

最終報告書

o-アセトアセトトルイジドのラットを用いる
経口投与による急性毒性試験

(試験番号：97-078)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

要約	-----	1
目的	-----	2
材料および方法		
1. 被験物質	-----	2
2. 供試動物および飼育条件	-----	2
3. 供試動物数および投与量	-----	2
4. 投与液調製および投与方法	-----	3
5. 観察事項	-----	3
結果		
1. LD ₅₀ 値	-----	4
2. 一般状態	-----	4
3. 体重の推移	-----	4
4. 病理学検査	-----	4
考察および結論	-----	5
添付資料		
A. 表および群別平均値表		
Figures 1, 2	用量-死亡率曲線	----- 1
Table 1	死亡および致死量	----- 2
Table 2	一般状態	----- 3
Table 3	体重	----- 15
Table 4	剖検	----- 16

要 約

o-アセトアセトトルイジドの急性毒性試験を、5週齢のSD系[Crj:CD(SD)]ラットを1用量群雌雄各5匹用い、0(対照)、819、1024、1280、1600、2000および2500mg/kg用量を単回経口投与して実施した。

死亡は、雄で1280mg/kg以上、雌で1600mg/kg以上の群において投与後3時間から2日の間に認められた。主な中毒症状として自発運動の低下、腹臥位、筋弛緩、眼瞼下垂、呼吸深大化、立毛、体温降下、流涙および全身蒼白が認められた。死亡動物は、これらの症状が重度化し、呼吸が微弱となって死亡した。生存動物の症状は、投与後1日から5日までに概ね回復し、13日には全て回復した。体重は、投与後1日に用量依存的に減少が認められたが、3日には回復傾向が認められた。剖検では、投与翌日以降の死亡動物で、腺胃の点状出血、胃および腸の血様内容物ならびに膀胱の膨満が認められた。腺胃の病理組織学検査では、粘膜のびらんが観察された。

以上より、投与後14日の死亡率から算出されたLD₅₀値(95%信頼限界)は、雄で1854(1549-2298)mg/kg、雌1945(1654-2318)mg/kgであった。

いて層化無作為抽出法により行い、各群の体重が均一になるようにした。

投与用量は、予備試験の結果に基づいて設定した。すなわち、1用量群雌雄各3匹のラットを用い、雌雄とも593、889、1333、2000および3000mg/kg用量を単回経口投与した結果、雌雄とも593mg/kg以上の用量で中毒症状がみられ、死亡率（死亡動物数／供試動物数）は、それぞれ雄で0/3、0/3、0/3、3/3および3/3、雌で0/3、0/3、0/3、2/3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LD₅₀値が得られると判断された819、1024、1280、1600、2000および2500mg/kg（公比1.25）の6用量を設定した。他に、媒体のみ投与の対照を設けた。

4. 投与液調製および投与方法

o-アセトアセトトルイジドは、水および植物油に難溶であるため、1.0%メチルセルロース水溶液に懸濁したところ、均一な投与液の調製が可能であった。したがって、本投与液は、被験物質を1.0%メチルセルロース水溶液[メチルセルロース100 cP：和光純薬工業(株)製 Lot No. TPK 5604；局方精製水：共栄製薬(株)製 Lot No. 181124]を媒体にして、所定の投与用量になるような濃度（819mg/kg：8.19^{w/v}%；1024mg/kg：10.24^{w/v}%；1280mg/kg：12.80^{w/v}%；1600mg/kg：16.00^{w/v}%；2000mg/kg：20.00^{w/v}%；2500mg/kg：25.00^{w/v}%）の懸濁液に調製した。調製は投与直前に行った。投与液量は、体重100g当り1mLとした。投与方法は、テフロン製胃ゾンデおよび注射筒を用いて動物の胃内に単回投与（投与時刻：午前10:31～10:54）した。なお、動物は前日の午後5時より投与後3時間まで除餌し、水のみを自由に摂取させた。

5. 観察事項

観察期間は投与後14日間とし、その間の一般状態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1～3時間および3～6時間の間に少なくとも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、投与翌日は午前午後各1回、その後は1回行った。体重は、投与直前（投与0日）、投与後1、3、7および14日に測定し、また測定日間の体重増加量を算出した。剖検は、死亡例は発見後直ちに、生存例は観察期間終了後にエーテル麻酔死させて行った。病理組織学検査は、剖検で投与翌日以降の死亡動物に胃の変化が認められたので、それらの内投与後24時間以降

の死亡例で死後変化の認められなかった2匹(いずれも雌の1600mg/kg群 No. 525, 2500mg/kg群 No. 534) について胃を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定後、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。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。

結果

1. LD₅₀値 (Table 1)

死亡は、雄で1280mg/kg以上、雌で1600mg/kg以上の群に認められ、雄の1280、1600、2000および2500mg/kg群における死亡率は、それぞれ 20、0、60および100%、雌の1600、2000および2500mg/kg群における死亡率は、それぞれ 20、40および100%であった。死亡率より算出された LD₅₀値 (95%信頼限界)は、雄 1854(1549-2298)mg/kg、雌 1945(1654-2318)mg/kgであった。用量-死亡率曲線は Figure 1 および 2 に示した。

2. 一般状態 (Table 2, Appendix 6)

