



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

原本

最終報告書

ラウリルリン酸ナトリウム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

R-894

2005年12月7日

株式会社ボゾリサーチセンター

東京本部 〒151-0065 東京都渋谷区大山町36-7
本社・東京研究所 〒156-0042 東京都世田谷区羽根木1-3-11
御殿場研究所 〒412-0039 静岡県御殿場市かまど1284
函南研究所 〒419-0101 静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125

目 次

	頁
目 次	1
要 約	10
緒 言	11
試験材料及び方法	12
1. 被験物質	12
2. 被験液の調製	13
1) 被験液の調製及び保存方法	13
2) 被験液の安定性	13
3) 被験液の濃度・均一性確認	13
3. 試験動物	14
4. 飼育条件	15
5. 動物の識別	15
6. 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由	15
7. 投与方法	16
8. 投与量及び群構成	16
9. 投与量の設定根拠	16
10. 観察及び検査の方法	16
1) 一般状態の観察	17
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	17
3) 体重測定	18
4) 摂餌量測定	18

	頁
5) 膀胱スメア検査	18
6) 交配方法	19
7) 分娩及び授乳観察	19
8) 尿検査（摂水量測定を含む）	20
9) 血液学検査	21
10) 血液化学検査	22
11) 病理学検査	23
11. 統計解析	24
 試験結果	 26
1. 一般状態	26
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	26
3. 体重	27
4. 摂餌量	27
5. 尿検査（摂水量測定を含む）	27
6. 血液学検査	27
7. 血液化学検査	28
8. 器官重量	28
9. 剖検所見	28
10. 病理組織学検査	29
11. 性周期	30
12. 交配成績	30
13. 分娩成績及び分娩・授乳状態	30
14. 出生児の観察	31
15. 出生児の生存率	31
16. 出生児の体重	31
17. 出生児の授乳 4 日剖検所見	31
 考 察	 32

頁

文 献 34

図

Fig. 1~6 自発運動量の測定

Fig. 7~10 体重

Fig. 11~14 摂餌量

表

Table 1·1~1·8	一般状態
Table 2·1~2·29	ホームケージ内観察
Table 2·30~2·58	手に持つての観察
Table 2·59~2·87	オープンフィールド内観察
Table 2·88~2·93	機能検査
Table 2·94~2·99	握力測定
Table 2·100~2·105	自発運動量の測定
Table 3·1~3·8	体重
Table 4·1~4·8	摂餌量
Table 5·1~5·8	尿検査（含、摂水量）
Table 6·1~6·8	血液学検査
Table 7·1~7·8	血液化学検査
Table 8·1~8·8	器官重量
Table 9·1、9·2	剖検所見

Table 10·1、10·2	病理組織学検査
Table 11	性周期
Table 12	交配成績
Table 13	分娩成績
Table 14	出生児の観察
Table 15	出生児の生存率
Table 16	出生児の体重
Table 17	出生児の授乳 4 日剖検所見

要 約

ラウリルリン酸ナトリウムの 0 (対照群)、250、500、及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日 (42 日間投与) まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~45 日間投与) 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 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1. 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査 (摂水量を含む)、血液学検査及び血液化学検査に被験物質投与による影響は認められなかった。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、肉眼的に 250 mg/kg 以上の投与群で前胃の陥凹巣、500 mg/kg 以上の投与群で前胃粘膜の粗造あるいは前胃の白色巣がみられ、組織学的に 250 mg/kg 以上の投与群で前胃の糜爛・潰瘍、前胃粘膜の肥厚及び粘膜下織の水腫が観察された。

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。また、母動物の妊娠期間、出産率、黄体数、着床痕数、着床率、分娩及び哺育行動、死産児率、出産生児数、出生率、性比、出生児の出生時観察及び生後 4 日剖検所見、体重及び生存性には被験物質投与の影響は認められなかった。

これらの結果から、ラウリルリン酸ナトリウムの反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 250 mg/kg/day 未満、生殖発生毒性に対する無影響量は雌雄親動物及び児動物とともに 1000 mg/kg/day と判断した。

そこで、反復投与毒性の無影響量を求めるため、同系統の雌雄ラットに 62.5 及び 125 mg/kg を 45 日間投与する追加試験を行った結果、125 mg/kg 投与群の雌で前胃粘膜下織の水腫が観察された¹⁾。本試験及び追加試験の結果から、ラウリルリン酸ナトリウムの反復投与毒性に対する無影響量は雄で 125 mg/kg/day、雌で 62.5 mg/kg/day と判断した。

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、ラウリルリン酸ナトリウム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。

試験材料及び方法

1. 被験物質

ラウリルリン酸ナトリウムは厚生労働省医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室から以下の情報とともに供給された（添付資料 1）。

製造者：

名称：ラウリルリン酸ナトリウム

Sodium lauryl phosphate (一般名)

Phosphoric acid,dodecyl ester,sodium salt (IUPAC 命名法)

CAS 番号：50957-96-5

ロット番号：

構造式又は示性式

： C₁₂H₂₆NaO₄P

分子量：288.30

性状(25°C)：白色粉末でわずかに特異なにおいがある。

酸価：110～150（実測値：131.7）

（第2法、2g、ただし、溶媒はエタノール、ベンゼン、水の5:5:1
容量混液使用）

乾燥減量：2.5%以下（実測値：0.7）

（1g、105°C、1時間）

重金属：20ppm以下

ヒ素：2ppm以下

安定性：動物試験終了後の残量を被験物質製造者に返却し分析した結果、投与期間中の被験物質に問題がないことが確認された（添付資料2）。

保存方法：室温（実測値：15～28°C）・密封

保存場所：御殿場研究所 被験物質保存室及び第1研究棟2階被験物質調製室

残量の処置：被験物質5gを保存試料として御殿場研究所 被験物質保存室に保存し、動物試験終了後の残量は全て被験物質製造者に返却した。

2. 被験液の調製

1) 被験液の調製及び保存方法

各濃度ごとに必要量の被験物質を秤量し、メノウ乳鉢内でオリブ油（丸石製薬株式会社、ロット番号：4604、4720）で懸濁して所定濃度（50、100 及び 200 mg/mL 濃度）とした。調製は 7 日間に 1 回以上の頻度で行い、使用時まで遮光容器（褐色ガラス瓶）に入れて冷暗所（冷蔵庫内、実測値：3～5°C）で保存した。

2) 被験液の安定性

本被験物質の 50 及び 200 mg/mL 懸濁液（媒体：オリブ油）は、遮光容器で冷暗所（冷蔵庫内）7 日間保存後室温 24 時間は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（添付資料 3、試験番号：A-1584）。

3) 被験液の濃度・均一性確認

投与第 1 週と最終週の投与に用いる各濃度液について株式会社ボゾリサーチセンターで HPLC 法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する被験物質の割合は 96.5 ～ 105.0%、C.V. 値は 1.0 ～ 5.3% であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値 ± 10%、C.V.：10% 以下）であった（添付資料 4、5）。

[分析方法]

測定試料（投与液）1mL を 60 vol%THF 溶液で 10mL とし、遠心（2000 rpm、1000 × g、20°C、5 分間）した後、下層の 1mL を HPLC 移動相で 5mL とした。この試料をマイレクス-HV フィルターでろ過した後、HPLC システムを用いて測定した。なお、測定試料の調製は投与液の上、中及び下層について n=1 で行った。

[HPLC システム]

送液ユニット	LC-10AT	(株式会社島津製作所)
オンラインデガッサ	DGU-14A	(株式会社島津製作所)
オートインジェクタ	SIL-10AXL	(株式会社島津製作所)
カラムオーブン	CTO-10A	(株式会社島津製作所)
検出器	RID-10A	(株式会社島津製作所)
システムコントローラ	SCL-10A	(株式会社島津製作所)
データ処理装置	ミレニアム 32 クロマトグラフィーマネジャー (日本ウォーターズ株式会社)	

[HPLC 条件]

カラム : CAPCELL PAK C18 UG120
 (4.6 mmI.D.×250 mm、5 μm、株式会社資生堂)

カラム温度 : 50°C (カラム恒温槽設定温度)

移動相 : 0.25 mol/L 過塩素酸ナトリウム溶液 (メタノール／精製水
 (85/15、v/v) 、pH 2.5)

流速 : 1.0 mL/min

検出 : RI

試料注入量 : 10 μL

試料温度 : 室温

注入順序 : 検量線用標準試料溶液を注入後、測定実測試料を注入した。

注入回数 : 検量線用標準試料溶液、測定実測試料とともに 1 回

[測定値の算出]

検量線用標準試料溶液及び測定実測試料を HPLC へ注入し、ミレニアム³²クロマトグラフィーマネジャーを用いて求めた検量線用標準試料溶液のラウリルリン酸ナトリウムのピーク面積 (Y) と調製濃度 (X) との関係から最小二乗法により直線回帰式 ($Y=aX+b$) を求めた。この直線回帰式に測定実測試料のラウリルリン酸ナトリウムのピーク面積を当てはめ、測定実測試料中のラウリルリン酸ナトリウム濃度を算出し、希釈率を乗じて測定試料中ラウリルリン酸ナトリウム濃度を算出した。

3. 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD(SD)IGS、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] 雌雄各 70 匹を 8 週齢で購入 (入荷匹数: 雌雄各 73 匹) し、14 日間の検疫・馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察、体重測定及び性周期検査 (検疫期間終了後の 9 日間) を基に、雄は一般状態、雌は一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な 58 匹を選択し、10 週齢で投与に使用した。投与開始時の体重範囲は雄で 338~395g、雌は 219~256g であった。

なお、群分けは群分け当日 (投与開始の前日) の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割り付けた。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。群分けから除外された動物のうち、雌は無処置動物

として 10 匹を継続飼育した。残りの雌雄（雄：15 匹、雌：5 匹）はエーテル深麻酔下で安楽死させた。なお、継続飼育した無処置雌動物 10 匹は交配成績に被験物質投与の影響が認められなかつたため交配期間終了後、エーテル深麻酔下で安楽死させた。

4. 飼育条件

動物は、温度 21~26°C、相対湿度 37~77 %、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：303 号室）でプラスチック製ケージ（W 250 × D 350 × H 200mm：日本ケージ株式会社）で個別に、交配期間中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 5 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）で個別に収容した。飼料は NMF 固形（非滅菌：オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：040713、040806、040913）をステンレス製給餌器を用いて自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：給水瓶使用）を自由に摂取させた。

飼料中の混入物質等については使用したロットについて、財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を入手し、床敷については、財団法人日本食品分析センターで定期的（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財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（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。

5. 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、飼育ケージに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（主群の雄及び回復群の雌雄）、交尾成立日及び分娩日（主群の雌）を明記した。

6. 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、主群の雄及び回復群の雌雄で交配前 14 日間、交配期間 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の 42 日間、主群の雌で交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日までの 42~45 日間とした。

回復期間は回復群の雌雄で、投与終了後 14 日間とし、その間休薬した。

7. 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、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08：20～14：24、ただし、動物番号 2105、4101、4103、4107、4109 及び 4110 は投与時間中に分娩が終了しなかったため、分娩終了後の 17：02～17：14 に投与した）。対照群には媒体（オリブ油）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

8. 投与量及び群構成

投与量は 250、500 及び 1000 mg/kg とし、これに対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は主群の各群で雌雄各 12 匹、回復群は対照群及び高用量群で雌雄各 5 匹とした。群構成表を表 1. に示した。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	性	主群		回復群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	雄	12	1001～1012	5	1013～1017
			雌	12	1101～1112	5	1113～1117
低用量群	250	50	雄	12	2001～2012	—	—
			雌	12	2101～2112	—	—
中用量群	500	100	雄	12	3001～3012	—	—
			雌	12	3101～3112	—	—
高用量群	1000	200	雄	12	4001～4012	5	4013～4017
			雌	12	4101～4112	5	4113～4117

9. 投与量の設定根拠

先に実施した「ラウリルリン酸ナトリウムのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）」（投与量：125、250、500 及び 1000 mg/kg、株式会社ボゾリサーチセンター 試験番号：C-R016）では、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 で投与限界量とされている 1000 mg/kg においても被験物質投与の影響は認められなかった²⁾。したがって、1000 mg/kg を高用量とし、以下公比 2 で除して 500 及び 250 mg/kg の 3 用量を設定した。

10. 観察及び検査の方法

試験日の起算は下記の通りとした。

投与開始日	: 投与第 1 日
交尾成立日	: 妊娠 0 日

交尾までに要した日数	: 交配開始日を 0 日として起算
分娩終了日	: 授乳 0 日
回復開始日（投与期間終了の翌日）	: 回復第 1 日

1) 一般状態の観察

全個体について、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与 2 時間後）、回復期間中は毎日 1 回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

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、投与開始前に 1 回、全個体について行った。また、主群の雄は投与期間中毎週 1 回、雌は交配前投与期間中及び交配期間中は毎週 1 回、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（妊娠 1、7、14 及び 20 日、授乳 4 日）にそれぞれ行った。回復群は投与期間中及び回復期間中毎週 1 回行った。機能検査、握力及び自発運動量の測定は、主群の雄は投与終了週（投与 39 日）に、主群の雌は授乳 4 日（投与 42~45 日）の F1 児剖検後に、回復群の雌雄は投与終了週（投与 39 日）及び回復終了週（回復 11 日）に 1 群当たり 5 匹について行った。上記の観察、検査及び測定は、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、動物をランダムに配置した状態で行った。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査はスコア化した評点法を用いた。

(1) 詳細な一般状態の観察

- ・ ホームケージ内観察

姿勢、痙攣、異常行動

- ・ 手を持っての観察

ホームケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、被毛・皮膚の状態（被毛の汚れ、粗毛、外傷、皮膚の色など）、眼球（眼球突出、眼瞼の開き具合）、眼・鼻の分泌物、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、呼吸）

- ・ オープンフィールド内観察

覚醒状態、歩行、姿勢、振戦、痙攣、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）、常同行動（身繕い、旋回など）、異常行動（自咬、後方突進など）

(2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

(3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-9502A（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。測定は 1 時間とし、10 分間隔及び 0~60 分の集計を行った。

3) 体重測定

主群の雄は投与第 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 及び剖検日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え回復第 1、4、8、11、14 及び剖検日に、主群の雌は投与第 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は投与第 18、22 及び 25 日にも測定）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 0 及び 4 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 日の体重測定を除き 08：06~10：45 の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を測定した。

4) 摂餌量測定

全個体について、主群の雄は投与第 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え回復第 1、4、8、11 及び 14 日に、主群の雌は投与第 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 日に前日の給餌量から残餌量を測定し、1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08：26~11：25 の間に行った。

5) 膀胱スメア検査

主群の雌の全個体について、投与開始日から交尾が認められるまで毎日膀胱スメアを採取し、検鏡した。交配前投与期間中は膀胱スメア像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。交配期間中は膀胱スメア内の精子の有無を調べた。

6) 交配方法

交配前投与期間終了後、主群の同一投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、腔栓形成あるいは腔スメア中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交尾までに要した日数は交配開始日を 0 日と起算した。なお、各群の交尾率、受胎率及び授精率を次式により算出した。

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

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

$$\text{授精率(\%)} = (\text{妊娠した雌の数} / \text{交尾した雄の数}) \times 100$$

7) 分娩及び授乳観察

(1) 母動物の観察

交尾確認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。分娩終了の確認は妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前中まで 1 日 2 回（午前、午後）を行い、妊娠期間を 0.5 日単位で算出した。分娩が午後 5 時に終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。妊娠期間及び出産率は次式により算出した。

$$\text{妊娠期間 (日)} = \text{授乳 0 日} - \text{妊娠 0 日}$$

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

分娩が終了した母動物は出生児の児なめ、胎盤及び羊膜の処理の有無を観察し、分娩終了日を授乳 0 日とし、授乳 4 日まで出生児を授乳させ、児集め、営巣及び授乳を指標として授乳状態を観察した。なお、500 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：3108）は、交尾が確認されなかつたため交配期間終了日を妊娠 0 日とし、妊娠 25 日の午前中まで分娩の確認を行った。しかし、分娩しなかつたためエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後剖検を行い、妊娠の有無を確認した。その結果、着床が認められないことから、不妊と判断し、妊娠期間中のデータは統計処理から除外した。

分娩した母動物は授乳 4 日から一夜（約 16~20 時間）絶食させた授乳 5 日に、各群 5 匹は血液学検査及び血液化学検査のための採血後に、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、黄体数及び着床痕数を数え、着床率を次式により算出した。

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

(2) 出生児の観察

出生日に生存児数、死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に授乳させた。外表異常児はリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に固定し、保存した。また、次式により死産率、出生率、外表異常率及び性比を算出した。

$$\text{死産率(%)} = (\text{死産児数} / \text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{出生率(%)} = (\text{出生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$$

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

$$\text{性比} = \text{雄数} / (\text{雄数} + \text{雌数})$$

出生児は生死の観察を授乳 4 日まで毎日 1 回行い、生存率を次式により算出した。

なお、死亡児は廃棄した。

$$\text{出生児生存率(%)} = (\text{授乳 4 日生存児数} / \text{授乳 0 日出生児数}) \times 100$$

授乳 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で放血致死させて剖検を行い、頭部・胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に体重を測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

8) 尿検査（摂水量測定を含む）

投与最終週（投与 36～37 日）及び回復終了週（回復 8～9 日）に雄の全個体について、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。検査項目は以下の通りである。なお、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い、尿量は 4 時間の尿量及び 20 時間の尿量を合計して算出した。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。

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	オーションステイックス・7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーションステイックス・7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーションステイックス・7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4時間量）	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	冰点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
尿量（20時間量）	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24時間量）	重量測定
使用測定機器	

a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)

b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030 (アークレイ株式会社)

