

最終報告書

N-エチルアニリンのラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

(試験番号 93-052)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

要 約

N-エチルアニリンの急性毒性試験を、5週齢のSD系(Crj:CD(SD))ラットを1用量群雌雄各5匹用い、240、300、375、469、586および732mg/kg用量を単回経口投与して実施した。

投与後14日間の死亡率から算出されたLD₅₀値(95%信頼限界)は雄で382(321-452)mg/kg、雌で553(459-727)mg/kgであった。主な中毒症状として、自発運動の低下、眼瞼下垂、深大呼吸に加え、メトヘモグロビン血症をうかがわせるチアノーゼや褐色尿の排泄が投与後短時間でみられ、さらに翌日には貧血症状と思われる全身の蒼白が認められた。体重は、投与翌日~3日に増加抑制ないし減少した。死亡は投与後1~3日に発現し、多くの例は体重減少を呈して死亡した。生存例には立毛や消瘦などがみられたが、概ね5~7日以降回復した。剖検においては、死亡例でメトヘモグロビンの色調と思われる脾臓、肺、肝臓および体腔内漿膜面の褐色化に加え、胃の前胃および腺胃部粘膜に黒色斑が高頻度でみられた。

試験目的

この試験は、N-エチルアニリンをラットに経口投与し、本被験物質の急性毒性を明らかにする目的で実施した。

試験材料及び方法

1. 被験物質 (資料 1, 2)

N-エチルアニリン (CAS No.103-69-5) は、

から提供されたもの (ロット番号: 純度: 99.6%) を使用した。

N-エチルアニリンの詳細は資料1に示したとおりである。試験に用いたN-エチルアニリンについては、投与前及び投与後に分析し、この間安定であったことを確認した (資料2)。

2. 供試動物及び飼育条件 (資料 3~5)

動物は、Crj:CD(SD)系のSPFラットを日本チャールス・リバー (株) より4週齢 (雄40匹、雌40匹) で導入し、12日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般状態の良好な雌雄各40匹からそれぞれ35匹を5週齢で供試した。投与時の平均体重 (体重の範囲) は、雄154(141~162)g、雌127(118~135)gであった。

動物の飼育は、馴化期間及び投与後の観察期間とも室温 22 ± 3 °C、湿度 $55 \pm 10\%$ (温湿度の測定結果: 資料3)、換気回数10回以上/時 (オールフレッシュエア方式)、照明12時間 (午前6時点灯、午後6時消灯) に設定されたバリアーシステム動物飼育室で、ステンレス製金網ケージ (276W×426D×200Hmm) に2~3匹ずつ雌雄別に収容して行った。飼料 [日本農産工業製、固型飼料ラボMRストック、ロット番号 93.12.56、汚染物質の分析結果: 資料4] と水 [1µmカートリッジフィルター濾過後紫外線照射による殺菌水道水、汚染物質の分析結果: 資料5] は自由に摂取させた。動物の飼育期間中を通じて、飼育条件、飼料および飲水の汚染分析の結果から試験成績に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化は認められなかった。

3. 供試動物数及び投与量

供試動物は、1群雌雄各5匹とし、投与直前の体重に基づく層化無作為抽出法により、各用量群に振り分けた。

投与用量は、予備試験結果を参考にして設定した。すなわち、雌雄とも260、264、510、714、1000および1400mg/kg用量を単回経口投与した結果、投与後14日間の死亡率（死亡動物数/投与動物数）は、それぞれ雄は0/3、2/3、2/3、3/3、3/3および3/3、雌は0/3、0/3、2/3、3/3、3/3および3/3であった。したがって、本試験の投与用量は、雌雄とも同一用量の0（対照群）、240、300、375、469、586および732mg/kg（公比1.25）に設定した。

4. 被験物質の調製及び投与方法

被験物質は、局方ゴマ油（宮澤薬品株式会社製、製造番号 AI 13）を溶媒にし、所定の投与用量になるような濃度の溶液に投与直前に調製した。投与液量は体重1kgあたり10mlとした。

投与方法は、胃ゾンデを用いて強制的に動物の胃内に単回経口投与（投与時刻：午前10時30分～11時05分）した。対照群には、溶媒のみを同様に投与した。動物は投与前日午後5時から投与後3時間まで絶食し、水のみを与えた。

