819	15.2	42.2	51.6	18.6	35.9	1.9	108.1	11.6	15.8	214
		S.D. 29	0.5	1.4	1.1	0.5	0.2	0.5	10.9	0.4	0.4	24

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	84.5	74.5	21.0	1.6	0.3	2.3	0.4	63.2	17.5	1.3	0.2	2.0	0.3
		S.D.	10.0	5.3	5.3	0.4	0.1	0.4	0.2	10.2	3.4	0.2	0.1	0.5	0.1
1000	5	Mean	80.3	80.3	15.1	1.6	0.3	2.3	0.5	64.7	11.9*	1.2	0.2	1.8	0.5
		S.D.	21.7	2.5	2.2	0.7	0.1	0.4	0.3	18.9	2.8T	0.4	0.1	0.4	0.2

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	7	Mean	67	29	49	1	347	41	39	72	0.1	144
		S.D.	8	4	8	0	65	9	10	10	0.1	11
100	5	Mean	63	26	44	1	335	47	41	80	0.1	151
		S.D.	6	4	6	0	52	11	15	13	0.0	23
300	5	Mean	62	31	51	1	342	59*	47	95*	0.1	144
		S.D.	4	9	10	0	107	20D	18	25D	0.0	10
1000	7	Mean	71	31	51	1	357	48	50	81	0.1	155
		S.D.	10	3	5	0	22	7	21	10	0.0	10

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

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	0.30	144	4.6	107	9.6	6.5	6.0	3.1	1.11
		S.D.	2	0.03	1	0.3	2	0.2	0.8	0.2	0.1	0.14
100	5	Mean	15	0.28	145	4.5	108	9.6	6.2	6.0	3.2	1.10
		S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.4	0.4	0.0	0.1	0.04
300	5	Mean	15	0.30	145	4.4	106	9.8	6.6	6.2	3.2	1.10
		S.D.	1	0.02	1	0.2	2	0.2	0.7	0.2	0.2	0.12
1000	7	Mean	17**	0.29	144	4.2*	102**	9.7	6.3	6.1	3.2	1.11
		S.D.	2D	0.03	1	0.3D	2D	0.3	0.3	0.3	0.1	0.04

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

D : Dunnett's test

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	Mean	99	66	55	1	230	55	46	113	0.1	134
		S.D.	42	32	24	0	58	9	23	19	0.0	16
100	5	Mean	94	48	47	1	245	44	44	95	0.1	129
		S.D.	50	12	23	0	62	10	20	21	0.1	13
300	5	Mean	74	45	49	1	158	52	51	109	0.0	132
		S.D.	17	11	11	0	41	15	11	29	0.1	10
1000	12	Mean	88	60	48	1	244	57	62	116	0.1	129
		S.D.	24	19	16	0	111	13	29	26	0.0	8

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	Mean	17	0.32	142	4.5	109	9.8	6.7	6.2	3.4	1.18
		S.D.	2	0.05	1	0.3	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.12
100	5	Mean	17	0.31	142	4.5	111	10.0	6.8	6.1	3.3	1.18
		S.D.	2	0.04	2	0.3	2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.08
300	5	Mean	16	0.30	142	4.6	109	10.0	7.2	6.4	3.5	1.20
		S.D.	2	0.06	1	0.3	1	0.2	0.6	0.2	0.2	0.05
1000	12	Mean	16	0.31	140**	4.7	109	10.0	6.9	6.3	3.5	1.21
		S.D.	2	0.04	1D	0.4	2	0.3	0.9	0.3	0.2	0.08

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

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	69	36	48	1	150	67	21	126	0.1
		S.D.	17	19	10	0	21	9	12	21	0.0
1000	5	Mean	62	28	37	1	167	59	22	116	0.1
		S.D.	11	13	11	1	50	13	12	25	0.0
											126
											16
											129
											19

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 1	0.37 0.04	142 1	4.5 0.3	110 1	10.0 0.3	5.0 0.7	6.7 0.4	3.8 0.3	1.30 0.06
1000	5	Mean S.D.	0.34 0.03	142 1	4.0 0.6	108 2	9.8 0.3	4.8 1.5	6.5 0.4	3.7 0.3	1.31 0.07