9) 血液学検査

最終投与翌日及び回復期間終了日に、前日から一夜（約16～20時間）絶食させた各群雌雄各5匹について、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：システムックス株式会社）に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量については、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）に採取した血液を遠心分離（3,000 rpm、約1,600×g、10分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測定方法	単位
赤血球数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量	シアノメトヘモグロビン法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値	赤血球数及び平均赤血球容積から算出	%
平均赤血球容積	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量	赤血球数及びヘモグロビン量から算出	pg
平均赤血球血色素濃度	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出	%
網赤血球率	Brecher 法	%
血小板数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ² /μL

白血球百分率	May-Giemsa 染色による鏡検法	%
プロトロンビン時間	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボプラスチン時間	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
c) : コールター全自動 8 項目血球アナライザー T890 (ベックマン・コールター株式会社)		
d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		

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を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセッピ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（3000 rpm、約 1,600×g、10 分間）して得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、AST、ALT、LDH 及び γ -GTP については、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（3,000 rpm、約 1,600×g、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

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	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース	グルコースデヒドログナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン	Creatininase-creatinase-sarcosine-oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL

総たん白質	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	たん白質とアルブミンから算出	
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 (株式会社東芝)

11) 病理学検査

(1) 剖検及び器官重量測定

全ての動物について、最終投与翌日及び回復期間終了日に、血液・血液化学検査のために採血した動物（各群雌雄各 5 匹）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た後に、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、雌動物（母動物）は授乳 5 日に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、血液学検査及び血液化学検査の採血を行った各群雌雄各 5 匹について、以下に示す器官（精巢及び精巢上体は全例）の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100g 当たりの相対重量を算出した。なお、*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、甲状腺*（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、精巢*、精巢上体*

(2) 病理組織学検査

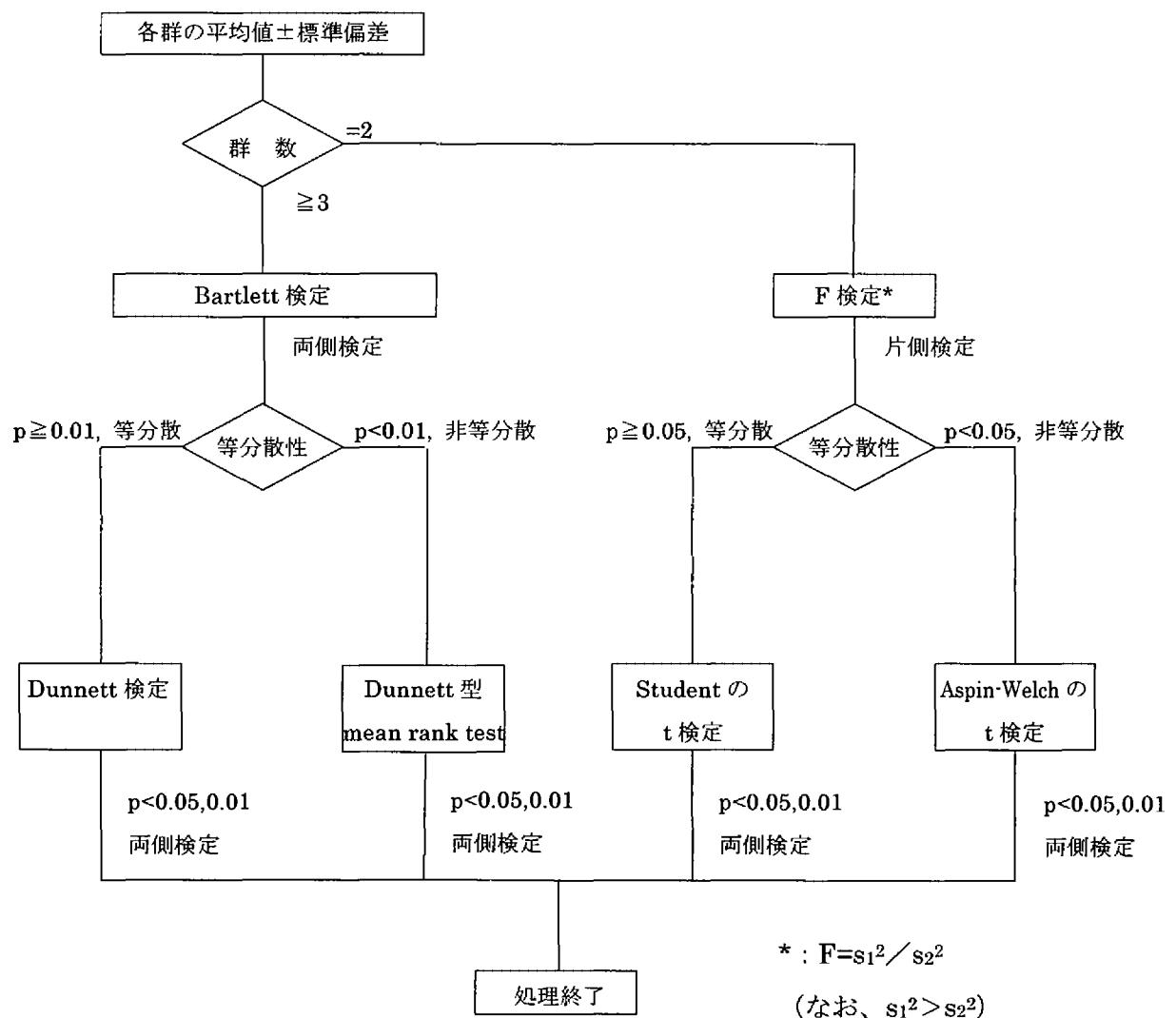
全動物について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝 10vol% ホルマリン液で固定、保存した（ただし、精巢及び精巢上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10vol% ホルマリン液で保存した）。次いで、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋した後、切片としてヘマトキシリソ・エオジン (H・E) 染色を行い、このうち対照群及び高用量群の血液・血液化学検査に供した雌雄各 5 匹について鏡検した（両側性の器官については両側を摘出し、片側を鏡検）。その結果、胃に被験物質投与の影響が認められたため、低及び中用量群についても雌雄各 5 匹を鏡検し、正常及び異常所見の

代表例を写真撮影した。

大脳、小脳、下垂体、脊髄(胸部)、坐骨神経、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、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、精嚢、胸骨（骨髓を含む）、大腿骨（骨髓を含む）、個体識別部（耳介）

11. 統計解析

- 1) 体重、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、出生児数、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、血液化学検査及び器官重量は Bartlett 検定により等分散性を検定し（有意水準 0.01、両側）、等分散の場合は Dunnett 検定、非等分散の場合は Dunnett 型検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。なお、出生児体重（雌雄別）については、母動物ごとの平均値を求めた後、Bartlett 検定により等分散性を検定し（有意水準 0.01、両側）、等分散の場合は Dunnett 検定、非等分散の場合は Dunnett 型検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。
- 2) 着床率、死産児率、出生率、外表異常率、出生児生存率は母動物ごとに率を求めた後、Bartlett 検定により等分散性を検定し（有意水準 0.01、両側）、等分散の場合は Dunnett 検定、非等分散の場合は Dunnett 型検定を行った（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）。



- 3) 交尾率、授精率、受胎率、出産率、出生児の性比、聴覚反応、接近反応、接触反応、疼痛反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数、雄生存児数、雌生存児数、正常反射のみられた動物数の合計を求め、イエーツの連続修正による χ^2 検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）。ただし、期待度数が5以下のセルがみられる場合にはFisherの直接確率計算法により検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）。

試験結果

1. 一般状態 (Table 1-1~1-8、Appendix 1~24)

主群では、500 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号 3112）で眼球混濁（片側性）が妊娠 5 日以降みられたが、用量との関連がなく、出現状況から偶発的変化と考えられた。

回復群では、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号 4017）で自発運動量の減少が投与 37 日以降回復 7 日まで、喘鳴が投与 37 日以降回復期間終了までみられた。

その他の主群及び回復群の動物には異常はみられなかった。

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. 1~6、Table 2-1 ~2-105、Appendix 25~324)

ホームケージ内観察、手に持つての観察及びオープンフィールド内観察については、投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回実施した。

1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-29、Appendix 25~108)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 手に持つての観察 (Table 2-30~2-58、Appendix 109~192)

主群及び回復群の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 2-59~2-87、Appendix 193~276)

主群の雄では 1000 mg/kg 投与群で投与 1 及び 2 週に排糞数の有意な高値が認められたが、ごく軽微な一時的変化であり、正常範囲内の変化と考えられた。

その他の検査項目では主群及び回復群の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 2-88~2-93、Appendix 277~292)

主群の雄は投与終了週（投与 6 週）、雌は授乳 4 日に、回復群の雌雄は投与終了週（投与 6 週）と回復終了週に実施した。

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。また、空中正向反射及び着地開脚幅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。

5) 握力測定 (Table 2-94~2-99、Appendix 293~308)

機能検査に引き続き、前肢及び後肢について実施した。

主群及び回復群のいずれの動物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。

6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~6、Table 2·100~2·105、Appendix 309~324)

握力測定に引き続き、測定開始 10 分ごとの値と 60 分間合計の値で集計した。

主群及び回復群のいずれの動物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。

3. 体重 (Fig. 7~10、Table 3·1~3·8、Appendix 325~348)

主群の雌雄体重ともに被験物質投与による有意差は認められなかった。

なお、250 及び 1000 mg/kg 投与群の雌で授乳期間中の体重増加量に有意な高値が認められたが、用量との関連はなかった。

回復群では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与期間中の体重増加量に低値、回復期間中の体重増加量に減少 (-21g) が認められた。本変化は 5 例中 1 例に継続した体重減少がみられたためである（動物番号 4017、一般状態の観察において自発運動量の減少及び喘鳴が観察された。症状発現前体重は 466g、回復 14 日体重は 261g であった）。他の雄 5 例中 4 例並びに同群の雌 5 例の体重は対照群と同等値を示し、有意差は認められなかった。

4. 摂餌量 (Fig. 11~14、Table 4·1~4·8、Appendix 349~372)

主群及び回復群の雌雄ともに摂餌量には被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、主群の 250 mg/kg 投与群の雌で授乳 2 及び 4 日に有意な高値が認められたが、用量との関連がなかった。

5. 尿検査（摂水量測定を含む） (Table 5·1~5·8、Appendix 373~390)

定性項目については、主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、いずれの検査項目においても対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

6. 血液学検査 (Table 6·1~6·8、Appendix 391~398)

1) 投与期間終了時検査

250 mg/kg 投与群の雌でフィビリノーゲン量の有意な高値、500 mg/kg 投与群の雌でリンパ球比率の有意な低値と分葉核好中球比率の有意な高値が認められたが、1000 mg/kg 投与群に同様な変化が認められないことから、生理的変動範囲内の変化と考えられた。

なお、雄動物で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。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雌で平均赤血球容積の有意な高値、血小板数の有意な低値、リンパ球比率の有意な高値及び分葉核好中球比率の有意な低値が認められたが、投与期間終了時にみられない変化であることから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

なお、雄動物で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. 血液化学検査 (Table 7-1~7-8, Appendix 399~406)

1) 投与期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で ALT の有意な高値が認められた。

その他、250 mg/kg 投与群の雄で無機リンの有意な低値が認められたが、用量との関連がないことから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雌で総たん白質の有意な高値が認められたが、投与期間終了時にみられない変化であることから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

8. 器官重量 (Table 8-1~8-8, Appendix 407~436)

絶対及び相対重量の双方において、用量に関連した同一方向の変化（増加又は減少）はみられなかった。なお、以下の器官に対照群との間に有意差がみられたが、用量との関連がない、又は投与終了時にみられないことから、変動範囲内の変化と考えられた。

1) 投与期間終了時検査

胸 腺 : 絶対及び相対重量の有意な低値が 500 mg/kg 投与群の雄にみられた。

精 巢 : 相対重量の有意な高値が 500 mg/kg 投与群の雄にみられた。

心 臟 : 絶対重量の有意な高値が 500 mg/kg 投与群の雌にみられた。

2) 回復期間終了時検査

甲 状 腺 : 絶対及び相対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌にみられた。

9. 剖検所見 (Table 9-1, 9-2, Appendix 437~552)

250 mg/kg 以上の投与群で胃に被験物質投与の影響がみられた。

1) 投与期間終了時検査

胃 : 前胃の陥凹巣が 250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 0、5 及び 7 例、雌でそれぞれ 1、1 及び 3 例に、前胃の白色巣が 500 mg/kg 投

与群の雄で 1 例に、前胃粘膜の粗造が 500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 5 及び 9 例、雌でそれぞれ 5 及び 6 例に、腺胃の陥凹巣が 500 mg/kg 投与群の雌で 1 例にみられた。

他に、以下の器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

- 胃 : 腺胃の暗赤色巣が対照群、250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 0、1、2 及び 1 例、雌でそれぞれ 4、2、1 及び 1 例にみられた。
- 腎臓 : 腎孟拡張が 250 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 2 及び 1 例にみられた。
- 眼球 : 角膜の混濁（片側性）が 500 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

- 胃 : 前胃粘膜の粗造が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号 4017）にみられた。なお、この動物では胃から結腸までガス貯留による拡張と精巣の軽度な小型化がみられた。

他に、以下の器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

- 肺 : 暗赤色巣が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

10. 病理組織学検査 (Table 10-1, 10-2, Appendix 437~552)

250 mg/kg 投与群以上で胃に被験物質投与の影響がみられた。

1) 投与期間終了時検査

- 胃 : 軽度又は中等度な前胃の糜爛・潰瘍が 250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 0、4 及び 4 例、雌でそれぞれ 1、1 及び 1 例、軽微から中等度な前胃粘膜の肥厚が 250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 1、4 及び 5 例、雌でそれぞれ 1、4 及び 3 例、軽微又は軽度な前胃の粘膜下織の水腫が 250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 1、5 及び 5 例、雌でそれぞれ 0、4 及び 3 例にみられた。これら前胃の変化はほとんどが限局性であった。

その他、以下の所見がみられたが、出現状態及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

- 精巣上体 : 軽微な間質性細胞浸潤が対照群の雄 1 例にみられた。

心臓：軽微な限局性の心筋炎が対照群の雄 4 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

腎臓：軽微な好塩基性尿細管が対照群の雄 3 例及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例にみられた。

肝臓：軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 3 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

肺（気管支を含む）

：軽微な動脈壁の鉱質沈着が対照群の雄 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に、軽微な泡沫細胞の集簇が対照群の雄 2 例と雌 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 3 例にみられた。

脾臓：軽微又は軽度な髓外造血が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 5 例みられた。

胃：のう胞封入が 500 mg/kg 投与群の雄 1 例、軽微又は軽度な腺胃の糜爛が対照群、250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 0、0、0 及び 1 例、雌でそれぞれ 3、1、1 及び 0 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

胃：中等度な前胃粘膜の肥厚が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

11. 性周期 (Table 11, Appendix 553~556)

性周期異常の動物はみられず、平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

12. 交配成績 (Table 12, Appendix 557~560)

500 mg/kg 投与群の 1 組が未交尾であった。他の組み合わせは交配開始後 4 日までに交尾が成立し、全例が妊娠した。したがって、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

13. 分娩成績及び分娩・授乳状態 (Table 13, Appendix 561~564)

分娩状態では、妊娠 21.5~23.0 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には被験物質投与による有意差は認められなかった。なお、250 mg/kg 投与群に黄体数及び出生児数の有意な高値が認められたが用量

との関連はなかった。

哺育状態では、いずれの母動物にも巣作り、児集め及び授乳行動に異常はみられなかった。

14. 出生児の観察 (Table 14、Appendix 565～568)

性比、出生時体重及び外表異常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。なお、外表観察において、曲尾が 500 mg/kg 投与群に 1 例みられたが、出現頻度及び外表異常の種類から自然発生によるものと考えられた。

15. 出生児の生存率 (Table 15、Appendix 569～572)

授乳期間中の死亡児は対照群で 4 例及び 1000 mg/kg 投与群で 2 例みられたのみであり、授乳 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。

16. 出生児の体重 (Table 16、Appendix 573～576)

出生時及び授乳 4 日の雌雄体重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。

17. 出生児の授乳 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 577～580)

胸腺の頸部残留が対照群、250、500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 1、1、0 及び 2 例、雌でそれぞれ 3、1、0 及び 3 例みられたが、発現状況に用量との関連はなかった。

考 察

ラウリルリン酸ナトリウムの 0 (対照群)、250、500、及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日 (42 日間投与) まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~45 日間投与) 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 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1. 反復投与毒性

詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（摂水量を含む）及び血液学検査に被験物質投与による影響は認められなかった。

一般状態では、回復群の 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で自発運動量の減少、喘鳴、体重減少がみられ、肉眼的に前胃粘膜の粗造及び胃から結腸までガス貯留による拡張、組織学的に胃粘膜の肥厚が観察された。このような動物は 1 例のみであり、投与 37 日の症状発現までは対照群と同様な体重増加がみられたが、症状発現後は継続して体重減少していることを考慮すると、投与過誤による上気道への影響と判断した。

血液化学検査では、投与期間終了時検査において、1000 mg/kg 投与群の雄で ALT の有意な高値が認められたが、生理学的な変動範囲内の変化であり、軽微な変化で病理組織学検査異常がないことから、被験物質による影響でないと判断した。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、肉眼的に 250 mg/kg 以上の投与群で前胃の陥凹巣、500 mg/kg 以上の投与群で前胃粘膜の粗造あるいは前胃の白色巣がみられ、組織学的に 250 mg/kg 以上の投与群で前胃の糜爛・潰瘍、前胃粘膜の肥厚及び粘膜下織の水腫が観察され、被験物質の刺激性が示唆された。