5. 観察事項

観察期間は投与後14日間とし、その間の一般症状の観察と生死の確認は、投与日においては投与後1時間までと投与後約3時間及び6時間までにそれぞれ1回ずつ行い、これを投与0日とした。また、翌日（投与後1日）以降は、前日の午後5時から当日の午後5時までを1日とし、実際の観察は午前9時から午後5時までの間に少なくとも1回は行った。

体重は投与直前（投与0日）、投与後1、3、7及び14日に、また死亡動物については投与日を除く死亡発見日にも測定し、測定日間の体重増加量を算出した。

剖検は、死亡動物は発見後出来るだけ速やかに、生存動物は観察期間終了後エーテル麻酔死させて行った。

致死量は、投与後14日間の観察期間終了時における死亡率を基に、プロビット法を用いて、LD₅₀値、用量-死亡率曲線およびその傾きを求めた。

試験成績

1. LD₅₀値（Table 1, Figures 1, 2）

投与後14日間の死亡率は、240、300、375、469、586及び732mg/kg群において、それぞれ

雄では 0、20、40、80、100 および 100 %、雌では 0、0、20、0、80 および 80 % であった。

死亡率から計算された LD₅₀ 値 (95% 信頼限界) は、雄 : 382 (321 - 452) mg/kg、雌 : 553 (459 - 727) mg/kg であった。用量-死亡率曲線は、Figures 1 および 2 に示した。

2. 一般状態 (Table 2, Appendices 1, 2)

被験物質投与の全用量群の雌雄に共通して、投与後 15~60 分より自発運動の低下およびチアノーゼがみられ、また多くの例では眼瞼下垂も認められた。さらに、雄の 732mg/kg 群、雌の 586mg/kg 以上の用量群で、30~60 分より呼吸の深大化が認められた。投与翌日 (1 日) には、これらの症状は回復ないし回復傾向がみられたが、全身の蒼白が用量に依存して認められた。また、投与後 1~3 時間以降に褐色尿の排泄が用量に依存して認められた。死亡動物は、投与後 1~3 日にみられ、その多くは自発運動の低下、全身の蒼白および呼吸の深大化等を呈し、次第に呼吸が微弱化して死亡した。生存動物では、上記症状は雌雄とも投与後 5 ないし 7 日以降回復したが、その他に投与後 2~8 日に立毛および削瘦が散見され、また雌の 586 および 732mg/kg 群の各 1 例に投与後 6 ないし 8 日より尾端の壊疽がみられた。

3. 体重の推移 (Table 3, Appendices 3, 4)

雌雄とも投与後 1 日より用量に依存して体重の増加抑制ないし減少がみられ、3 日にはより重度化し、この間の死亡例の多くは著明な体重減少がみられた。生存動物は症状の回復した 7 日以降順調な増加が認められた。

4. 剖検所見 (Table 4, Appendices 5, 6)

死亡動物においては、雌雄とも全例に脾臓の暗褐色化が、多くの例で肺、肝臓および体腔内漿膜面の褐色化が認められた。また、胃の前胃部および腺胃部粘膜に出血を伴う粘膜障害と考えられる黒色斑が多くの例に認められた。生存例では雌の 3 例に障害後の癒痕と思われる白色斑が前胃部粘膜にみられた。

考 察

N-エチルアニリンのラットを用いた急性毒性試験を、単回経口投与により実施した。

その結果、死亡率より計算されたLD₅₀値は、雄で 382mg/kg および雌で553 mg/kg であり、雌に比べ雄で若干毒性が強く現れた。

N-エチルアニリンは芳香族アミン化合物に属し、この系統の化合物の多くに共通した毒性としてメトヘモグロビン血症が知られている¹⁾。本試験において投与日に認められたチアノーゼや投与翌日の全身蒼白および死亡例の脾臓、肺、肝臓および体腔内漿膜面などの褐色化などは、いずれもメトヘモグロビン血症あるいはそれに伴う貧血所見と考えられ、褐色尿の排泄はヘモグロビン尿と推察された。死亡例は、これらの症状の重度化に加え、著しい体重減少を伴って投与後1～3日の間に死亡した。死亡例の多くで、剖検において上述の臓器の色調の変化に加え、前胃部および腺胃部粘膜に胃障害を示唆する黒色斑がみられた。この胃障害はメトヘモグロビン血症とともに死因との関連性がうがわれる。生存例はチアノーゼや蒼白の回復に伴い体重も順調に増加し、概ね5～7日以降回復した。なお、高用量群の雌2例に末梢の循環障害によると思われる尾端壊疽がみられたが、発現時期が上記症状の消失後であり、また発現頻度が低く、剖検においてもこれに関連すると思われる異常は認められなかったため、被験物質投与との関連性は明らかでなかった。