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	59	28	43	1	329	50	62	87	0.1	150
		S.D.	5	4	7	0	79	12	39	15	0.0	13
1000	5	Mean	59	30	45	1	341	43	39	77	0.1	139
		S.D.	6	4	5	0	57	10	6	11	0.0	17

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 1	0.27 0.01	144 1	4.6 0.3	106 1	9.5 0.2	6.2 0.7	6.4 0.1	3.3 0.1	1.05 0.08
1000	5	Mean 2	0.26 0.02	144 1	4.7 0.2	107 1	9.4 0.4	5.9 0.7	6.1 0.3	3.2 0.1	1.08 0.08

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	71	42	48	1	133	67	48	134	0.1	137
		S.D.	13	13	8	1	16	10	24	15	0.0	13
1000	5	Mean	84	41	59	1	135	69	34	130	0.1	130
		S.D.	42	19	29	1	10	13	10	17	0.0	13

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 1	16 0.32	142 1	4.3 0.2	108 1	9.8 0.4	4.7 0.4	6.6 0.3	3.8 0.2	1.32 0.11
1000	5	Mean S.D.	16 2	0.31 0.02	141* 1T	4.5 0.2	109 1	9.8 0.3	4.8 0.4	6.5 0.5	3.6 0.2
											1.26 0.07

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

T : Student's t-test

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	75.7	5.2	2.87
		S.D.	14.5	0.7	1.32
100	5	Mean	74.9	5.6	2.34
		S.D.	11.7	0.9	0.55
300	5	Mean	77.6	6.7	2.64
		S.D.	7.1	0.9	1.19
1000	7	Mean	85.9	6.9*	5.91*
		S.D.	13.6	1.6D	3.18DT

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

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	10	Mean	74.7	4.2	3.25
		S.D.	8.7	0.5	1.24
100	5	Mean	74.6	3.6	4.45
		S.D.	11.2	0.6	1.40
300	5	Mean	69.8	3.6	3.01
		S.D.	12.6	0.7	2.24
1000	12	Mean	76.7	4.0	3.35
		S.D.	11.6	0.5	1.85

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	87.5	3.0	2.25
		S.D.	21.8	0.8	0.93
1000	5	Mean	77.7	4.4	1.97
		S.D.	15.2	1.4	0.75

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	77.1	5.8	2.31
		S.D.	18.1	1.0	1.95
1000	5	Mean	75.7	5.9	2.93
		S.D.	10.0	0.6	1.99

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	76.1	3.6	1.32
		S.D.	13.2	0.5	0.66
1000	5	Mean	84.3	3.4	0.68
		S.D.	13.4	0.8	0.39

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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)
	0	No. Mean S.D.	7 532 42	7 2.16 0.09	7 14.3 1.9	7 22.9 2.9	7 311 50
Absolute	100	No. Mean S.D.	5 525 69	5 2.12 0.08	5 14.3 1.4	5 24.0 4.1	5 316 41
	300	No. Mean S.D.	5 556 49	5 2.20 0.11	5 15.7 1.5	5 27.6 2.9	5 297 57
	1000	No. Mean S.D.	7 534 26	7 2.10 0.09	7 14.8 1.9	7 24.5 2.9	7 291 75
	0	No. Mean S.D.	7 0.41 0.02	7 2.7 0.3	7 4.3 0.3	7 58 9	7 0.28 0.02
Relative	100	No. Mean S.D.	5 0.41 0.05	5 2.7 0.2	5 4.7 1.2	5 61 9	5 0.28 0.02
	300	No. Mean S.D.	5 0.40 0.03	5 2.9 0.2	5 5.0 0.2	5 53 9	5 0.28 0.01
	1000	No. Mean S.D.	7 0.39 0.02	7 2.8 0.4	7 4.6 0.7	7 55 15	7 0.27 0.02

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
		0	No. Mean S.D.	7 13.69 1.82	7 0.85 0.12	7 3.41 0.30
Absolute	100		No. Mean S.D.	5 14.22 2.68	5 0.89 0.12	5 3.40 0.37
	300		No. Mean S.D.	5 15.24 2.85	5 0.87 0.12	5 3.64 0.54
	1000		No. Mean S.D.	7 14.31 1.38	7 0.84 0.17	7 3.59 0.31
	0		No. Mean S.D.	7 2.56 0.17	7 0.16 0.01	7 0.64 0.04
Relative	100		No. Mean S.D.	5 2.69 0.23	5 0.17 0.01	5 0.65 0.04
	300		No. Mean S.D.	5 2.72 0.28	5 0.16 0.01	5 0.65 0.05
	1000		No. Mean S.D.	7 2.68 0.19	7 0.16 0.02	7 0.67 0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Organ weight of male rats (End of administration period)