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。また、母動物の出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳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考えられた。

出生児では、出生時の観察及び授乳 4 日剖検所見、体重及び生存率には被験物質投与による

変化は認められないことから、1000 mg/kg 投与群においても発生へ及ぼす影響はないと考えられた。

これらの結果から、ラウリルリン酸ナトリウムの反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 250 mg/kg/day 未満、生殖発生毒性に対する無影響量は雌雄親動物及び児動物とともに 1000 mg/kg/day と判断した。

そこで、反復投与毒性の無影響量を求めるため、同系統の雌雄ラットに 62.5 及び 125 mg/kg を 45 日間投与する追加試験を行った結果、125 mg/kg 投与群の雌で前胃粘膜下織の水腫が観察された¹⁾。本試験及び追加試験の結果から、ラウリルリン酸ナトリウムの反復投与毒性に対する無影響量は雄で 125 mg/kg/day、雌で 62.5 mg/kg/day と判断した。

文 献

- 1) 石田茂：ラウリルリン酸ナトリウム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の追加試験（株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：R·914、2005年）
- 2) 石田茂：ラウリルリン酸ナトリウムのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：C·R016、2004年）

R-894

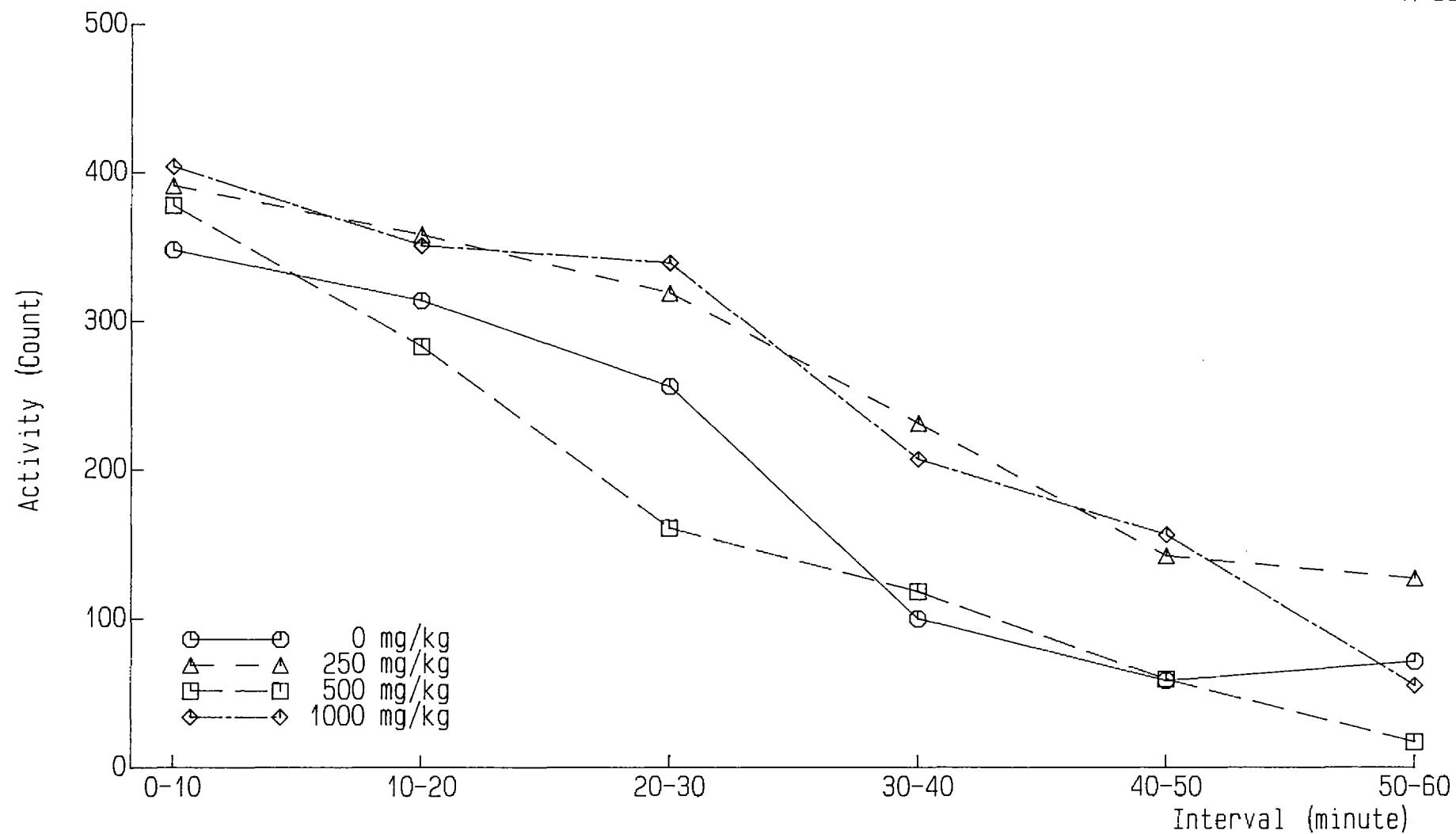


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of male rats (Main group, Week 6 of administration)

R-894

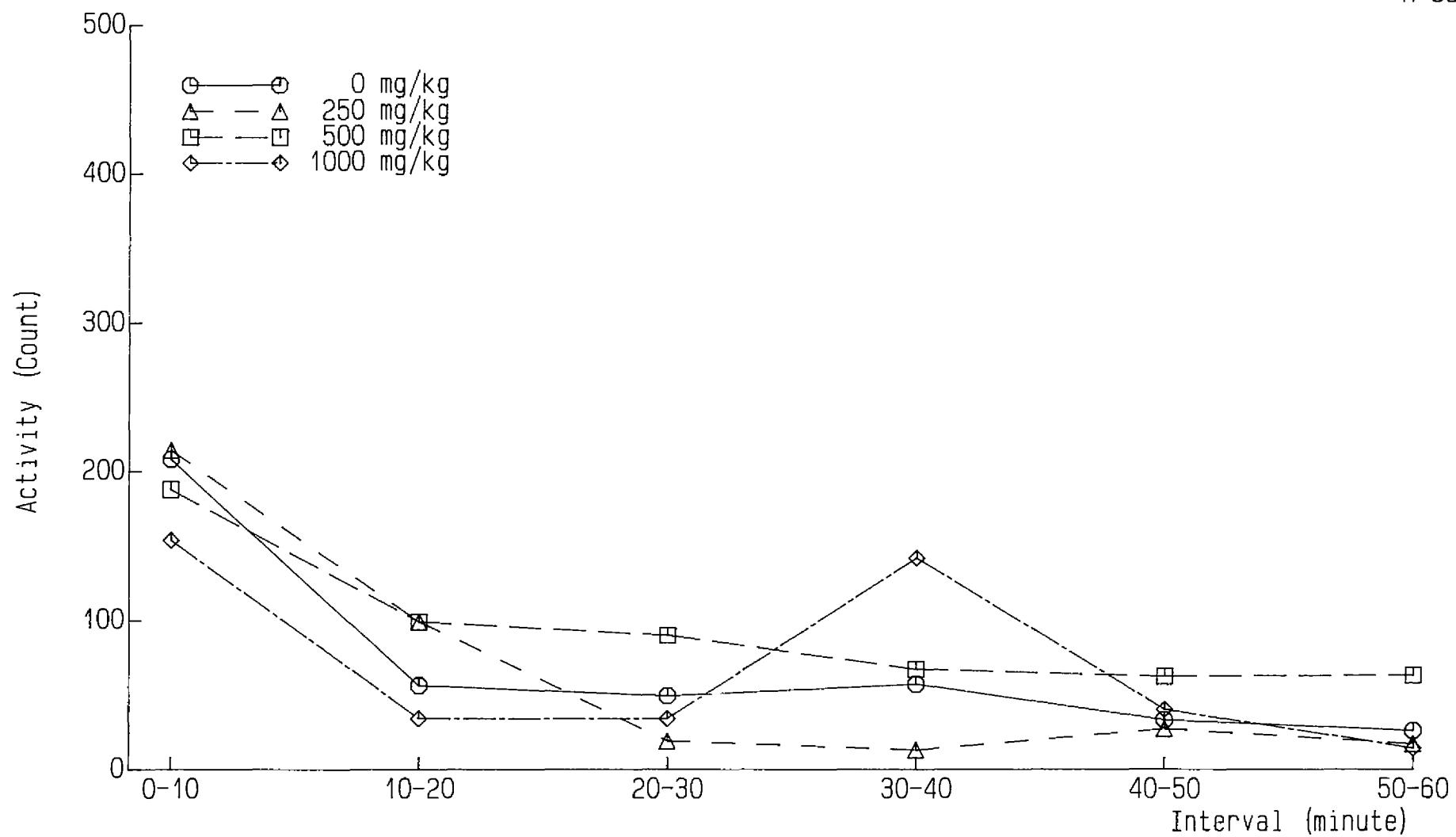


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

R-894

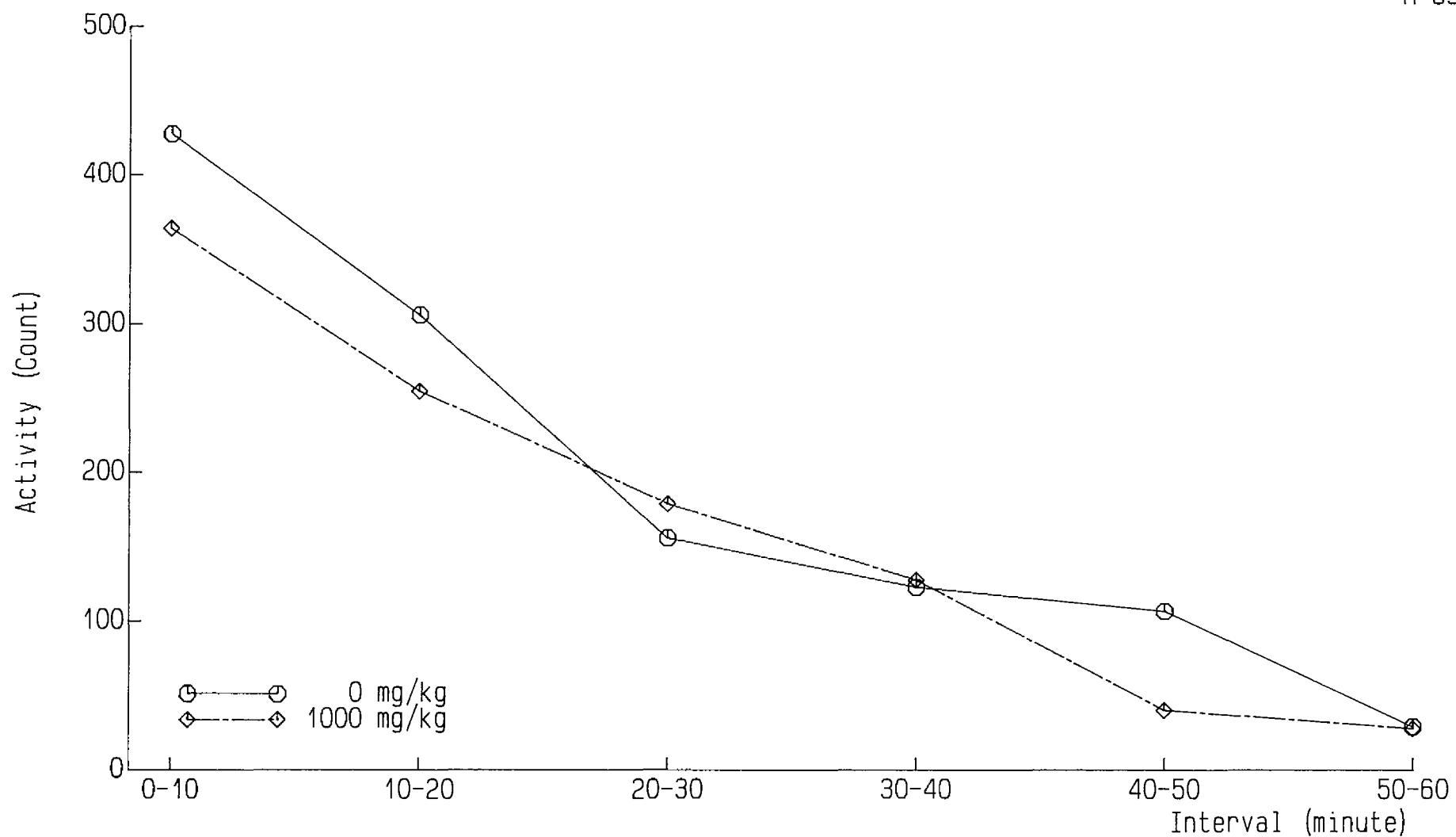


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of male rats (Recovery group, Week 6 of administration)