引用文献

- 1) 和田 攻編 “毒性試験講座18, 産業化学物質, 環境化学物質”、地人書館、129-151(1991)

N-エチルアニリンのラットを用いた経口投与による
急性毒性試験

(試験番号93-052)

最終報告書 添付資料A

(群別平均値表)

平成 6年 5月30日

財団法人 畜産生物科学安全研究所

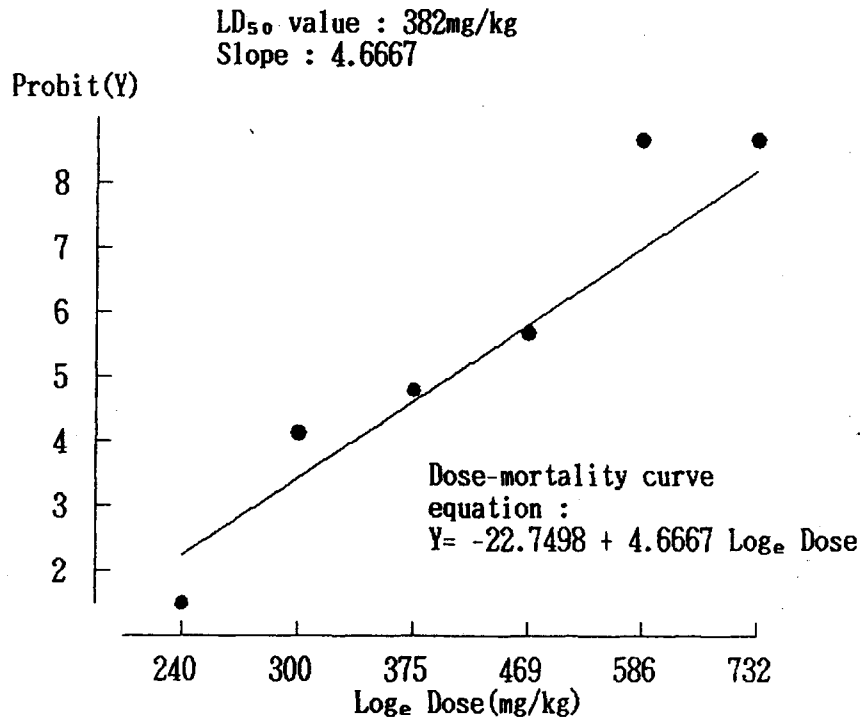


Fig. 1 Dose-mortality curve of acute toxicity in male rats

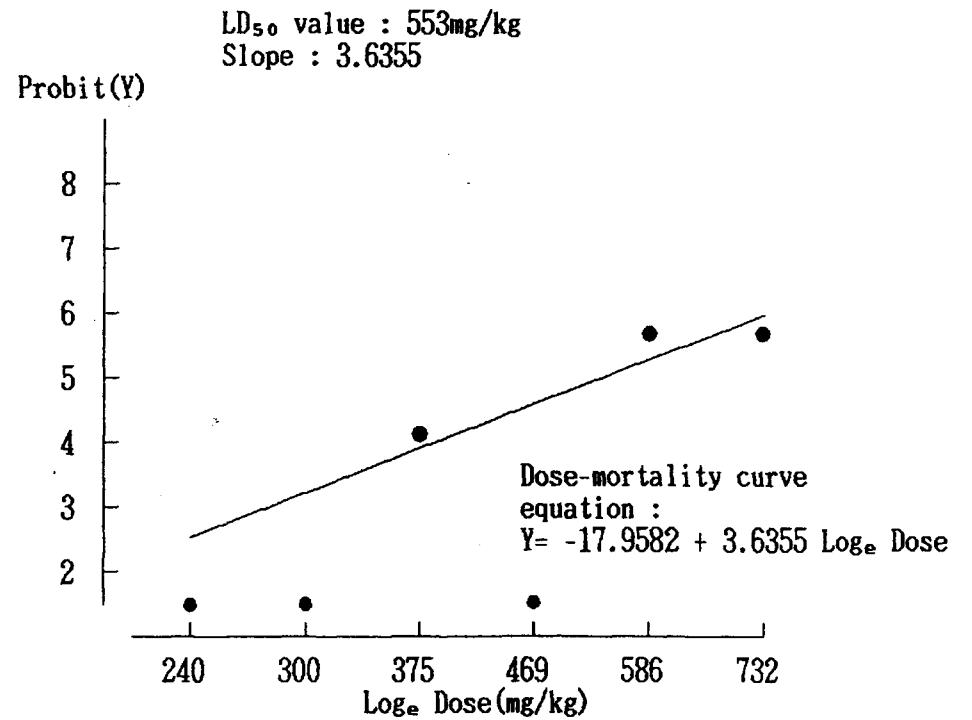


Fig. 2 Dose-mortality curve of acute toxicity in female rats

Table 1 Acute toxicity in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals died												Mortality ^a	LD ₅₀ (mg/kg) (95% Confidence limit)		
			Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 ~ 14					
			Hrs.	~1	~3	~6												
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	382 (321 — 452)	
	240	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	300	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5		
	375	5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2/5		
	469	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5		
	586	5	0	0	0	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-	5/5		
	732	5	0	0	0	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5/5		
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	553 (459 — 727)	
	240	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	300	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	375	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/5		
	469	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	586	5	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	4/5		
	732	5	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5		

a : Number of animals died / Number of animals examined

2

Study No. 93-052

Table 2-1 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hrs. ~ 1	~ 3 ~ 6																
Decreased locomotor activity	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	5/5	5/5	5/5	5/5	4/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	5/5	5/5	5/5	5/5	2/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	5/5	5/5	5/5	5/5														
		732	5/5	5/5	5/5	2/2														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		300	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		375	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
		469	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		586	5/5	5/5	5/5	4/4	2/2	2/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		732	5/5	5/5	5/5	4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

3

Table 2-2 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
			Hrs. ~ 1	~ 3	~ 6																		
Ptosis of eyelid	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5			
		240	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5		
		300	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4		
		375	5/5	5/5	5/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3		
		469	5/5	5/5	5/5	0/5	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
		586	5/5	5/5	5/5	0/5																	
		732	5/5	5/5	5/5	1/2																	
		Ptosis of eyelid	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
				240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
				300	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
375	5/5			5/5	5/5	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4		
469	5/5			5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5		
586	5/5			5/5	5/5	0/4	0/2	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