	Dose mg/kg		Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7
		Mean	532	3.04	1162
		S.D.	42	1.00	298
	100	No.	12	12	12
		Mean	526	3.22	1279
		S.D.	49	0.40	166
	300	No.	12	12	12
		Mean	541	3.47	1301
		S.D.	38	0.21	69
	1000	No.	7	7	7
		Mean	534	3.33	1297
		S.D.	26	0.18	96
Relative	0	No.	7	7	7
		Mean	0.57	220	60
		S.D.	0.19		
	100	No.	12	12	12
		Mean	0.62	247	44
		S.D.	0.11		
	300	No.	12	12	12
		Mean	0.64	241	20
		S.D.	0.05		
	1000	No.	7	7	7
		Mean	0.62	243	15
		S.D.	0.04		

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg		Body weight g	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	10	10	10	10	10
		Mean	309	1.97	16.8	17.2	1.03
		S.D.	21	0.16	3.8	3.7	0.07
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	317	1.93	18.9	16.3	1.04
		S.D.	18	0.04	1.3	1.7	0.13
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	327	1.99	19.4	18.8	1.04
		S.D.	36	0.07	1.7	3.3	0.09
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	328	1.98	19.3	18.6	1.09
		S.D.	16	0.08	1.8	3.0	0.07
Relative	0	No.	10	10	10	10	10
		Mean	0.64	5.4	5.6	57	0.33
		S.D.	0.06	1.2	1.0	18	0.02
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.61	6.0	5.1	70	0.33
		S.D.	0.03	0.4	0.3	25	0.02
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.61	6.0	5.8	64	0.32
		S.D.	0.06	0.4	1.2	11	0.01
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	0.61	5.9	5.7	80*	0.33
		S.D.	0.04	0.7	1.0	17D	0.02

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

D: Dunnett's test

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Organ weight of female rats (Main 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.	10	10	10	10	10
		Mean	9.97	0.62	2.05	76	693
		S.D.	0.80	0.09	0.13	12	52
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	10.32	0.69	2.13	81	710
		S.D.	0.90	0.02	0.32	15	116
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	10.84	0.74*	2.19	85	714
		S.D.	0.87	0.05D	0.20	9	94
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	10.92*	0.76**	2.25	88	779
		S.D.	0.83D	0.08D	0.16	9	142
Relative	0	No.	10	10	10	10	10
		Mean	3.23	0.20	0.66	35.9	225
		S.D.	0.15	0.02	0.04	6.3	20
	100	No.	5	5	5	5	5
		Mean	3.25	0.22	0.67	39.3	224
		S.D.	0.23	0.01	0.08	8.7	30
	300	No.	5	5	5	5	5
		Mean	3.32	0.22	0.67	37.7	219
		S.D.	0.15	0.02	0.04	4.0	25
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	3.33	0.23**	0.69	36.1	237
		S.D.	0.19	0.02D	0.05	3.8	41

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

D: Dunnett's test

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	2.03	17.1	305	0.91
		S.D.	17	0.08	3.5	135	0.04
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	285	1.97	17.2	263	0.91
		S.D.	20	0.09	2.3	39	0.05
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.70	5.9	5.8	104	0.31
		S.D.	0.05	1.4	1.1	42	0.01
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	6.0	6.5	92	0.32
		S.D.	0.06	0.7	1.7	13	0.01

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Dose mg/kg		Liver		Spleen		Kidney (R+L)		Adrenal (R+L)		Ovary (R+L)		Uterus	
		g(g/100g BW)		g(g/100g BW)		g(g/100g BW)		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	5		5		5		5		5		5
		Mean	7.87		0.57		1.82		71		89.4		607
		S.D.	0.53		0.06		0.15		9		12.5		111
	1000	No.	5		5		5		5		5		5
		Mean	7.62		0.55		1.98		70		92.1		635
		S.D.	0.86		0.07		0.13		5		11.7		171
Relative	0	No.	5		5		5		5		5		5
		Mean	2.53		0.20		0.63		25		30.9		208
		S.D.	0.14		0.02		0.05		4		5.0		31
	1000	No.	5		5		5		5		5		5
		Mean	2.67		0.19		0.70*		25		32.3		222
		S.D.	0.18		0.03		0.03T		3		3.2		52