R-894

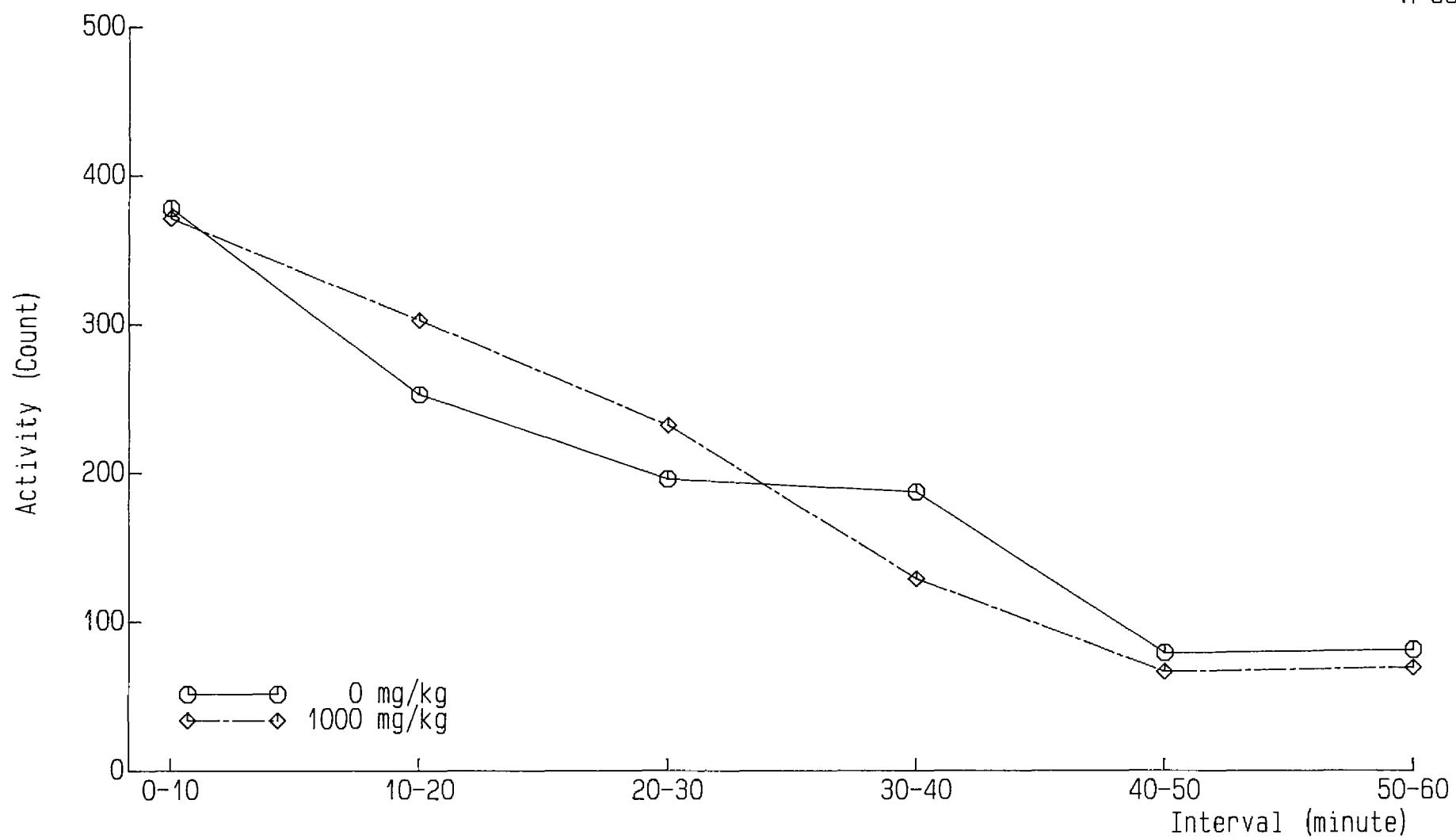


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

R-894

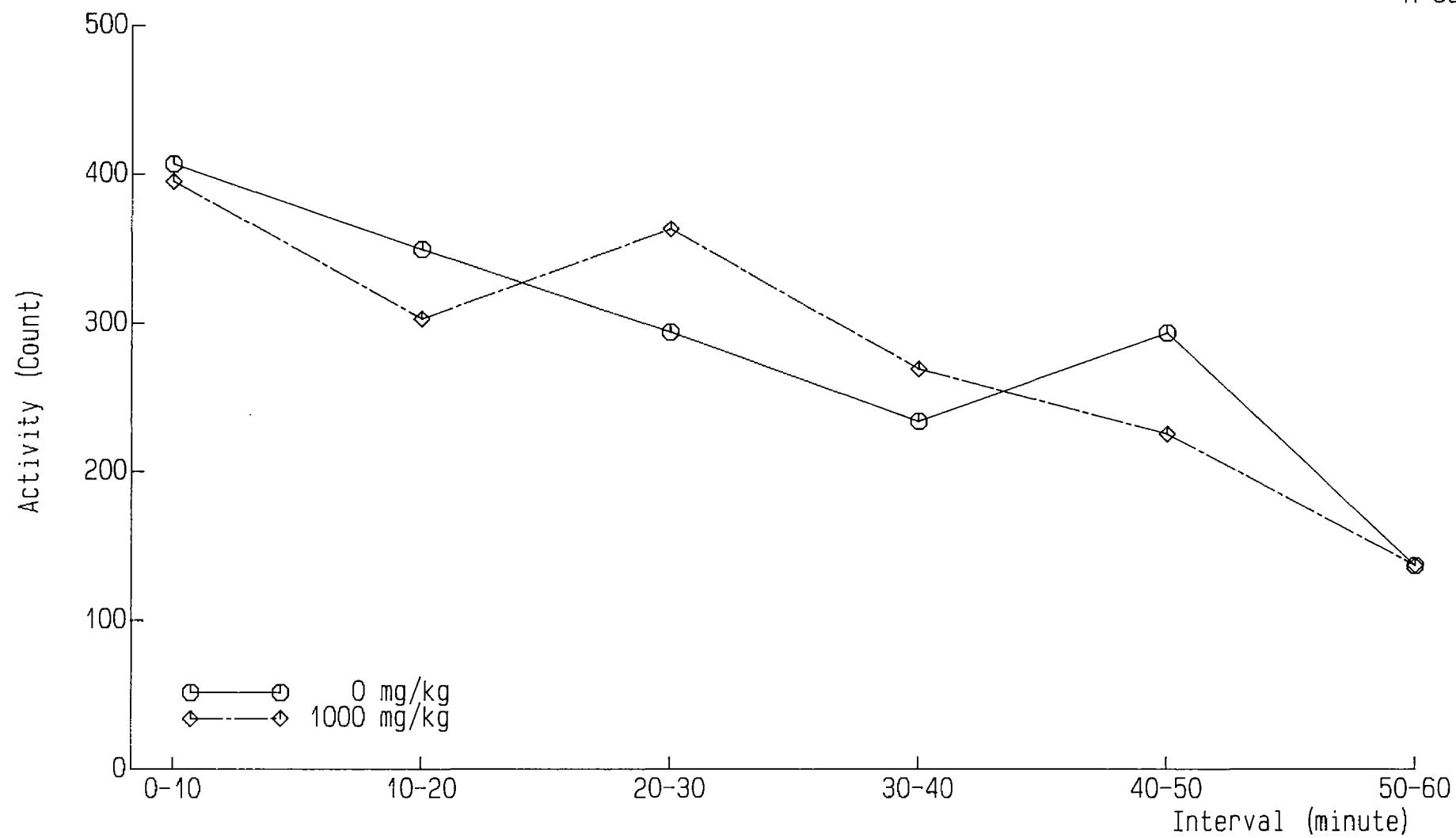


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of male rats (Recovery group, Week 2 of recovery)

R-894

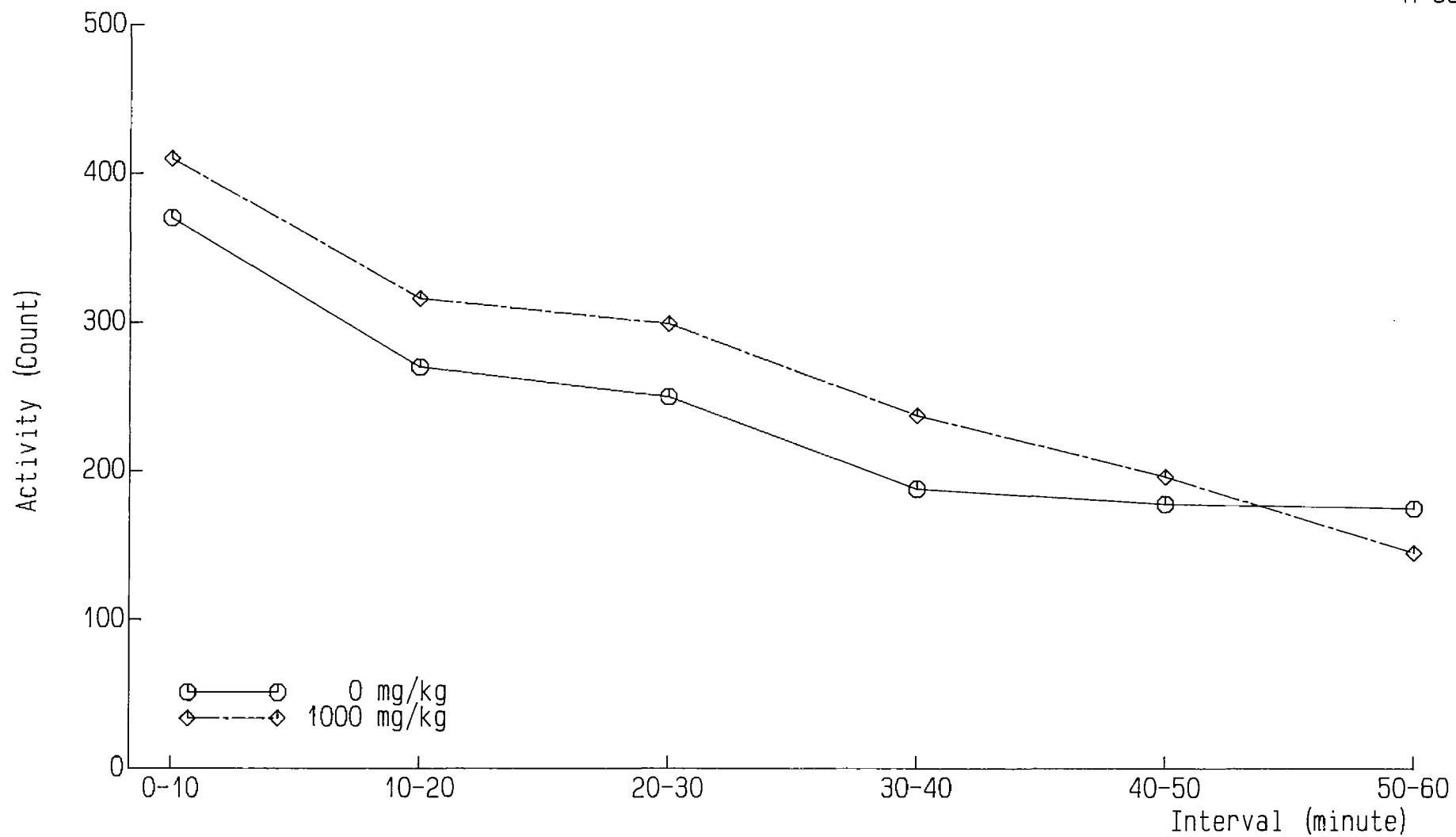


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Motor activity of female rats (Recovery group, Week 2 of recovery)

R-894

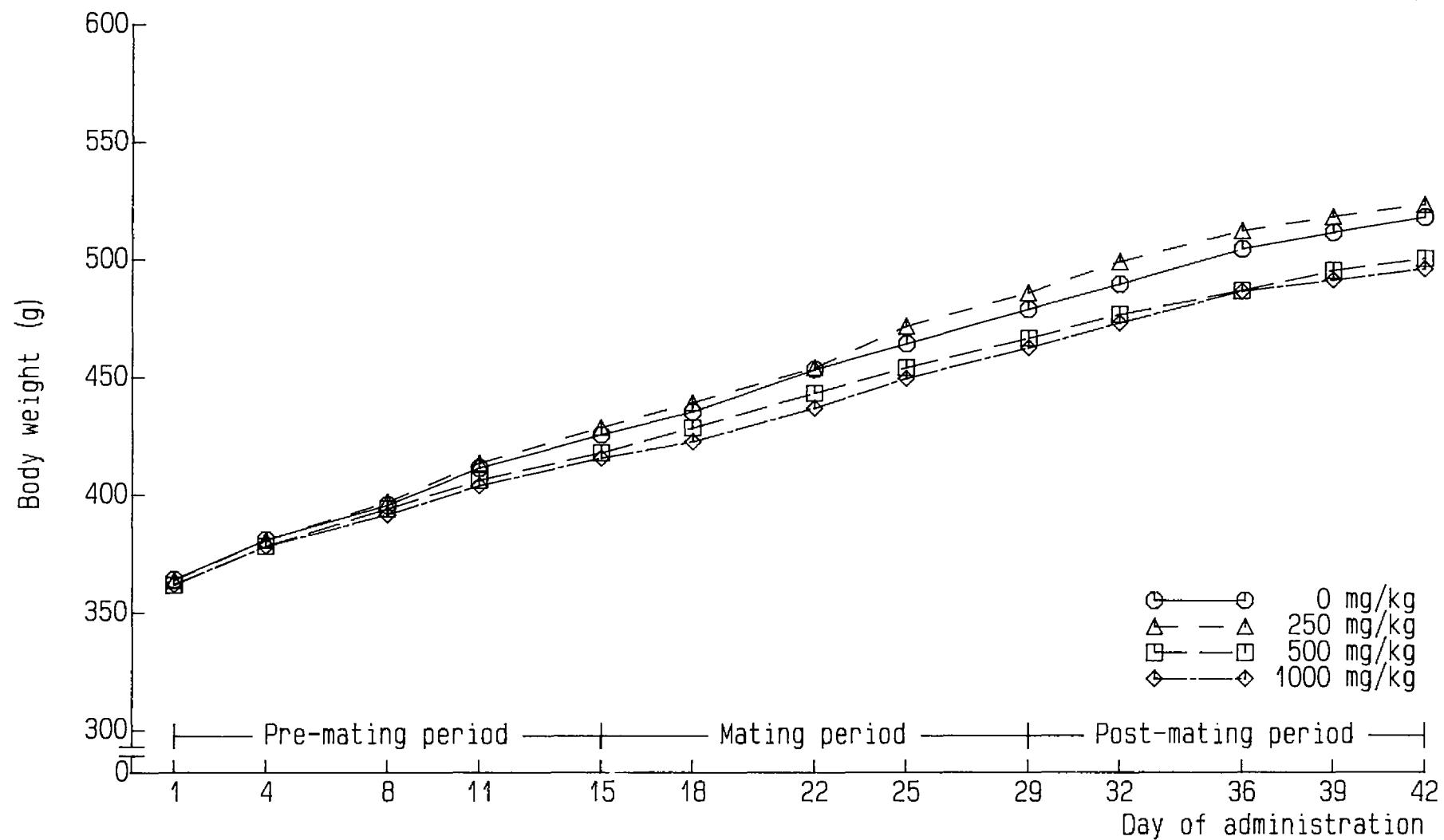


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Body weight changes of male rats (Main group)

R-894

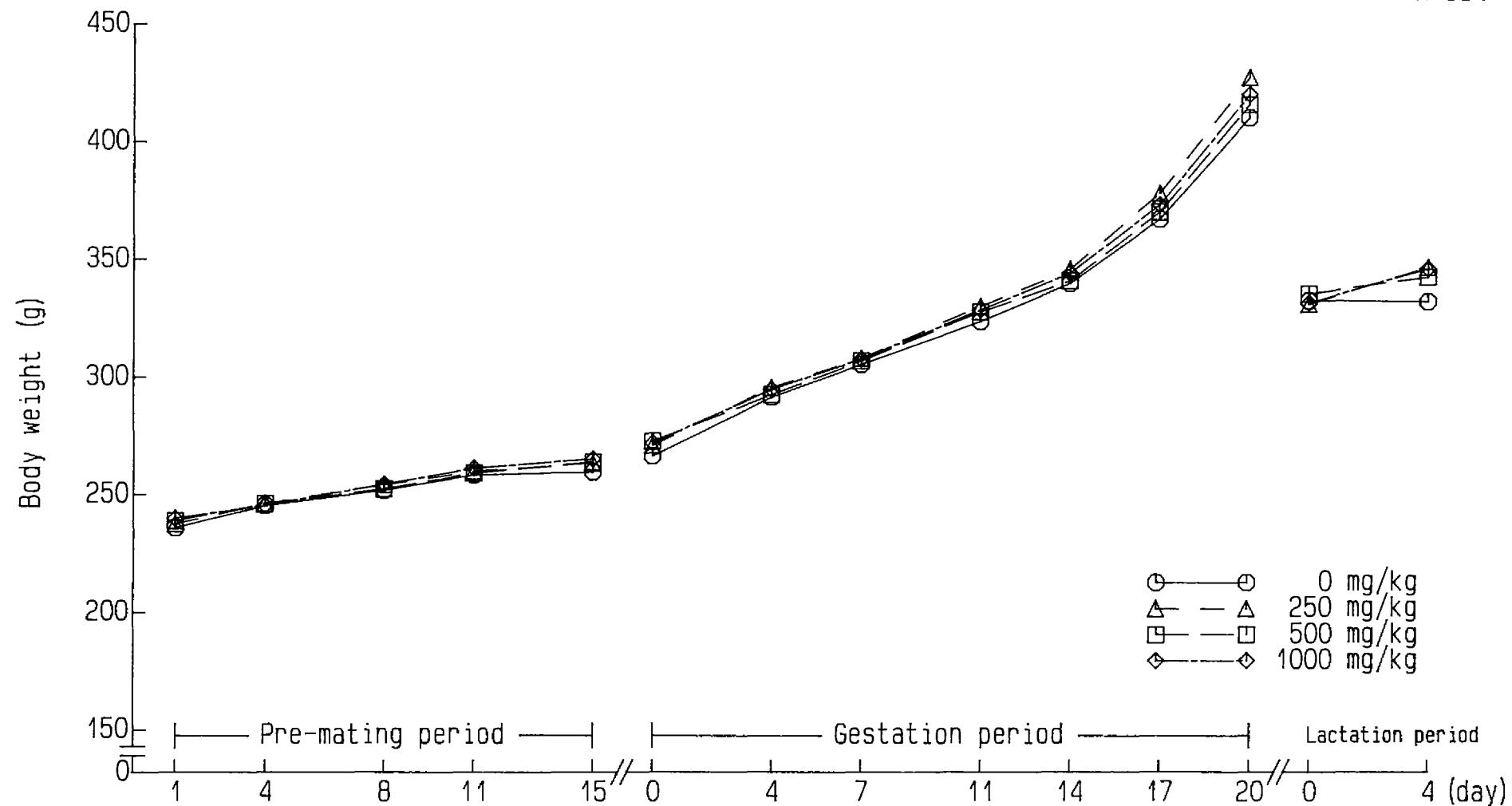


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Body weight changes of female rats (Main group)

R-894

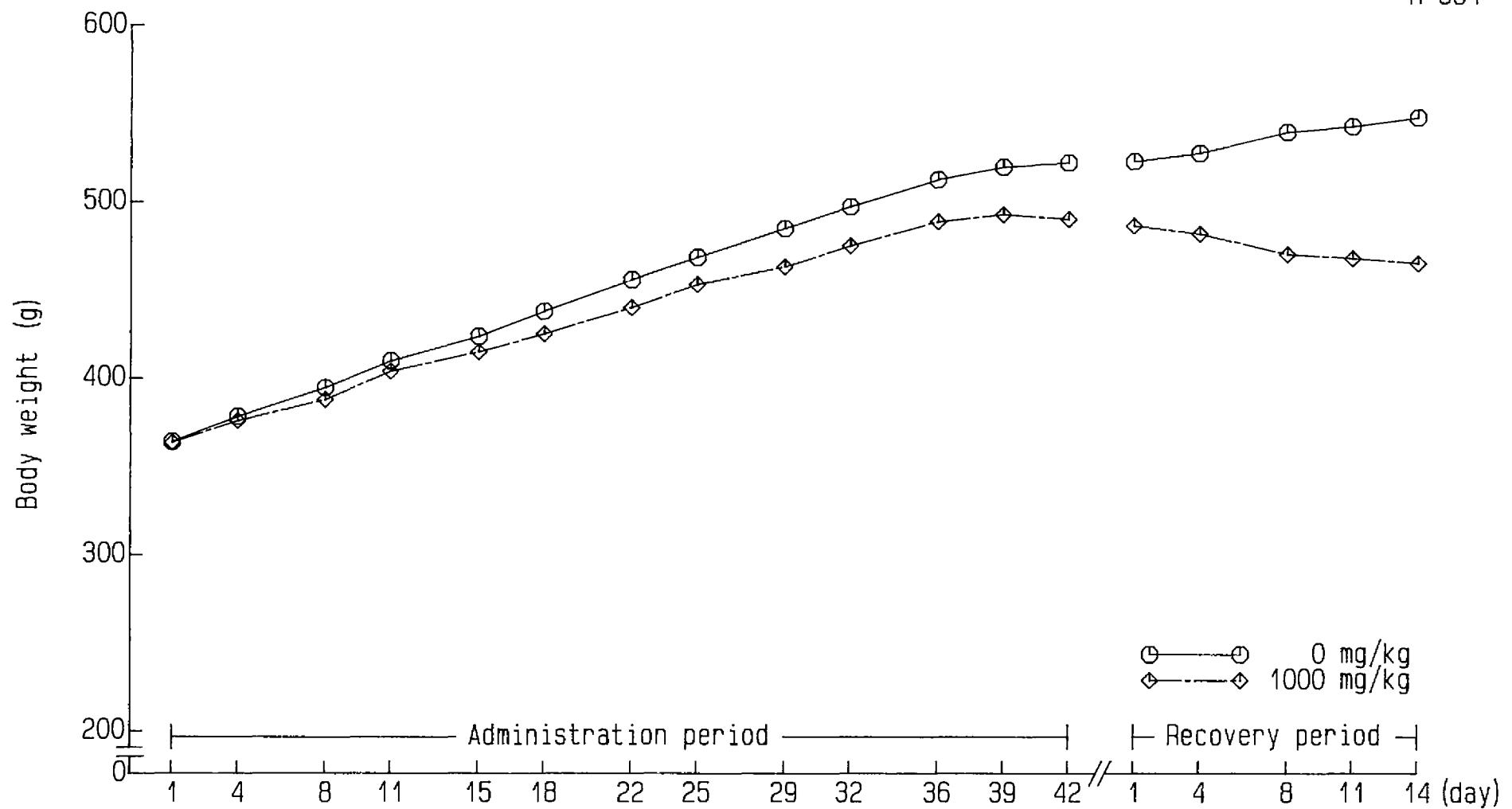


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Body weight changes of male rats (Recovery group)