732	5/5			5/5	5/5	2/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-3 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hrs. ~ 1 ~ 3	Hrs. ~ 3 ~ 6																
Cyanosis	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	5/5	5/5	5/5	5/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	5/5	5/5	5/5	5/5	2/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	5/5	5/5	5/5	5/5														
		732	5/5	5/5	5/5	2/2														
Cyanosis	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		300	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		375	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
		469	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		586	5/5	5/5	5/5	4/4	2/2	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		732	5/5	5/5	5/5	4/4	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-4 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hrs. ~ 1	~ 3	~ 6																
Pallor	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	5/5	4/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	0/5	0/5	0/5	3/5	4/4	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	2/2	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	0/5	0/5	0/5	2/5															
		732	0/5	0/5	0/5	2/2															
		Pallor	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
240	0/5			0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
300	0/5			0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
375	0/5			0/5	0/5	0/5	5/5	4/4	4/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
469	0/5			0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
586	0/5			0/5	0/5	3/4	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
732	0/5			0/5	0/5	4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-5 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
			Hrs. ~ 1	~ 3 ~ 6															
Deep and slow respiration	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	0/5	0/5	0/5	1/5	1/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	0/5	0/5	0/5	5/5	1/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	0/5	0/5	0/5	2/5													
		732	5/5	5/5	5/5	2/2													
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		469	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		586	0/5	5/5	5/5	4/4	1/2	2/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		732	5/5	5/5	5/5	4/4	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-6 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
			Hrs. ~ 1	~ 3	~ 6															
Piloerection	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/2	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	0/5	0/5	0/5	0/5														
		732	0/5	0/5	0/5	0/2														
Piloerection	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		586	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		732	0/5	0/5	0/5	0/4	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-7 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
			Hrs. ~ 1	Hrs. ~ 3 ~ 6															
Emaciation	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/2	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	0/5	0/5	0/5	0/5													
		732	0/5	0/5	0/5	0/2													
		Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
586	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
732	0/5	0/5	0/5	0/4	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