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

T: Student's t-test

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	548	2.11	13.3	21.5	234
		S.D.	42	0.05	1.4	4.6	51
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	546	2.11	13.3	23.7	231
		S.D.	35	0.08	0.3	2.4	40
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.39	2.4	3.9	43	0.28
		S.D.	0.03	0.2	0.8	8	0.03
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.39	2.4	4.4	43	0.29
		S.D.	0.01	0.1	0.6	10	0.01

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	14.83	0.83	3.38	3.40	1323
		S.D.	2.25	0.04	0.31	0.34	35
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	13.64	0.79	3.67	3.45	1355
		S.D.	1.03	0.08	0.25	0.36	94
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.70	0.15	0.62	0.62	243
		S.D.	0.21	0.01	0.06	0.07	23
	1000	No.	5	5	5	5	5
		Mean	2.50	0.15	0.67	0.63	249
		S.D.	0.07	0.02	0.04	0.08	27

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Organ weight of female rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	No.	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	5
		Mean	284	1.94	17.2	14.2	268	0.92
		S.D.	30	0.08	2.6	0.9	60	0.08
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	303	1.98	18.2	16.6*	339	0.92
		S.D.	16	0.05	1.6	1.5T	22	0.05
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	6.1	5.0	93	0.32	
		S.D.	0.06	1.1	0.4	12		0.02
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.65	6.0	5.5	112*	0.30	
		S.D.	0.04	0.5	0.7	9T		0.03

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

T: Student's t-test

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Organ weight of female rats (End of recovery period)

Dose mg/kg		Liver		Spleen		Kidney (R+L)		Adrenal (R+L)		Ovary (R+L)		Uterus	
		g(g/100g BW)		g(g/100g BW)		g(g/100g BW)		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	5	5		5		5		5		5	
		Mean	7.69	0.56		1.80		70		89.6		578	
		S.D.	1.07	0.11		0.10		16		15.1		76	
	1000	No.	5	5		5		5		5		5	
		Mean	7.96	0.64		1.95*		79		95.3		571	
		S.D.	0.86	0.12		0.10T		12		7.6		139	
Relative	0	No.	5	5		5		5		5		5	
		Mean	2.70	0.19		0.64		25		31.8		203	
		S.D.	0.26	0.02		0.06		6		6.4		18	
	1000	No.	5	5		5		5		5		5	
		Mean	2.63	0.21		0.64		26		31.6		190	
		S.D.	0.16	0.03		0.04		3		3.1		50	

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

T: Student's t-test

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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 Small		1	0	0	0
Kidney Cyst		1	0	0	0
Testis Small		1	1	0	0

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 1000 5
All tissues Not remarkable		5	5

F : Female

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 100 11	F 300 12	F 1000 12
Cerebrum					
Cyst		1	0	0	0
Liver					
Focus,dark red		0	0	1	0
Area,white		0	0	1	0
Mammary gland,inguinal					
Poor development		0	0	1	0
Stomach					
Focus,dark red,glandular stomach		5	2	0	2

F : Female

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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		0	0	1	0

M : Male, F : Female

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Gross pathological findings (Undelivered until gestation day 25)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 100 1
All tissues Not remarkable		2	1