R-894

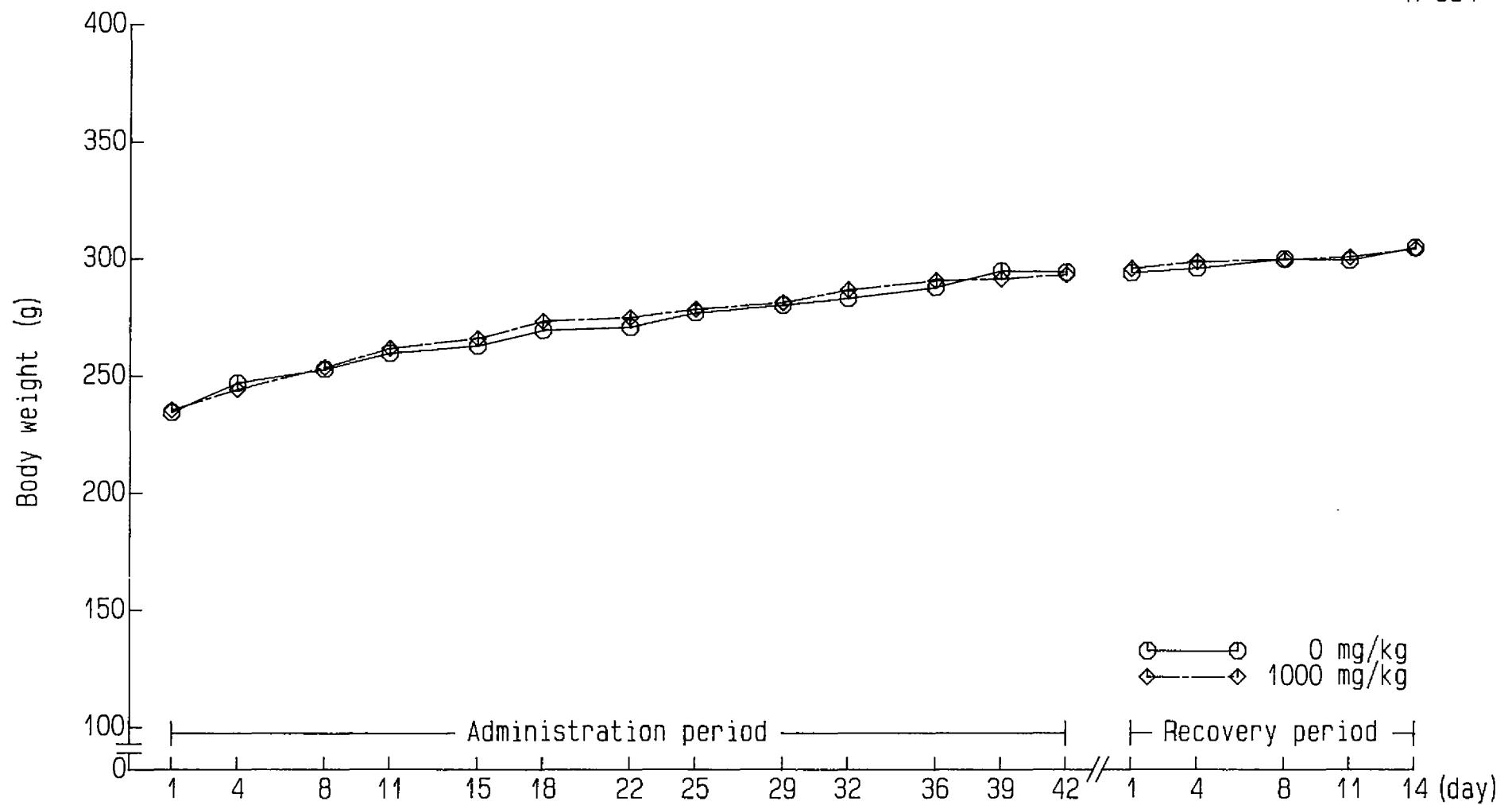


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate

Body weight changes of female rats (Recovery group)

R-894

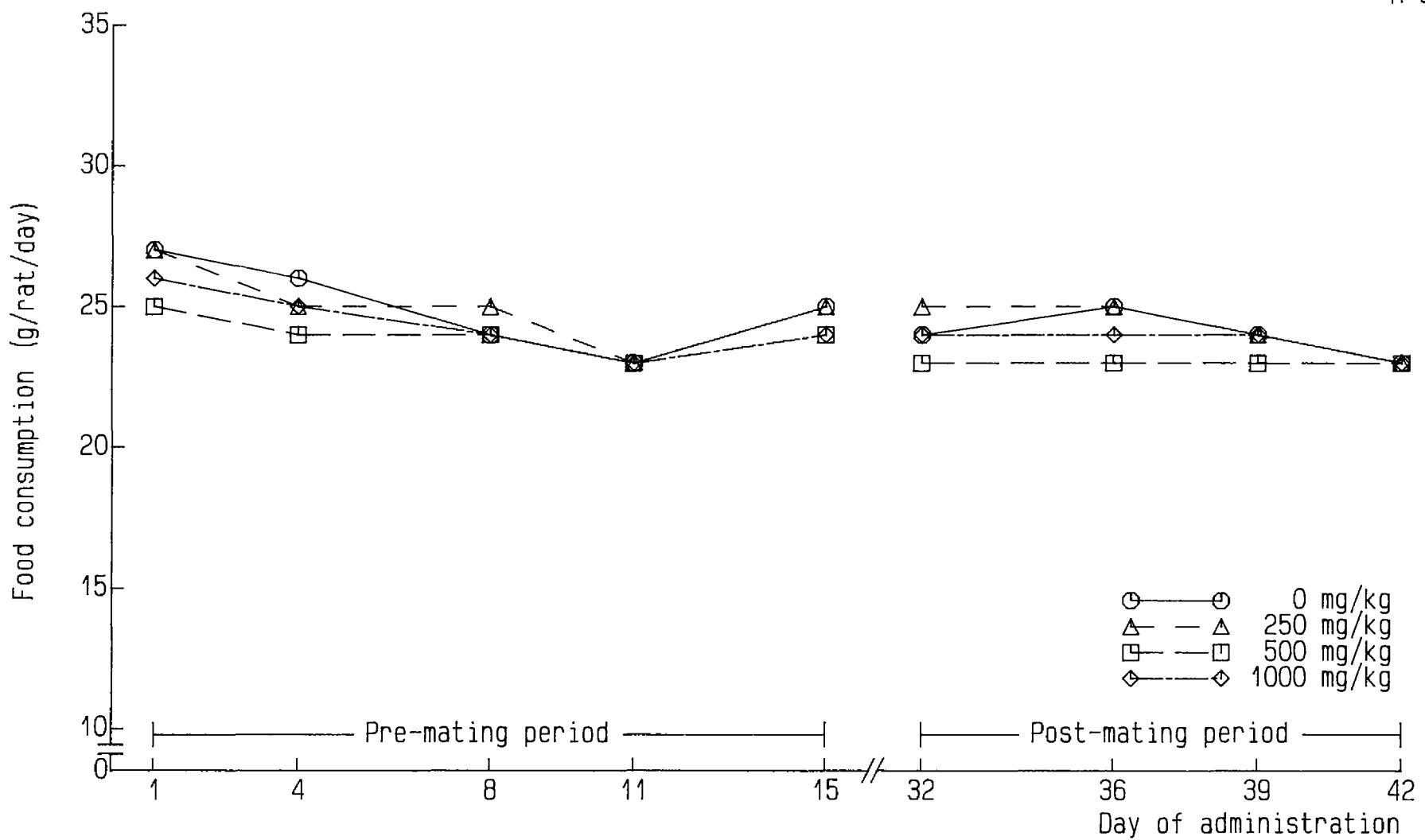


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Food consumption of male rats (Main group)

R-894

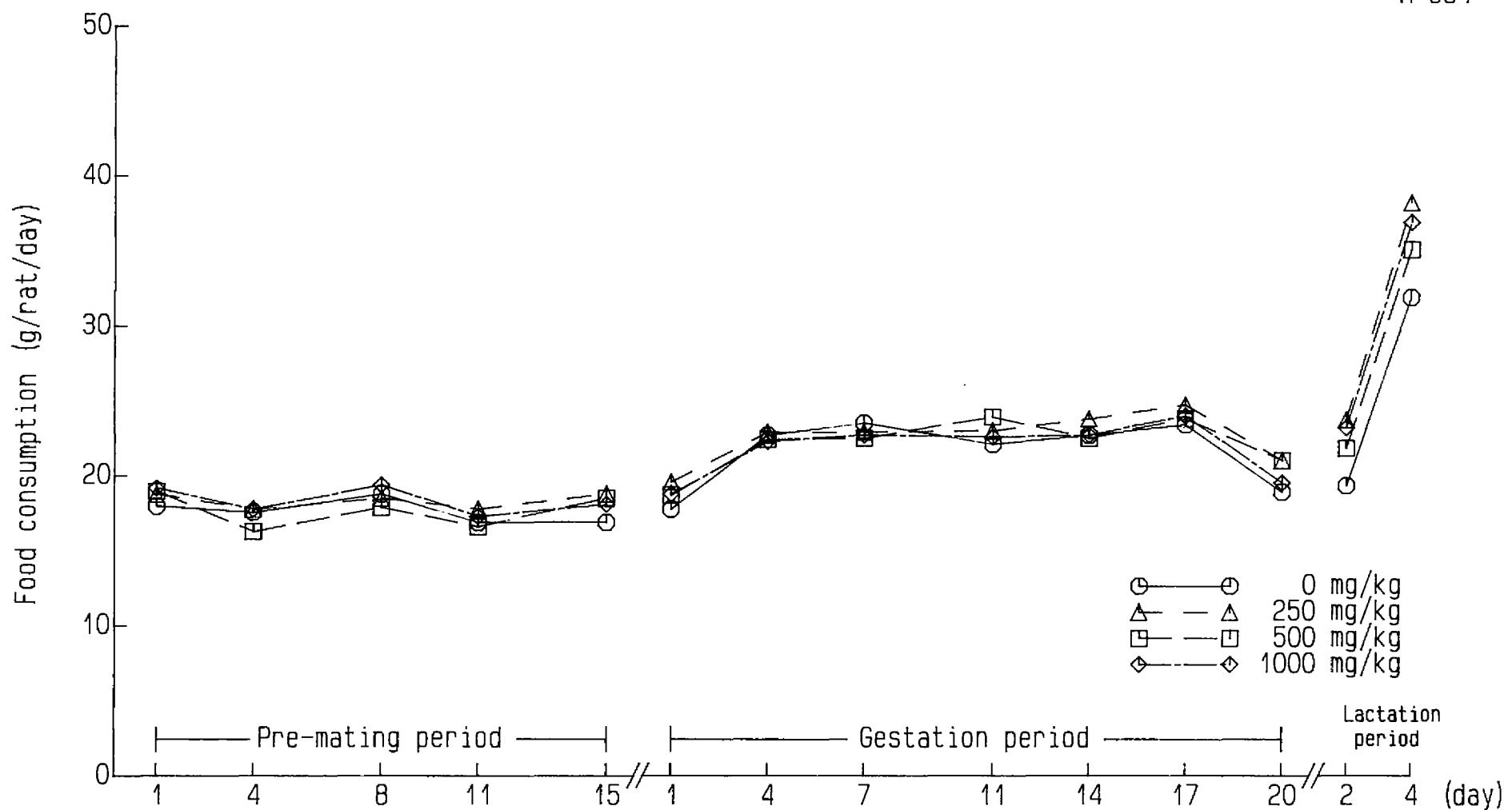


Fig.12 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Food consumption of female rats (Main group)

R-894

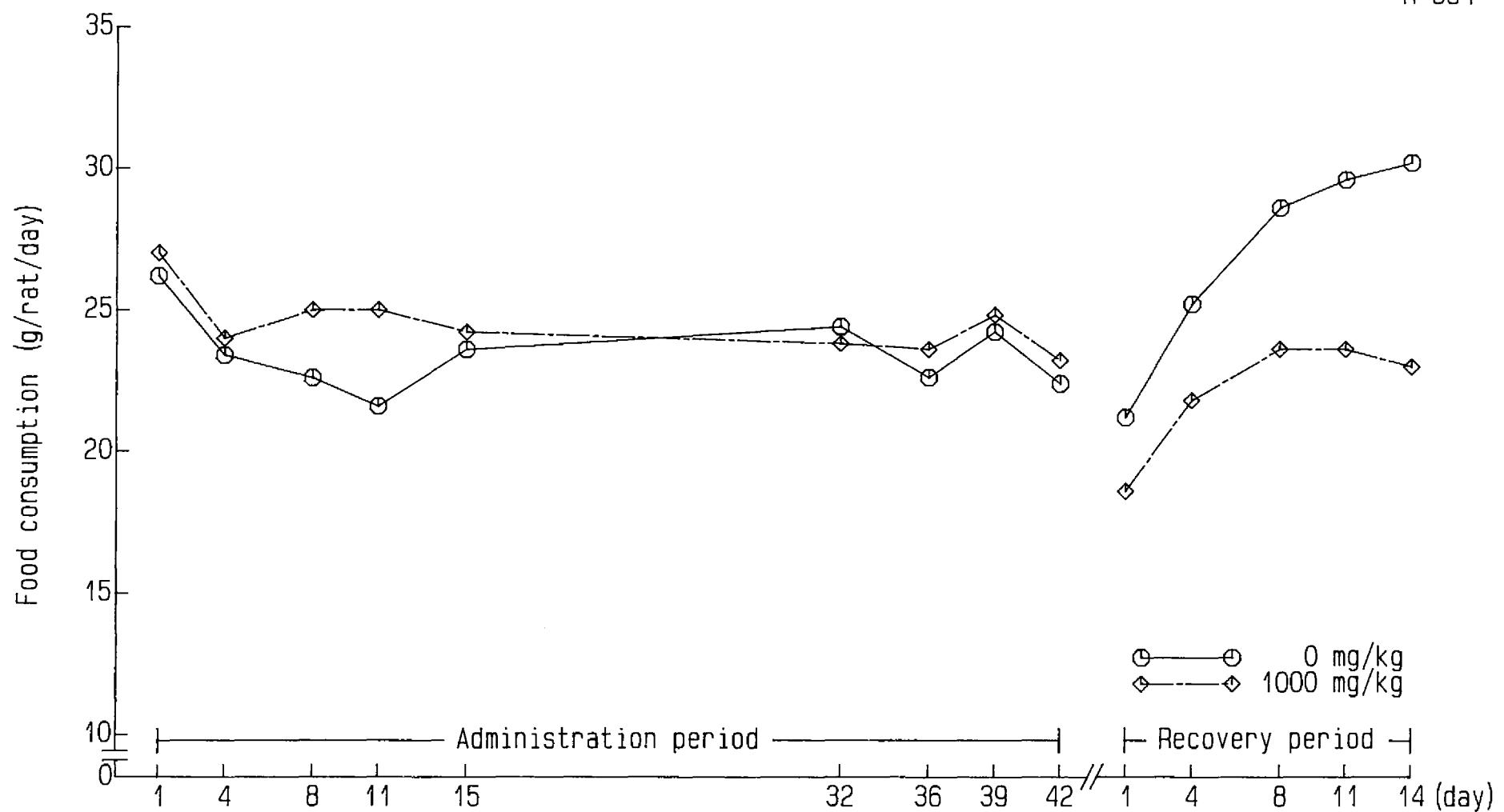


Fig.13 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate

Food consumption of male rats (Recovery group)