6

Study No. 93-052

Table 2-8 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
			Hrs. ~ 1	~ 3	~ 6																	
Gangrene of tail	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5		
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		586	0/5	0/5	0/5	0/5																
		732	0/5	0/5	0/5	0/2																
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		240	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		300	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		375	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		469	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		586	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
		732	0/5	0/5	0/5	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-9 Clinical signs in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hrs. ~ 1	~ 3	~ 6																
Brown in color of urine *	Male	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		300	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		375	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		469	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		586	-	+	++	+++															
		732	-	+	+++	+++															
	Female	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		300	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
375		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
469		-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
586		-	-	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
732		-	-	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

* : The color of urine in the tray placed under the wire-bottom cages for catching urine and feces.

- : Not detected; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Marked

Table 3 Body weights - Mean values in rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Day 0	1		3		7		14	
Male	0	5	154 ± 7	177 ± 7	+23 ^a	199 ± 19	+22	239 ± 8	+40	299 ± 11	+60
	240	5	154 ± 6	170 ± 10	+16	188 ± 10	+18	230 ± 11	+42	289 ± 11	+59
	300	5	155 ± 7	166 ± 9	+11	176 ± 21(4)	+10	226 ± 19(4)	+50	297 ± 17(4)	+71
	375	5	155 ± 6	166 ± 8	+11	169 ± 19(3)	+3	221 ± 15(3)	+52	290 ± 26(3)	+69
	469	5	155 ± 6	164 ± 12	+9	129(1)	-35	171(1)	+42	236(1)	+65
	586	5	154 ± 5	161 ± 10	+7						
	732	5	154 ± 8	162 ± 4(2)	+8						
Female	0	5	126 ± 4	146 ± 6	+20	158 ± 7	+12	175 ± 5	+17	197 ± 5	+22
	240	5	127 ± 4	142 ± 5	+15	155 ± 7	+13	173 ± 7	+18	197 ± 10	+24
	300	5	126 ± 6	137 ± 7	+11	148 ± 16	+11	172 ± 12	+24	198 ± 11	+26
	375	5	126 ± 5	135 ± 7	+9	132 ± 7(4)	-3	161 ± 11(4)	+29	194 ± 10(4)	+33
	469	5	128 ± 6	135 ± 7	+7	124 ± 9	-11	152 ± 18	+28	189 ± 7	+37
	586	5	127 ± 5	129 ± 11(4)	+2	126 ± 6(2)	-3	162(1)	+36	203(1)	+41
	732	5	127 ± 5	130 ± 10(4)	+3	105(1)	-25	123(1)	+18	171(1)	+48

(N): Number of animals examined; a : Increase from last mean body weight measured(g).

Table 4 - 1 Summary of necropsy findings in male rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Organs : Findings	Dose (mg/kg) Number of animals examined	0	240	300	375	469	586	732
		5 ^a (0) ^b	5(0)	4(1)	3(2)	1(4)	0(5)	0(5)
Stomach(nonglandular region) : Black spots		0(0)	0(0)	0(1)	0(2)	0(3)	0(3)	0(1)
Stomach(glandular region) : Black spots		0(0)	0(0)	0(0)	0(1)	0(0)	0(3)	0(3)
Dark brown in color of lung, liver and/or parietal peritoneum		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)	0(2)	0(5)
Spleen : Dark brown in color		0(0)	0(0)	0(1)	0(2)	0(4)	0(5)	0(5)

a: Number of animals survived; b : Number of animals died

Table 4 - 2 Summary of necropsy findings in female rats after a single oral treatment of N-ethylaniline

Organs : Findings	Dose (mg/kg)	0	240	300	375	469	586	732
	Number of animals examined	5 ^a (0) ^b	5 (0)	5 (0)	4 (1)	5 (0)	1 (4)	1 (4)
Stomach (nonglandular region)								
: Black spots		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (1)	0 (2)
: Whitish spots		0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomach (glandular region) : Black spots		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (2)
Dark brown in color of lung, liver and/or parietal peritoneum		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (2)	0 (3)
Spleen : Dark brown in color		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (4)
Tail : Gangrene		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)

a: Number of animals survived; b : Number of animals died