F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
Adrenal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow, sternal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebrum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebellum(pons)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Epididymis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell debris,luminal mild		1	0	0	0
Decrease sperm,ductal mild		1	0	0	0
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Atrophy,retinal mild		1	0	0	0
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	6
Myocarditis,focal minimal		0	0	0	1
Intestine,duodenum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,jejunum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,cecum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		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 in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose(mg/kg):	0	100	300	1000
	Findings	Number:	7	12	12
Intestine, rectum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Kidney					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	5
Cyst		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Regeneration,tubular		1	0	0	2
minimal		0	0	0	2
mild		1	0	0	0
Urinary cast		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Liver					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		2	0	0	4
Microgranuloma		5	0	0	3
minimal		5	0	0	3
Lung(bronchus)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	6
Appearance,alveolar macrophage		0	0	0	1
minimal		0	0	0	0
Cell infiltration,focal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Lymph node,mesenteric					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Lymph node,submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Mammary gland,inguinal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Parathyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Pituitary					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Prostate					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		5	7	8	3
Cell infiltration,inflammatory		2	5	4	4
minimal		2	4	3	2
mild		0	1	1	2
Sciatic nerve					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
Seminal vesicle					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Spinal cord, thoracic					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Spleen					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	3	0	0	0	4
Hematopoiesis, extramedullary	4	0	0	0	3
minimal	4	0	0	0	3
Stomach					
Number examined	7	12	12	12	7
Not remarkable	7	12	9	0	0
Hyperplasia, squamous, limiting ridge	0	0	3	7	
minimal	0	0	2	3	
mild	0	0	1	4	
Testis					
Number examined	7	1	0	0	7
Not remarkable	5	0	0	0	7
Atrophy, seminiferous tubular	2	1	0	0	0
minimal	1	1	0	0	0
severe	1	0	0	0	0
Thyroid					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Thymus					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Trachea					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7
Urinary bladder					
Number examined	7	0	0	0	7
Not remarkable	7	0	0	0	7

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (D42))

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

F : Female

Table 11-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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			
Lymph node,mesenteric			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Lymph node,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Mammary gland,inguinal			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Ovary			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Parathyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Pituitary			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Sciatic nerve			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Spinal cord,thoracic			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Spleen			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Hematopoiesis,extramedullary		0	1
minimal		0	1
Stomach			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Hyperplasia,squamous,limiting ridge		0	5
minimal		0	5
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable			
Trachea			
Number examined		5	5
Not remarkable			

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (D42))

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

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 100 11	F 300 12	F 1000 12
Adrenal					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		6	0	0	5
Hypertrophy,cortical cell		4	0	0	7
minimal		3	0	0	7
mild		1	0	0	0
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Cerebrum					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		9	0	0	12
Hypoplasia,focal		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Cerebellum(pons)					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Eye					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Dysplasia,retinal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Heart					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,duodenum					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,jejunum					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,cecum					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,colon					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Intestine,rectum					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium-2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex:	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg):	0	100	300	1000
	Number:	10	11	12	12
Kidney					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	10
Regeneration,tubular		0	0	0	2
minimal		0	0	0	2
Liver					
Number examined		10	0	1	12
Not remarkable		10	0	0	10
Cyst		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Necrosis,focal		0	0	0	2
minimal		0	0	0	2
Necrosis,hepatocytic,central		0	0	1	0
mild		0	0	1	0
Lung(bronchus)					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		9	0	0	12
Appearance,alveolar macrophage		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Lymph node,mesenteric					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Lymph node,submandibular					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Mammary gland,inguinal					
Number examined		10	0	1	12
Not remarkable		10	0	1	12
Ovary					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Parathyroid					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Pituitary					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Sciatic nerve					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Spinal cord,thoracic					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Spleen					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		3	0	0	3
Hematopoiesis,extramedullary		7	0	0	9
minimal		5	0	0	4
mild		2	0	0	5

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 100 11	F 300 12	F 1000 12
Stomach					
Number examined		10	11	12	12
Not remarkable		5	9	12	6
Erosion,glandular stomach		5	2	0	2
minimal		5	2	0	2
Hyperplasia,squamous,limiting ridge		0	0	0	6
minimal		0	0	0	6
Thyroid					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Thymus					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		8	0	0	11
Atrophy		1	0	0	1
minimal		1	0	0	0
Hyperplasia,epithelial,focal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Trachea					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Urinary bladder					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Uterus					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Vagina					
Number examined		10	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12

F : Female

Table 11-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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
Prostate					
Number examined		5	5	-	-
Not remarkable		3	2	-	-
Cell infiltration, inflammatory		2	3	-	-
minimal		0	3	-	-
mild		2	0	-	-
Stomach					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	2	4	5
Erosion,glandular stomach		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Hyperplasia,squamous,limiting ridge		0	3	0	0
minimal		0	3	0	0

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 11-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (Undelivered until gestation day 25)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 100 1
Adrenal			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Bone+Bone marrow,femoral			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Bone+Bone marrow,sternal			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Cerebrum			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Cerebellum(pons)			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Eye			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Heart			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,duodenum			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,jejunum			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,ileum(Peyer's patch)			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,cecum			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,colon			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Intestine,rectum			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Kidney			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Liver			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1