R-894

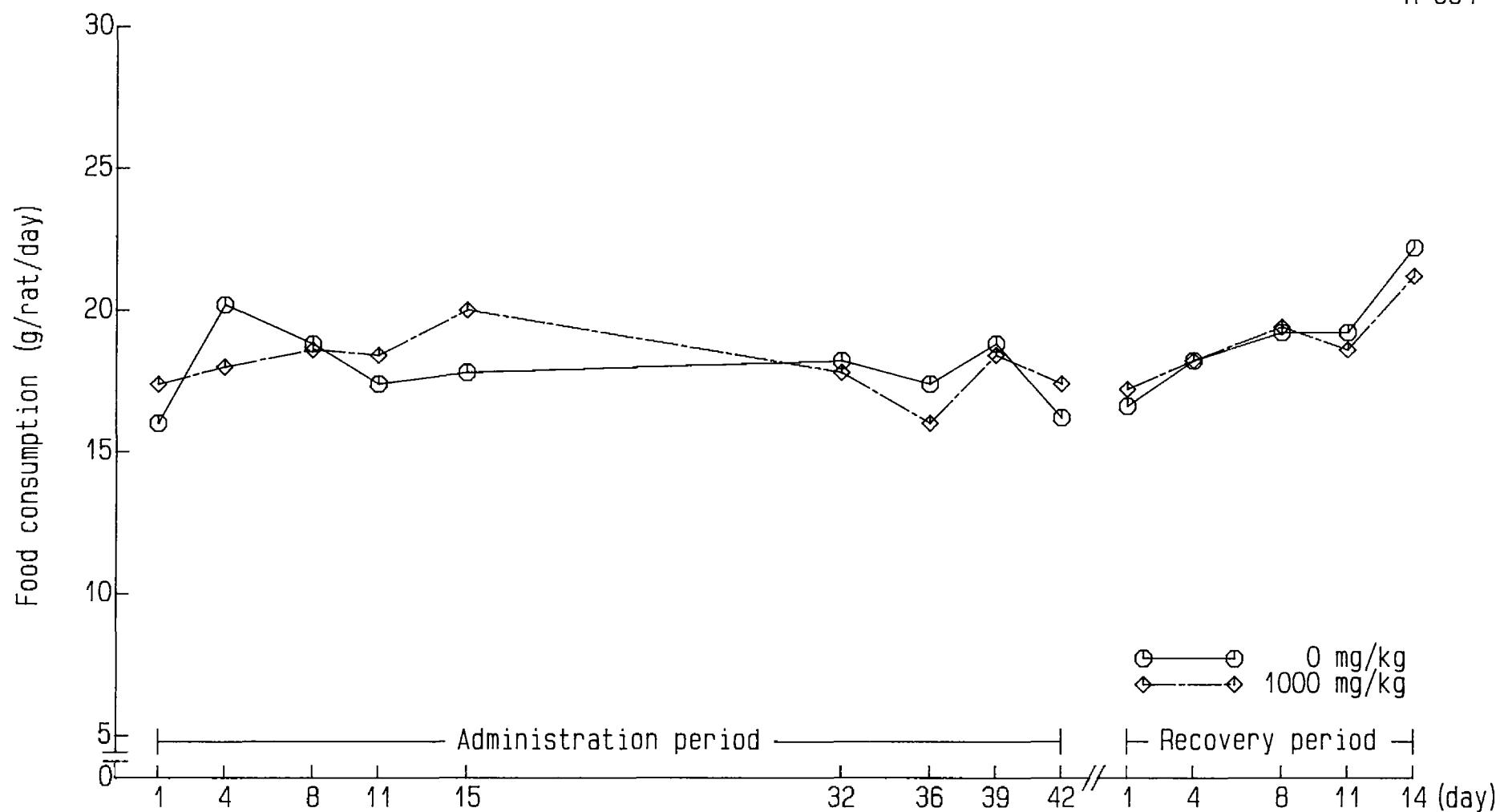


Fig.14 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Sodium lauryl phosphate
Food consumption of female rats (Recovery group)

Table 1-1

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

Clinical signs in male rats (Main group)

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
250	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
500	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-developmental toxicity study in rats treated orally
with Sodium lauryl phosphate

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

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

a): Day of administration

Table 1-3

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

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

Dose mg/kg	Signs	Administration																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)	
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	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	
250	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	8	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	
500	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	8	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
	Opacity, eyeball (unilateral)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	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	7	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): Day of gestation

Table 1-4

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

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

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
250	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
500	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	1	1	1	1	1
	Opacity, eyeball (unilateral)	1	1	1	1	1
1000	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Day of lactation

Table 1-5

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

Clinical signs in male rats (Recovery 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	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	1
	Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	1
	Abnormal respiration (Wheezing)	0	0	0	0	0	1

Table 1-6

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

Clinical signs in female rats (Recovery 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	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-7

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

Clinical signs in male rats (Recovery group, recovery period)

Table 1-8

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

Clinical signs in female rats (Recovery group, recovery period)

Table 2-1

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

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

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

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

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 5 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

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

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	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 lauryl phosphate

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

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 1 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12

Table 2-10

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 7 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12

Table 2-11

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 14 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12

Table 2-12

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 20 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12

Table 2-13

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 4 of lactation)

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Parameter	No. of animals	12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12

Table 2-14

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of administration)

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 2-15

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 2 of administration)

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 2-16

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 3 of administration)

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 2-17

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-18

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 5 of administration)

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 2-19

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-20

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of recovery)

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

Table 2-21

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

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, 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 lauryl phosphate

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

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 lauryl phosphate

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

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 lauryl phosphate

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

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

Table 2-25

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

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

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 2-26

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

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

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 2-27

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

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

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 2-28

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-29

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

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, 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 2-30

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	11	
Some resistance/avoidance	0	0	0	1	
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	
Lacration					
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	10	8	9	10	
Soft	2	4	2	2	
Moderate	0	0	1	0	
Reactivity to handling					
Easy	11	10	8	9	
Slightly awkward	1	2	4	3	

Table 2-31

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	11	12	11	
Some resistance/avoidance	1	1	0	1	
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	7	7	10	9	
Soft	5	5	2	3	
Reactivity to handling					
Easy	7	11	8	9	
Slightly awkward	5	1	4	3	

Table 2-32

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Main group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	10	
Some resistance/avoidance	0	0	0	2	
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	9	10	10	7	
Soft	3	2	2	5	
Reactivity to handling					
Easy	10	12	10	9	
Slightly awkward	2	0	2	3	

Table 2-33

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Main group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	11	11	10	
Some resistance/avoidance	1	1	1	2	
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	
Lacration					
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	10	7	10	6	
Soft	2	5	2	6	
Reactivity to handling					
Easy	9	12	11	10	
Slightly awkward	3	0	1	2	

Table 2-34

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Main group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	10	11	11	
Some resistance/avoidance	1	2	1	1	
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	
Lacration					
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	6	3	8	7	
Soft	6	8	4	5	
Moderate	0	1	0	0	
Reactivity to handling					
Easy	11	10	10	9	
Slightly awkward	1	2	2	3	

Table 2-35

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Main group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	11	12	0
Slight, unkempt fur	0	0	1	0	1
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacration					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	8	5	10	12	0
Soft	4	6	2	0	0
Moderate	0	1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy	11	10	11	11	1
	1	2	1	1	

Table 2-36

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacration					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	12	11	12	12
Soft	0	0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy	10	11	11	12	12
Slightly awkward	2	1	1	0	0

Table 2-37

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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	12	9	10	
Soft	1	0	3	2	
Reactivity to handling					
Easy	11	11	10	9	
Slightly awkward	1	1	2	3	

Table 2-38

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)				
		0	250	500	1,000
	No. of animals	12	12	11	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	11	12
Some resistance/avoidance		0	1	0	0
Fur condition					
Normal		12	12	11	12
Skin					
Normal		12	12	11	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	11	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	11	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	11	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	11	12
Lacration					
Normal		12	12	11	12
Piloerection					
Absent		12	12	11	12
Pupil size					
Normal		12	12	11	12
Salivation					
None		12	12	11	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	11	12
Vocalization					
None		11	12	9	11
Soft		1	0	2	1
Reactivity to handling					
Easy		11	11	9	12
Slightly awkward		1	1	2	0

Table 2-39

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	12	11	12	
Some resistance/avoidance	1	0	0	0	
Fur condition					
Normal	12	12	11	12	
Skin					
Normal	12	12	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	12	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	12	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	12	11	12	
Lacration					
Normal	12	12	11	12	
Piloerection					
Absent	12	12	11	12	
Pupil size					
Normal	12	12	11	12	
Salivation					
None	12	12	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	11	12	
Vocalization					
None	10	12	10	10	
Soft	2	0	1	2	
Reactivity to handling					
Easy	11	12	11	11	
Slightly awkward	1	0	0	1	

Table 2-40

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	11	12	
Fur condition					
Normal	12	12	11	12	
Skin					
Normal	12	12	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	12	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	12	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	12	11	12	
Lacrimation					
Normal	12	12	11	12	
Piloerection					
Absent	12	12	11	12	
Pupil size					
Normal	12	12	11	12	
Salivation					
None	12	12	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	11	12	
Vocalization					
None	11	12	10	10	
Soft	1	0	1	2	
Reactivity to handling					
Easy	11	9	11	12	
Slightly awkward	1	3	0	0	

Table 2-41

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	11	12	
Fur condition					
Normal	12	12	11	12	
Skin					
Normal	12	12	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	12	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	12	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	12	11	12	
Lacrimation					
Normal	12	12	11	12	
Piloerection					
Absent	12	12	11	12	
Pupil size					
Normal	12	12	11	12	
Salivation					
None	12	12	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	11	12	
Vocalization					
None	11	11	11	12	
Soft	1	1	0	0	
Reactivity to handling					
Easy	8	10	10	10	
Slightly awkward	4	2	1	2	

Table 2-42

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	11	11	
Some resistance/avoidance	0	1	0	1	
Fur condition					
Normal	12	12	11	12	
Skin					
Normal	12	12	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	12	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	12	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	12	11	12	
Lacrimation					
Normal	12	12	11	12	
Piloerection					
Absent	12	12	11	12	
Pupil size					
Normal	12	12	11	12	
Salivation					
None	12	12	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	11	12	
Vocalization					
None	10	12	11	12	
Soft	2	0	0	0	
Reactivity to handling					
Easy	11	12	9	10	
Slightly awkward	1	0	2	2	

Table 2-43

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of administration)

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

Table 2-44

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)		
		0	1000
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy	5	3	
Some resistance/avoidance	0	2	
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	2	0	
Soft	3	3	
Moderate	0	2	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-45

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 3 of administration)

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	4	
Soft	0	1	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-46

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 4 of administration)

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	4	
Soft	1	1	
Reactivity to handling			
Easy	5	4	
Slightly awkward	0	1	

Table 2-47

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			5	5
Ease of removal from cage				
Easy		5	3	
Some resistance/avoidance		0	2	
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	
Lacration				
Normal		5	5	
Piloerection				
Absent		5	5	
Pupil size				
Normal		5	5	
Salivation				
None		5	5	
Abnormal respiration				
Absent		5	5	
Vocalization				
None		5	3	
Soft		0	2	
Reactivity to handling				
Easy		5	4	
Slightly awkward		0	1	

Table 2-48

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			5	5
Ease of removal from cage				
Easy		4	4	
Some resistance/avoidance		1	1	
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	
Lacration				
Normal		5	5	
Piloerection				
Absent		5	5	
Pupil size				
Normal		5	5	
Salivation				
None		5	5	
Abnormal respiration				
Absent		5	4	
Slight		0	1	
Vocalization				
None		3	2	
Soft		2	3	
Reactivity to handling				
Easy		4	4	
Slightly awkward		1	1	

Table 2-49

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of recovery)

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

Table 2-50

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

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Recovery group, 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	4	
Marked	0	1	
Vocalization			
None	4	4	
Soft	1	1	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-51

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

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

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	4	
Soft	0	1	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-52

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

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

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	4	
Soft	0	1	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-53

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

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

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	4	
Slightly awkward		0	1	

Table 2-54

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

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

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 2-55

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

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

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	4	
	Slightly awkward	0	1

Table 2-56

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

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

Parameter	No. of animals	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 2-57

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of recovery)

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

Table 2-58

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

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, 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 2-59

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)	3 \pm 1	4 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 1 \cdot DT	
Urination					
None		12	11	12	9
Small amount		0	1	0	1
Moderate amount		0	0	0	2

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

DT : Dunnett-type rank test

Table 2-60

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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.)		4± 2	3± 1	4± 2	3± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	1± 1*DT
Urination					
None		11	10	10	10
Small amount		1	2	2	2

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

DT : Dunnett-type rank test

Table 2-61

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)	4 \pm 1	3 \pm 2	3 \pm 2	3 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 1	
Urination					
None		12	10	10	12
Small amount		0	2	2	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-62

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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					
No/minimal location	0	0	0	1	
Normal	12	12	12	11	
Posture					
Normal	12	12	12	12	
Grooming					
None	12	12	12	12	
Rearing (Mean+S.D.)	4± 1	3± 1	4± 2	4± 2	
Defecation count (Mean+S.D.)	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	
Urination					
None	10	11	11	9	
Small amount	2	1	1	3	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-63

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)	4 \pm 2	4 \pm 2	5 \pm 2	4 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	12	10	10	12	
Small amount	0	2	2	0	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-64

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)	4 \pm 1	4 \pm 2	3 \pm 2	3 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	10	11	11	8	
Small amount	2	1	1	3	
Moderate amount	0	0	0	1	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-65

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)	5 \pm 2	5 \pm 1	5 \pm 2	6 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None	12	11	12	12	
Small amount	0	1	0	0	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-66

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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 \pm S.D.)		6 \pm 2	5 \pm 1	6 \pm 2	5 \pm 1
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-67

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

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Arousal					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12
Stereotypy					
None		12	12	11	12
Gait					
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Grooming					
None		12	12	11	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	6 \pm 3	6 \pm 2	5 \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		12	11	11	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-68

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

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Arousal					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12
Stereotypy					
None		12	12	11	12
Gait					
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Grooming					
None		12	12	11	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 2	7± 2	6± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	11	12
Small amount		1	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-69

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

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Arousal					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12
Stereotypy					
None		12	12	11	12
Gait					
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Grooming					
None		12	12	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		5± 1	5± 1	6± 2	5± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	11	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-70

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

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Arousal					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12
Stereotypy					
None		12	12	11	12
Gait					
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Grooming					
None		12	12	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	5± 2	6± 2	5± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	12	11	12
Small amount		2	0	0	0

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 lauryl phosphate

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
		12	12	11	12
Arousal					
Normal		12	12	11	12
Convulsion					
None		12	12	11	12
Abnormal behavior					
None		12	12	11	12
Stereotypy					
None		12	12	11	12
Gait					
Normal		12	12	11	12
Posture					
Normal		12	12	11	12
Grooming					
None		12	12	11	12
Rearing (Mean \pm S.D.)	7 \pm 2	7 \pm 1	6 \pm 1	6 \pm 2	
Defecation count (Mean \pm S.D.)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination					
None		10	12	11	12
Small amount		2	0	0	0

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 lauryl phosphate

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

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

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 lauryl phosphate

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

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

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 lauryl phosphate

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

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

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 lauryl phosphate

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
		5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean+S.D.)		4± 2	3± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		3	5
Small amount		1	0
Moderate amount		1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-76

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

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-77

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

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

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

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 lauryl phosphate

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

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

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 lauryl phosphate

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

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

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-81

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

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

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			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± 3	6± 2	
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	
Urination				
None		5	5	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-82

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

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

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

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

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			5	5
Arousal				
Normal		5	5	
Convulsion				
None		5	5	
Abnormal behavior				
None		5	5	
Stereotypy				
None		5	5	
Gait				
Normal		5	5	
Posture				
Normal		5	5	
Grooming				
None		5	5	
Rearing (Mean \pm S.D.)		8 \pm 4	7 \pm 1	
Defecation count (Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0	
Urination				
None		5	5	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84

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

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-85

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

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

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± 5	10± 4
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-86

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

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

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

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-87

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

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

Parameter	No. of animals	Dose (mg/kg)	0	1000
			5	5
Arousal				
Normal		5	5	
Convulsion				
None		5	5	
Abnormal behavior				
None		5	5	
Stereotypy				
None		5	5	
Gait				
Normal		5	5	
Posture				
Normal		5	5	
Grooming				
None		5	5	
Rearing (Mean+S.D.)		9± 2	8± 2	
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	
Urination				
None		5	5	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-88

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

Manipulative test of male rats (Main group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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.)		64 \pm 12	88 \pm 21	71 \pm 23	74 \pm 15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-89

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

Manipulative test of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	250	500	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.)	55 \pm 17	60 \pm 14	69 \pm 25	51 \pm 9	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-90

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

Manipulative test of male rats (Recovery 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.)		86 \pm 15	77 \pm 18

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-91

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

Manipulative test of female rats (Recovery group. Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean \pm S.D.)		0 \pm 0	0 \pm 0
Landing foot splay (mm: Mean \pm S.D.)		57 \pm 15	49 \pm 12

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-92

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

Manipulative test of male rats (Recovery group, 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.)		86 \pm 13	77 \pm 4

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-93

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

Manipulative test of female rats (Recovery group, Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean+S.D.)	0± 0	0± 0	
Landing foot splay (mm: Mean+S.D.)	76±21	61± 8	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-94

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

Grip strength of male rats (Main group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1385	920
	S.D.	182	158
250	No.	5	5
	Mean	1400	1162
	S.D.	166	200
500	No.	5	5
	Mean	1531	1034
	S.D.	277	167
1000	No.	5	5
	Mean	1389	945
	S.D.	273	142

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-95

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

Grip strength of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1291	766
	S.D.	224	133
250	No.	5	5
	Mean	1140	730
	S.D.	89	75
500	No.	5	5
	Mean	1256	863
	S.D.	176	112
1000	No.	5	5
	Mean	1254	863
	S.D.	190	68

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-96

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

Grip strength of male rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1467	1028
	S.D.	345	154
1000	No.	5	5
	Mean	1463	924
	S.D.	100	246

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-97

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

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1180	702
	S.D.	107	90
1000	No.	5	5
	Mean	1227	805
	S.D.	74	140

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-98

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

Grip strength of male rats (Recovery group, Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1749	1081
	S.D.	122	205
1000	No.	5	5
	Mean	1570	795
	S.D.	397	353

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-99

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

Grip strength of female rats (Recovery group, Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1257	677
	S.D.	157	110
1000	No.	5	5
	Mean	1292	791
	S.D.	210	57

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-100

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

Motor activity of male rats (Main 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.	5 348 64	5 314 73	5 256 120	5 100 151	5 58 81	5 71 59
250	No. Mean S.D.	5 391 54	5 358 41	5 319 79	5 231 91	5 142 103	5 127 137
500	No. Mean S.D.	5 378 60	5 283 47	5 161 139	5 118 162	5 59 105	5 17 12
1000	No. Mean S.D.	5 404 61	5 351 110	5 339 135	5 207 93	5 156 169	5 55 47
							1147 434
							1568 249
							1016 281
							1513 243

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-101

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

Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

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.	5 208 146	5 56 60	5 49 74	5 57 75	5 33 56	5 26 27
250	No. Mean S.D.	5 214 77	5 99 79	5 19 14	5 13 7	5 27 45	5 17 9
500	No. Mean S.D.	5 188 101	5 99 103	5 90 133	5 67 95	5 62 84	5 63 110
1000	No. Mean S.D.	5 154 78	5 34 36	5 34 16	5 142 116	5 40 53	5 14 9
Total (n = 240)							

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-102

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

Motor activity of male rats (Recovery 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.	5 428 13	5 306 72	5 156 118	5 123 64	5 107 142	5 29 20
1000	No. Mean S.D.	5 364 104	5 255 129	5 179 111	5 128 147	5 40 53	5 28 20
							1149 210 994 457

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-103

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

Motor activity of female rats (Recovery 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.	5 378 83	5 253 183	5 196 187	5 187 211	5 79 72	5 81 107
1000	No. Mean S.D.	5 371 119	5 303 177	5 232 94	5 129 143	5 66 125	5 69 128
							1174 666
							1170 596

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-104

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

Motor activity of male rats (Recovery group, 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.	5 407 21	5 349 67	5 294 93	5 234 122	5 293 102	5 137 117	5 1716 353
1000	No. Mean S.D.	5 395 40	5 303 111	5 363 57	5 269 120	5 225 125	5 137 84	5 1692 255

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-105

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

Motor activity of female rats (Recovery group, 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.	5 370 45	5 270 104	5 250 107	5 188 113	5 178 98	5 175 130
1000	No. Mean S.D.	5 410 21	5 316 86	5 299 146	5 237 130	5 196 143	5 145 112
							1430 410
							1603 418

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

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

Body weight of male rats (Main group)

Dose mg/kg	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	364.1	381.1	395.6	411.3	425.3	435.0	453.0	464.0	478.8	489.3	504.1	511.1	517.4
0	S.D.	15.3	16.5	20.4	21.4	22.2	21.5	24.2	24.8	26.9	27.4	29.3	30.7	33.6
250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
250	Mean	363.9	380.8	397.0	413.4	428.4	439.0	453.9	471.5	485.6	498.8	511.9	517.8	522.8
250	S.D.	17.4	20.4	23.8	26.9	28.1	32.2	33.9	36.1	38.1	37.7	41.3	40.4	42.2
500	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
500	Mean	361.9	378.3	394.2	406.2	417.8	428.2	443.1	453.9	466.4	476.3	486.5	494.8	499.9
500	S.D.	15.2	15.8	17.2	18.8	20.1	22.5	23.6	23.5	23.1	24.8	27.1	27.8	31.1
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1000	Mean	362.0	378.3	391.5	403.8	415.5	422.3	436.6	449.3	462.3	472.8	486.2	490.8	495.6
1000	S.D.	13.7	18.3	20.7	23.2	24.8	23.9	23.7	23.5	24.0	25.0	24.4	25.7	24.8

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

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

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

Dose mg/kg	Administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15a)	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	235.9	245.3	251.8	258.1	259.6
	S.D.	11.0	9.6	10.3	10.8	12.5
250	No.	12	12	12	12	12
	Mean	237.7	246.2	254.1	259.8	263.2
	S.D.	10.3	10.1	12.2	14.0	16.9
500	No.	12	12	12	12	12
	Mean	239.1	246.2	252.4	258.9	263.6
	S.D.	6.3	9.7	10.6	11.1	14.0
1000	No.	12	12	12	12	12
	Mean	239.9	245.3	254.3	261.1	264.9
	S.D.	10.6	10.3	11.3	11.5	14.2

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3

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

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. Mean S.D.	12 266.2 15.2	12 291.3 16.7	12 305.1 17.2	12 323.4 19.1	12 339.4 19.6	12 366.6 17.3	12 409.7 18.7	12 143.5 8.1
250	No. Mean S.D.	12 270.7 17.5	12 295.3 20.0	12 307.8 21.9	12 329.8 23.0	12 345.4 22.6	12 377.8 24.3	12 426.9 30.1	12 156.3 17.8
500	No. Mean S.D.	11 272.6 10.1	11 292.3 10.4	11 306.7 9.3	11 327.4 9.3	11 340.6 11.3	11 369.8 15.2	11 415.3 18.7	11 142.6 15.3
1000	No. Mean S.D.	12 271.8 13.5	12 294.6 14.8	12 307.4 16.6	12 328.3 17.4	12 343.8 18.8	12 372.7 23.5	12 419.7 29.9	12 147.8 21.1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of gestation

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4

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

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

Dose mg/kg	Administration			Gain 0-4
		0	4a)	
0	No.	12	12	12
	Mean	332.2	331.7	-0.5
	S.D.	25.3	19.8	16.5
250	No.	12	12	12
	Mean	330.8	346.2	15.4*
	S.D.	29.0	21.4	12.7D
500	No.	11	11	11
	Mean	335.1	342.1	7.0
	S.D.	14.2	17.4	10.1
1000	No.	12	12	12
	Mean	331.3	345.7	14.3*
	S.D.	26.4	22.6	13.5D

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of lactation

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

D: Dunnett's test

Table 3-5

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

Body weight of male rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of administration													Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	364.0	378.4	394.8	409.8	424.0	438.4	456.0	468.6	485.0	497.4	512.8	520.0	522.4
0	S.D.	15.7	22.8	27.9	29.7	32.1	33.8	36.4	40.6	41.7	47.0	47.3	50.4	51.6
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	Mean	363.8	376.0	388.2	404.0	415.0	425.2	440.4	453.2	463.2	475.2	489.0	493.0	490.4
1000	S.D.	13.0	15.3	20.8	21.6	21.1	21.6	23.1	24.0	23.8	22.6	23.4	30.1	34.6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

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

Body weight of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of administration													Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	234.4	247.0	252.8	259.8	262.8	269.6	270.8	277.0	280.2	283.0	287.6	294.6	294.0
0	S.D.	9.6	11.0	11.0	15.2	16.6	13.5	16.1	14.0	17.5	17.3	17.1	21.5	18.3
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	Mean	235.4	244.2	253.6	261.8	265.8	273.4	274.8	278.4	281.2	286.6	290.4	291.4	293.0
1000	S.D.	11.8	7.4	8.0	9.7	8.7	7.4	9.4	10.9	10.4	11.3	10.6	9.7	8.7

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

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

Body weight of male rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	523.2	528.0	539.8	543.0	548.2
	S.D.	52.8	56.2	57.0	58.0	9.8
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	486.4	482.0	470.4	468.0	465.4
	S.D.	42.1	53.2	99.1	108.1	116.5

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-8

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

Body weight of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	293.8	296.0	299.8	299.2	304.6
	S.D.	21.6	20.4	18.6	20.0	19.7
1000	No.	5	5	5	5	5
	Mean	295.6	298.6	299.6	300.6	304.2
	S.D.	10.3	11.8	13.0	13.3	10.8

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

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

Food consumption of male rats (Main group)

Dose mg/kg	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
0	No. Mean S.D.	12 27.3 2.6	12 25.8 2.5	12 23.9 3.2	12 23.4 1.8	12 24.9 2.8	12 23.8 3.4	12 25.3 2.5	12 24.3 2.1
250	No. Mean S.D.	12 26.8 2.6	12 25.4 3.0	12 25.2 2.6	12 23.3 3.0	12 24.8 2.7	12 24.8 2.7	12 24.6 3.6	12 23.9 2.7
500	No. Mean S.D.	12 25.3 2.8	12 24.4 2.9	12 23.8 2.2	12 22.8 1.6	12 23.6 2.1	12 23.4 2.4	12 23.3 2.8	12 23.4 2.5
1000	No. Mean S.D.	12 26.3 2.1	12 25.3 2.6	12 24.3 3.1	12 22.6 2.0	12 24.1 2.9	12 24.2 1.9	12 24.3 2.0	12 23.8 1.8
									12 23.3 3.0

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

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

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

Dose mg/kg	Administration				
	1	4	8	11	15a)
0	No.	12	12	12	12
	Mean	18.0	17.6	18.8	16.9
	S.D.	3.4	2.3	2.7	2.1
250	No.	12	12	12	12
	Mean	18.8	17.8	18.5	17.8
	S.D.	3.3	1.6	2.5	2.2
500	No.	12	12	12	12
	Mean	19.0	16.3	17.9	16.6
	S.D.	2.1	2.5	3.5	2.2
1000	No.	12	12	12	12
	Mean	19.2	17.8	19.4	17.3
	S.D.	2.1	2.6	2.0	1.7

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

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

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

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	17.8	22.7	23.5	22.1	22.7	23.4
	S.D.	2.4	2.9	2.9	2.8	2.3	2.6
250	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	19.6	22.9	22.9	23.0	23.8	24.7
	S.D.	1.7	3.1	2.3	3.0	2.1	2.3
500	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	18.7	22.4	22.5	23.9	22.5	23.8
	S.D.	2.9	2.0	3.9	3.3	2.9	1.8
1000	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	18.8	22.3	22.7	22.6	22.7	24.0
	S.D.	2.7	1.5	2.5	2.2	3.7	3.7

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of gestation

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-4

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

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

Dose mg/kg		Administration	
		2	4a)
0	No.	12	12
0	Mean	19.3	31.9
0	S.D.	3.3	4.3
250	No.	12	12
250	Mean	23.7*	38.2*
250	S.D.	2.8D	4.7D
500	No.	11	11
500	Mean	21.8	35.1
500	S.D.	5.3	8.5
1000	No.	12	12
1000	Mean	23.2	36.9
1000	S.D.	4.6	6.9

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of lactation

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

D: Dunnett's test

Table 4-5

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

Food consumption of male rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	26.2	23.4	22.6	21.6	23.6	24.4	22.6	24.2
0	S.D.	1.8	2.7	4.3	2.2	3.2	5.2	4.0	3.3
1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	Mean	27.0	24.0	25.0	25.0	24.2	28.8	23.6	24.8
1000	S.D.	2.9	1.9	2.9	3.7	3.3	1.9	3.2	4.6
									2.9

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6

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

Food consumption of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of administration									
	1	4	8	11	15	32	36	39	42	
0	No. Mean S.D.	5 16.0 2.3	5 20.2 2.7	5 18.8 3.1	5 17.4 4.0	5 17.8 2.8	5 18.2 3.0	5 17.4 3.4	5 18.8 3.9	5 16.2 0.8
1000	No. Mean S.D.	5 17.4 2.9	5 18.0 2.2	5 18.6 3.0	5 18.4 1.5	5 20.0 2.1	5 17.8 2.4	5 16.0 3.7	5 18.4 1.7	5 17.4 2.2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

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

Food consumption of male rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery					
	1	4	8	11	14	
0	No. Mean S.D.	5 21.2 2.6	5 25.2 3.1	5 28.6 2.1	5 29.6 3.4	5 30.2 2.6
1000	No. Mean S.D.	5 18.6 4.7	5 21.8 9.7	5 23.6 11.7	5 23.6 10.7	5 23.0 9.1

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-8

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

Food consumption of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery					
	1	4	8	11	14	
0	No. Mean S.D.	5 16.6 2.7	5 18.2 1.3	5 19.2 2.8	5 19.2 2.9	5 22.2 2.9
1000	No. Mean S.D.	5 17.2 1.5	5 18.2 1.8	5 19.4 4.6	5 18.6 3.4	5 21.2 2.5

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 lauryl phosphate

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	17	0	0	0	1	4	3	2	7	0	1	4	11	1	0	0	2	4	11	0	0	0	17	0	0	0	0	0
250	12	0	0	0	1	4	6	1	0	0	2	4	5	1	0	0	3	4	5	0	0	0	12	0	0	0	0	0
500	12	0	0	1	1	3	1	3	3	0	1	1	10	0	0	0	1	5	6	0	0	0	12	0	0	0	0	0
1000	17	0	0	0	2	12	2	1	0	0	0	2	15	0	0	0	3	6	8	0	0	0	17	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 lauryl phosphate

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	17	13	1	2	1	0	16	1	0	0	0	15	2	0	0	0	1	16	0
250	12	11	1	0	0	0	11	1	0	0	0	10	2	0	0	0	1	11	0
500	12	11	0	1	0	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	1	11	0
1000	17	17	0	0	0	0	15	2	0	0	0	16	1	0	0	0	1	16	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 lauryl phosphate

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION																		
		RBC				WBC				SEC				SREC				Cast			PS			CO								
		-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+	+	-	+-	++	+++								
0	17	15	2	0	0	0	16	1	0	0	0	0	17	0	0	0	0	17	0	0	3	14	0	0	0	17	0	0	0	0		
250	12	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0
500	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	3	9	0	0	0	12	0	0	0	0		
1000	17	15	2	0	0	0	17	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	17	0	0	7	10	0	0	0	17	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 lauryl phosphate

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	17	Mean	38	14.3	1896
		S.D.	10	5.6	357
250	12	Mean	44	16.1	1844
		S.D.	9	5.5	402
500	12	Mean	38	12.8	1970
		S.D.	6	4.8	391
1000	17	Mean	36	12.8	2037
		S.D.	7	4.2	451

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 lauryl phosphate

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

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

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	36	13.5	2194
		S.D.	9	2.9	221
1000	5	Mean	34	11.5	2075
		S.D.	7	6.1	120

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 lauryl phosphate

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
0	5	Mean 31	847 0.8	16.3 0.8	48 2	56.1 1.5	19.2 0.7	34.2 0.5	1.8 0.2	98.4 11.7	16.7 1.1	18.0 1.0	296 13
250	5	Mean 9	852 0.5	16.3 0.5	48 1	56.5 1.1	19.2 0.5	33.9 0.5	1.8 0.3	101.2 8.7	16.8 1.4	17.8 1.2	297 16
500	5	Mean 18	860 0.1	16.3 0.1	49 1	56.5 1.2	19.0 0.3	33.6 0.4	1.5 0.4	95.7 9.7	17.7 1.7	17.9 1.2	273 23
1000	5	Mean 47	848 0.7	16.0 0.7	47 2	55.9 1.4	18.9 0.4	33.7 0.3	2.0 0.3	101.9 10.5	16.9 0.6	17.7 1.5	301 25

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 lauryl phosphate

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)	
			Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.		
0	5	Mean	96	84.0	0.2	14.4	0.9	0.0	0.5	0.0
		S.D.	21	5.4	0.3	4.2	1.3	0.0	0.0	0
250	5	Mean	90	82.1	0.3	16.3	1.0	0.0	0.3	0.0
		S.D.	11	5.0	0.4	5.8	1.2	0.0	0.3	0
500	5	Mean	95	85.5	0.0	13.2	1.1	0.0	0.2	0.0
		S.D.	18	7.0	0.0	7.0	0.7	0.0	0.3	0
1000	5	Mean	100	80.2	0.1	18.0	1.1	0.0	0.6	0.0
		S.D.	13	10.4	0.2	9.6	1.0	0.0	0.4	0

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 lauryl phosphate

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticulo- cyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 686	13.7	41	59.5	19.9	33.5	4.6	130.4	17.1	19.0	297
		S.D. 39	0.5	1	1.8	0.6	0.4	0.7	12.3	0.2	5.5	20
250	5	Mean 698	13.8	42	59.5	19.8	33.3	4.4	127.4	17.0	15.1	373**
		S.D. 16	0.6	2	2.3	0.6	0.3	0.8	19.6	0.7	0.5	41D
500	5	Mean 693	13.9	41	59.4	20.1	33.8	4.3	124.1	16.3	15.8	321
		S.D. 45	0.6	2	1.5	0.6	0.3	1.1	7.8	0.6	1.2	31
1000	5	Mean 685	14.0	42	61.7	20.5	33.2	4.0	136.4	16.9	15.9	343
		S.D. 26	0.3	1	2.2	0.5	0.6	0.8	25.8	0.7	0.6	30

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

Table 6-4

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

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No. 5	WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)	
			Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	
0	Mean	121	76.3	0.4	22.7	0.4	0.0	0.2	0.0	0
	S.D.	9	6.5	0.4	6.3	0.4	0.0	0.3	0.0	0
250	Mean	103	75.4	0.0	24.2	0.3	0.0	0.1	0.0	0
	S.D.	16	4.3	0.0	4.2	0.4	0.0	0.2	0.0	0
500	Mean	115	66.7*	0.3	32.2*	0.7	0.0	0.1	0.0	0
	S.D.	27	6.2D	0.4	6.1D	0.6	0.0	0.2	0.0	0
1000	Mean	142	76.4	0.2	22.9	0.4	0.0	0.1	0.0	0
	S.D.	25	3.9	0.3	3.6	0.4	0.0	0.2	0.0	0

* : 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 lauryl phosphate

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 849	16.3	47	55.8	19.2	34.4	1.6	107.3	17.0	18.6	271
		S.D. 31	0.6	2	1.0	0.4	0.5	0.2	5.5	0.8	0.5	45
1000	5	Mean 885	16.9	50	56.3	19.0	33.8	1.8	96.9	18.9	18.9	290
		S.D. 78	1.5	5	1.5	0.3	0.7	0.3	14.0	2.2	2.6	20

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 lauryl phosphate

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No. 5	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)	
			Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	
0	5	Mean S.D.	95 21	86.0 5.4	0.0 0.0	12.8 5.7	0.8 0.6	0.0 0.0	0.4 0.4	0.0 0.0
1000	5	Mean S.D.	85 19	75.4 24.9	0.2 0.3	22.4 24.7	1.5 0.6	0.0 0.0	0.5 0.5	0.0 0.0

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 lauryl phosphate

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean 834	16.1	47	56.0	19.3	34.4	1.5	105.2	16.5	16.5	225
		S.D. 34	0.7	2	1.3	0.3	0.5	0.4	5.7	1.0	2.7	19
1000	5	Mean 823	16.2	48	58.1*	19.7	33.9	2.0	90.3** 7.8T	16.3 0.3	16.0 1.1	226 25
		S.D. 28	0.2	1	1.1T	0.4	0.1	0.5				