F : Female

Table 11-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (Undelivered until gestation day 25)

Organs	Sex:	F		F
Findings	Dose(mg/kg):	0	Number:	100
Lung(bronchus)				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Lymph node,mesenteric				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Lymph node,submandibular				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Mammary gland,inguinal				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Ovary				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Parathyroid				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Pituitary				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Sciatic nerve				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Spinal cord,thoracic				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Spleen				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Stomach				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Thyroid				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Thymus				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Trachea				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1
Urinary bladder				
Number examined		2		1
Not remarkable		2		1

F : Female

Table 11-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Histopathological findings (Undelivered until gestation day 25)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 100 1
Uterus			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1
Vagina			
Number examined		2	1
Not remarkable		2	1

F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean+S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5 4.2±0.4
100	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5 4.3±0.4
300	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5 4.1±0.1
1000	12	0	0	0	11	1	3.1±0.3 4.0±0.1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			No. of females	Female			Fertility index (%) c)
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)		
0	12	2.3±1.5	12/12(100.0)	10/12(83.3)	12	2.3±1.5	12/12(100.0)	10/12(83.3)	
100	12	3.6±2.0	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	3.6±2.0	12/12(100.0)	11/12(91.7)	
300	12	2.2±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.2±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)	
1000	12	1.6±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	1.6±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	10	100.0	21.8 0.4	157	155	98.6 2.9	1	146	94.3 7.1
	Mean					15.7	15.5		(0.7)	14.6	
	S.D.					1.3	1.5		(2.2)	1.7	
100	Total	11	11	100.0	22.0 0.0	188	183	97.3 4.0	2	167	91.3 6.6
	Mean					17.1	16.6		(1.2)	15.2	
	S.D.					2.0	2.2		(2.6)	2.3	
300	Total	12	12	100.0	22.0 0.4	199	193	97.1 3.8	2	179	92.6 6.4
	Mean					16.6	16.1		(1.0)	14.9	
	S.D.					1.6	1.4		(2.4)	1.8	
1000	Total	12	12	100.0	21.8 0.4	194	189	97.3 4.4	2	177	93.6 5.0
	Mean					16.2	15.8		(1.0)	14.8	
	S.D.					1.6	1.9		(2.4)	2.0	

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-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	Total	76	70	75	69	0.51	0 (0.0)
		Mean	7.6	7.0	7.5	6.9	0.51	(0.0)
		S.D.	3.0	1.9	2.8	2.1	0.17	(0.0)
100	11	Total	89	78	88	75	0.53	0 (0.0)
		Mean	8.1	7.1	8.0	6.8	0.54	(0.0)
		S.D.	2.5	1.7	2.4	1.7	0.11	(0.0)
300	12	Total	95	84	87	73	0.53	0 (0.0)
		Mean	7.9	7.0	7.3	6.1	0.55	(0.0)
		S.D.	2.4	2.1	3.0	2.4	0.13	(0.0)
1000	12	Total	99	78	95	75	0.56	0 (0.0)
		Mean	8.3	6.5	7.9	6.3	0.56	(0.0)
		S.D.	2.1	1.5	1.7	1.7	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-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

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	10	146	144
	Mean		14.6	14.4
	S.D.		1.7	1.6
100	Total	11	167	163
	Mean		15.2	14.8
	S.D.		2.3	2.4
300	Total	12	179	160
	Mean		14.9	13.3
	S.D.		1.8	3.8
1000	Total	12	177	170
	Mean		14.8	14.2
	S.D.		2.0	1.7

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

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.6	9.7	3.1	6.0	8.9
	S.D.	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
100	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.6	9.4	2.8	6.2	8.9
	S.D.	0.5	1.0	0.6	0.3	1.1
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.4	9.5	3.1	6.1	8.8
	S.D.	0.3	1.3	1.3	0.3	1.6
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.8	10.2	3.4	6.4	9.5
	S.D.	0.4	0.9	0.7	0.4	0.9

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 18

A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally
with Sodium=2-hydroxypropanoate

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined	75	88	87	95	
No. of pups with abnormal findings	0	0	0	0	
Female					
No. of pups examined	69	75	73	75	
No. of pups with abnormal findings	0	1	0	0	
Lung					
Focus, dark red	0	1	0	0	