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (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 lauryl phosphate

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No. 5	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)	
			Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.		
0	Mean	55	76.4	0.0	21.7	1.5	0.0	0.4	0.0	0
	S.D.	12	5.5	0.0	5.3	0.8	0.0	0.4	0.0	0
1000	Mean	64	86.1*	0.1	12.4*	1.1	0.0	0.3	0.0	0
	S.D.	22	4.0T	0.2	3.6T	0.7	0.0	0.3	0.0	0

* : 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 lauryl phosphate

Blood chemistry (Week 6 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	5	Mean	64	32	42	0	444	49	30	90	0.1	136
		S.D.	8	4	6	0	88	8	8	10	0.0	12
250	5	Mean	60	30	38	0	471	53	31	92	0.1	147
		S.D.	8	3	5	0	120	5	5	11	0.0	8
500	5	Mean	63	36	43	0	512	47	31	83	0.1	137
		S.D.	5	5	6	1	95	14	13	18	0.0	12
1000	5	Mean	68	44**	44	1	541	52	25	80	0.1	128
		S.D.	7	7D	9	0	118	11	8	12	0.0	12

** : p<0.01 (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 lauryl phosphate

Blood chemistry (Week 6 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	5	Mean	15	0.29	144	4.7	108	9.6	6.5	6.1	2.7	0.79
		S.D.	2	0.03	1	0.3	1	0.2	0.5	0.2	0.1	0.05
250	5	Mean	12	0.29	144	4.5	108	9.5	6.0*	6.0	2.7	0.82
		S.D.	1	0.02	1	0.1	1	0.2	0.2D	0.3	0.1	0.04
500	5	Mean	14	0.30	144	4.6	109	9.5	6.1	6.0	2.6	0.78
		S.D.	4	0.02	1	0.2	1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.01
1000	5	Mean	14	0.30	144	4.5	109	9.5	6.2	6.2	2.7	0.75
		S.D.	2	0.06	0	0.1	1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.04

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

Table 7-3

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

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

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	67	45	55	0	288	46	37	100	0.1	132
		S.D.	12	4	11	0	87	7	17	13	0.0	6
250	5	Mean	72	53	47	1	270	47	51	103	0.1	133
		S.D.	14	9	5	1	52	5	20	15	0.0	9
500	5	Mean	75	60	73	0	307	50	43	99	0.1	136
		S.D.	21	20	22	0	125	12	14	19	0.0	7
1000	5	Mean	68	59	51	0	462	44	60	91	0.1	133
		S.D.	6	7	12	0	171	5	13	8	0.0	4

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 lauryl phosphate

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	16	0.33	143	4.4	109	9.8	6.7	6.1	2.8	0.87
		S.D.	2	0.02	1	0.2	1	0.3	0.7	0.1	0.0	0.02
250	5	Mean	16	0.28	142	4.6	109	10.0	7.2	6.2	2.9	0.86
		S.D.	4	0.04	1	0.4	2	0.2	1.2	0.2	0.1	0.01
500	5	Mean	15	0.31	141	4.5	108	9.8	6.4	6.0	2.8	0.89
		S.D.	3	0.05	2	0.4	3	0.3	1.0	0.4	0.2	0.02
1000	5	Mean	17	0.34	141	4.6	109	10.0	7.4	5.9	2.7	0.86
		S.D.	3	0.02	1	0.2	2	0.3	0.8	0.2	0.1	0.06

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5

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

Blood chemistry (Day 14 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 63	37	48	0	316	52	28	89	0.1	142
		S.D. 7	3	7	1	45	11	17	12	0.0	15
1000	5	Mean 83	44	50	1	334	48	29	87	0.1	141
		S.D. 38	28	9	1	85	9	8	11	0.0	26

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 lauryl phosphate

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean 16	0.27	144	5.0	109	9.8	6.0	6.1	2.7	0.78
		S.D. 2	0.05	2	0.4	1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.03
1000	5	Mean 16	0.29	144	5.1	106	9.9	6.3	6.0	2.7	0.80
		S.D. 3	0.04	2	0.3	5	0.4	0.5	0.3	0.2	0.05

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 lauryl phosphate

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	63	30	42	1	184	64	13	124	0.1	128
		S.D.	8	7	8	0	56	18	4	30	0.0	15
1000	5	Mean	62	28	43	1	165	75	14	138	0.1	129
		S.D.	10	5	11	0	26	9	2	16	0.0	15

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

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

Blood chemistry (Day 14 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	17	0.32	143	5.0	111	9.5	4.9	6.2	2.8	0.82
		S.D.	3	0.04	1	0.4	0	0.2	0.9	0.1	0.1	0.04
1000	5	Mean	17	0.34	142	4.7	111	9.7	5.1	6.6**	2.9	0.79
		S.D.	2	0.02	1	0.2	1	0.2	1.3	0.2T	0.2	0.07

** : p<0.01 (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 lauryl phosphate

Organ weight of male rats (Main group)

Dose mg/kg	No.	Body weight g	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	5 484 37	5 2.13 0.09	5 28.7 3.3	5 331 84	5 1.41 0.06
	250	No. Mean S.D.	5 491 44	5 2.18 0.08	5 23.9 4.8	5 359 25	5 1.37 0.14
	500	No. Mean S.D.	5 456 32	5 2.05 0.07	5 23.5 4.4	5 195** 47D	5 1.30 0.18
Relative	1000	No. Mean S.D.	5 467 26	5 2.16 0.03	5 23.7 4.8	5 274 63	5 1.35 0.06
	0	No. Mean S.D.	5 0.44 0.05	5 5.9 0.6	5 68 15	5 0.29 0.02	5 2.71 0.23
	250	No. Mean S.D.	5 0.45 0.03	5 4.9 0.7	5 73 8	5 0.28 0.01	5 2.80 0.19
	500	No. Mean S.D.	5 0.45 0.04	5 5.1 0.8	5 43** 10D	5 0.28 0.02	5 2.63 0.11
	1000	No. Mean S.D.	5 0.46 0.02	5 5.1 1.2	5 59 12	5 0.29 0.02	5 2.73 0.39

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

D: Dunnett's test

Table 8-2

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

Organ weight of male rats (Main group)

	Dose mg/kg	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	5 0.68 0.06	5 3.22 0.27	5 58 9	12 490 31	12 3.20 0.24
	250	No. Mean S.D.	5 0.71 0.10	5 3.30 0.40	5 65 19	12 496 39	12 3.30 0.29
	500	No. Mean S.D.	5 0.67 0.07	5 3.22 0.32	5 67 14	12 473 30	12 3.38 0.28
Relative	1000	No. Mean S.D.	5 0.70 0.04	5 3.18 0.32	5 67 12	12 467 27	12 3.23 0.28
	0	No. Mean S.D.	5 0.14 0.01	5 0.67 0.07	5 12 2	12 0.65 0.04	12 273 14
	250	No. Mean S.D.	5 0.15 0.02	5 0.67 0.03	5 13 3	12 0.67 0.07	12 257 33
Relative	500	No. Mean S.D.	5 0.15 0.01	5 0.71 0.03	5 15 3	12 0.72* <td>12 272 20</td>	12 272 20
	1000	No. Mean S.D.	5 0.15 0.01	5 0.68 0.08	5 14 2	12 0.70 0.07	12 276 18

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

D: Dunnett's test

Table 8-3

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

Organ weight of female rats (Main group)

Dose mg/kg		Body weight g	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	5 296 12	5 1.92 0.09	5 16.9 2.5	5 235 37	5 0.92 0.02
	250	No. Mean S.D.	5 308 24	5 1.93 0.03	5 17.8 0.8	5 240 87	5 0.96 0.06
	500	No. Mean S.D.	5 321 12	5 1.97 0.06	5 17.6 4.2	5 268 63	5 1.00* 0.03D
Relative	1000	No. Mean S.D.	5 314 14	5 1.94 0.06	5 14.9 4.0	5 231 83	5 0.92 0.06
	0	No. Mean S.D.		5 0.65 0.04	5 5.7 0.8	5 80 14	5 0.31 0.01
	250	No. Mean S.D.		5 0.63 0.04	5 5.8 0.3	5 78 27	5 0.31 0.01
	500	No. Mean S.D.		5 0.62 0.03	5 5.5 1.3	5 83 17	5 0.31 0.01
	1000	No. Mean S.D.		5 0.62 0.02	5 4.8 1.3	5 73 24	5 0.29 0.01
							0.18

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

D: Dunnett's test

Table 8-4

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

Organ weight of female rats (Main group)

	Dose mg/kg	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	5 0.63 0.10	5 1.90 0.11
	250	No. Mean S.D.	5 0.57 0.12	5 72 8
	500	No. Mean S.D.	5 0.65 0.07	5 89 14
Relative	1000	No. Mean S.D.	5 0.68 0.21	5 79 9
	0	No. Mean S.D.	5 0.21 0.04	5 28 4
	250	No. Mean S.D.	5 0.19 0.03	5 23 3
	500	No. Mean S.D.	5 0.20 0.03	5 28 4
	1000	No. Mean S.D.	5 0.22 0.07	5 25 3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

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

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals	Body weight g	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver
				g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	508	2.12	28.2	299	1.42
			S.D.	57	0.09	4.0	98	0.21
	1000	5	Mean	438	2.07	23.6	278	1.35
			S.D.	106	0.07	5.3	172	0.30
Relative	0	5	Mean		0.42	5.6	58	0.28
			S.D.		0.04	0.5	14	0.02
	1000	5	Mean		0.50	5.5	58	0.32
			S.D.		0.15	0.8	31	0.08

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-6

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

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals	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	5	Mean 0.81	3.45	62	3.43	1368
			S.D. 0.13	0.40	10	0.19	63
	1000	5	Mean 0.61	2.89	58	2.76	1064
			S.D. 0.27	0.57	12	0.67	372
Relative	0	5	Mean 0.16	0.68	12	0.68	271
			S.D. 0.02	0.03	2	0.06	22
	1000	5	Mean 0.13	0.67	15	0.63	238
			S.D. 0.04	0.06	6	0.04	46

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

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

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	281	1.95	21.7	314	0.87	6.76
			S.D.	22	0.07	1.3	60	0.10	0.88
	1000	5	Mean	283	1.96	18.0**	294	0.87	6.97
			S.D.	12	0.04	1.9T	30	0.05	0.48
Relative	0	5	Mean		0.70	7.7	112	0.31	2.40
			S.D.		0.05	0.2	18	0.01	0.19
	1000	5	Mean		0.69	6.4*	104	0.30	2.46
			S.D.		0.04	0.7AT	14	0.03	0.18

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

T: Student's t-test

AT: Aspin-Welch t-test

Table 8-8

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

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean S.D.	0.52 0.10	1.93 0.21
	1000	5	Mean S.D.	0.54 0.10	75 7
Relative	0	5	Mean S.D.	0.19 0.03	22 4
	1000	5	Mean S.D.	0.19 0.03	26 3

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

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

Gross pathological findings (End of administration period)

Table 9-2

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

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
Lung(bronchus) Focus,dark red		0	0	0	1
Stomach Rough surface,mucosal,forestomach		0	1	0	0
Dilatation		0	1	0	0
Testis Small		0	1	-	-
Intestine,cecum Dilatation		0	1	0	0
Intestine,colon Dilatation		0	1	0	0
Intestine,duodenum Dilatation		0	1	0	0
Intestine,ileum Dilatation		0	1	0	0
Intestine,jejunum Dilatation		0	1	0	0

Table 10-1

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

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg):	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number:	5	5	5	5	5	5	5	5
Epididymis									
Number examined	5	0	0	5	-	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial	1	0	0	0	-	-	-	-	-
minimal	1	0	0	0	-	-	-	-	-
Heart									
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	5	
Myocarditis, focal	4	0	0	1	0	0	0	0	
minimal	4	0	0	1	0	0	0	0	
Kidney									
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	5	
Basophilia, tubular	3	0	0	1	0	0	0	1	
minimal	3	0	0	1	0	0	0	1	
Liver									
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	5	
Microgranuloma	3	0	0	1	0	0	0	0	
minimal	3	0	0	1	0	0	0	0	
Lung(bronchus)									
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	5	
Mineralization, arterial wall	1	0	0	0	0	0	0	1	
minimal	1	0	0	0	0	0	0	1	
Accumulation, foamy cell	2	0	0	1	1	0	0	3	
minimal	2	0	0	1	1	0	0	3	
Spleen									
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	5	
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	0	0	5	0	0	5	
minimal	0	0	0	0	2	0	0	1	
mild	0	0	0	0	3	0	0	4	
Stomach									
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5	
Cyst, inclusion	0	0	1	0	0	0	0	0	
present	0	0	1	0	0	0	0	0	
Erosion, glandular stomach	0	0	0	1	3	1	1	0	
minimal	0	0	0	0	3	1	0	0	
mild	0	0	0	1	0	0	1	0	
Erosion/ulcer, forestomach	0	0	4	4	0	1	1	1	
mild	0	0	4	1	0	1	1	1	
moderate	0	0	0	3	0	0	0	0	
Thickening, mucosal, forestomach	0	1	4	5	0	1	4	3	
minimal	0	1	1	0	0	1	1	0	
mild	0	0	2	3	0	0	3	2	
moderate	0	0	1	2	0	0	0	1	
Edema, submucosal, forestomach	0	1	5	5	0	0	4	3	
minimal	0	0	2	2	0	0	2	1	
mild	0	1	3	3	0	0	2	2	

Table 10-2

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

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 1000 5	F 0 5	F 1000 5
Stomach					
Number examined		5	5	5	5
Thickening, mucosal, forestomach moderate		0	1	0	0
		0	1	0	0

Table 11

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

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period (Main group)

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	2	10	3.8±0.4
250	12	0	0	0	2	10	3.8±0.4
500	12	0	0	0	4	8	3.7±0.5
1000	12	0	0	0	3	9	3.8±0.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12

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

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			Fertility index (%) c)
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	
0	12	2.7±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.7±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)
250	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
500	12	2.1±1.0	11/12(91.7)	11/11(100.0)	12	2.1±1.0	11/12(91.7)	11/11(100.0)
1000	12	2.6±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.6±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)

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

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

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

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

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborn pups (%c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	22.0 0.4	188 15.7 1.2	182 15.2 0.6	97.1 4.6	3 (1.7) (4.2)	166 13.8 0.7	98.3 4.2
	Mean										
	S.D.										
250	Total	12	12	100.0	21.9 0.3	210 17.5* 1.2D	196 16.3 1.6	93.3 4.9	2 (1.1) (2.5)	183 15.3* 1.4DT	98.9 2.5
	Mean										
	S.D.										
500	Total	11	11	100.0	22.0 0.5	171 15.5 2.1	163 14.8 2.0	95.4 5.1	0 (0.0) (0.0)	147 13.4 2.0	100.0 0.0
	Mean										
	S.D.										
1000	Total	12	12	100.0	21.9 0.4	195 16.3 1.8	189 15.8 1.4	97.5 9.0	4 (2.1) (5.4)	174 14.5 2.0	97.9 5.4
	Mean										
	S.D.										

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

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

c): (No. of stillborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

d): (No. of liveborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

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

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 14

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

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g)		External b) abnor- malities(%c)
					Male	Female	
0	12	Total	73	93	0.44		0
		Mean	6.1	7.8		6.6	6.3 (0.0)
		S.D.	1.7	1.5		0.5	0.5 (0.0)
250	12	Total	95	88	0.52		0
		Mean	7.9	7.3		6.3	6.1 (0.0)
		S.D.	1.8	1.8		0.5	0.4 (0.0)
500	11	Total	69	78	0.47		1d)
		Mean	6.3	7.1		6.7	6.4 (1.1)
		S.D.	2.4	1.5		0.5	0.5 (3.8)
1000	12	Total	86	88	0.49		0
		Mean	7.2	7.3		6.3	6.0 (0.0)
		S.D.	2.0	1.1		0.4	0.6 (0.0)

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

b): No. of liveborn pups with external abnormalities

c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100

d): Convoluted tail

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

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

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)	
		Day 0	Day 4		
0	Total	12	166	162	
	Mean		13.8	13.5	97.4
	S.D.		0.7	1.6	8.9
250	Total	12	183	183	
	Mean		15.3	15.3	100.0
	S.D.		1.4	1.4	0.0
500	Total	11	146 ^{b)}	146	
	Mean		13.3	13.3	100.0
	S.D.		2.3	2.3	0.0
1000	Total	12	174	172	
	Mean		14.5	14.3	98.7
	S.D.		2.0	2.1	3.0

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) × 100

b): One pup with external malformation was excluded.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16

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

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male		Female	
	0	4	0	4a)
0	No.	12	12	12
0	Mean	6.6	10.0	6.3
0	S.D.	0.5	1.0	0.5
250	No.	12	12	12
250	Mean	6.3	9.9	6.1
250	S.D.	0.5	1.2	0.4
500	No.	10 ^{b)}	10 ^{b)}	11
500	Mean	6.7	10.4	6.4
500	S.D.	0.5	1.0	0.5
1000	No.	12	12	12
1000	Mean	6.3	9.9	6.0
1000	S.D.	0.4	1.4	0.6

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

b): Male pups were not born in 1 dam.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

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

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
Male					
No. of pups examined		71	95	69	85
No. of pups with abnormal findings		1	1	0	2
Thymic remnant in neck		1	1	0	2
Female					
No. of pups examined		91	88	77	87
No. of pups with abnormal findings		3	1	0	3
Thymic remnant in neck		3	1	0	3