被験物質の投与の全用量群の雌雄に共通して、投与後約10分から自発運動の低下および腹臥位が認められた。また、多くの例で筋弛緩、眼瞼下垂および呼吸深大化が認められた。さらに、投与後1~3時間から立毛、体温降下および流涙、投与翌日(投与後1日)から全身蒼白が、用量に依存して認められた。その他に、よろめき歩行、削瘦および下腹部の汚れが散見された。死亡動物は、これらの症状が重度化し、次第に呼吸微弱化し、投与後3時間~2日の間に死亡した。生存動物の症状は、投与後3~6時間から回復傾向が認められ、多くの症状は投与翌日から5日までに回復したが、全身蒼白のみ12日まで認められた。

3. 体重推移 (Table 3, Appendix 7)

雌雄とも投与後1日に、対照群に比べて体重減少が用量に依存して認められた。しかし、3日には回復傾向を示し、多くの症状が回復した7日以降は順調な増加が認められた。

4. 病理学検査 (Table 4, Appendices 8, 9)

死亡動物の剖検において、投与翌日以降に死亡した雌雄の多くの例で、腺胃の点状出血およびそれとの関連性が考えられる胃および腸の血様内容物、ならびに膀胱の膨満がみら

れた。また、雌1例には腹水の貯溜が認められた。腺胃の病理組織学検査では、点状出血は粘膜のびらんであることが確認された。投与日の死亡動物および14日間生存動物の剖検では、肉眼的変化は認められなかった。

考察および結論

o-アセトアセトトルイジドのラットを用いる急性毒性試験を単回経口投与により実施した。

o-アセトアセトトルイジドのラットにおける経口LD₅₀値は1600mg/kgとの報告¹⁾がある。今回の試験では、LD₅₀値は、雄で1854mg/kg、雌で1945mg/kgであり、上述の報告と概ね一致した結果が得られた。主な中毒症状として、自発運動の低下、腹臥位、筋弛緩、眼瞼下垂、呼吸深大化、立毛、体温降下、流涙および全身蒼白が認められた。生存動物において、これらの症状の多くは、投与後1日から5日までに回復したが、全身蒼白のみ12日まで認められた。死亡動物は、これらの症状が重度化し、次第に呼吸が微弱化して投与後3時間から2日までの間に死亡した。体重は、投与翌日(投与後1日)に用量依存的に減少した。剖検では、投与翌日以降の死亡動物の多くに、腺胃の点状出血が認められ、病理組織学的には粘膜のびらんであることが確認された。また、腺胃からの出血と関連すると考えられる胃および腸の血様内容物、ならびに膀胱の膨満が認められた。中毒症状として持続的に認められた全身蒼白については、14日間生存動物の腺胃には変化が認められなかったが、上述の胃の変化に加え、ラットへの反復投与により溶血性貧血が認められている²⁾ことと関連性があるものと考えられた。

以上の結果から、LD₅₀値は、雄で1854mg/kg、雌で1945mg/kgであった。

文献

- 1) REGISTRY OF EFFECTS CHEMICAL SUBSTANCES, AK6550000
- 2) 「o-アセトアセトトルイジドのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性試験」所内資料, 1998

最終報告書

o-アセトアセトトルイジドのラットを用いる
経口投与による急性毒性試験

(試験番号：97-078)

添付資料 A

図・群別平均値表

LD₅₀ value : 1854mg/kg

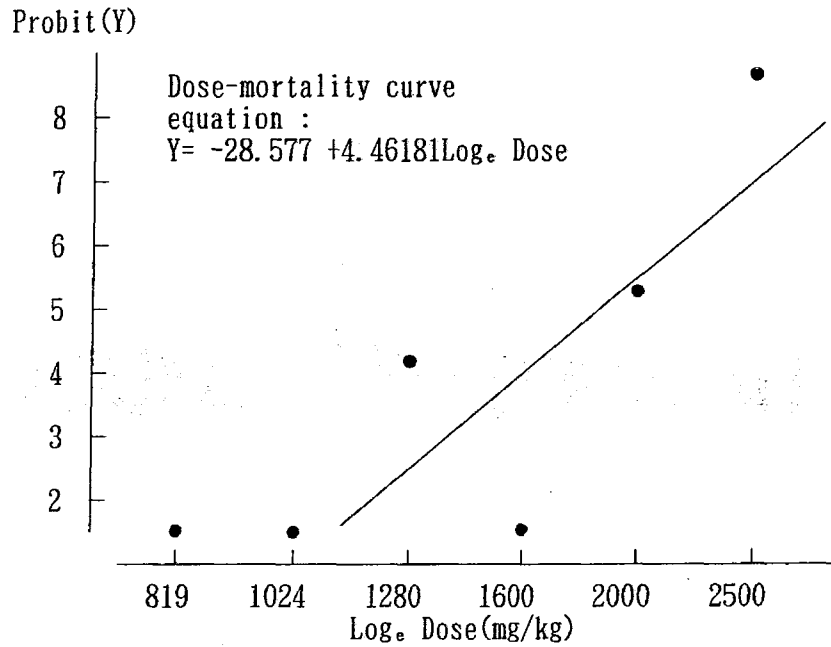


Fig. 1 Dose-mortality curve of acute toxicity in male rats

LD₅₀ value : 1945mg/kg

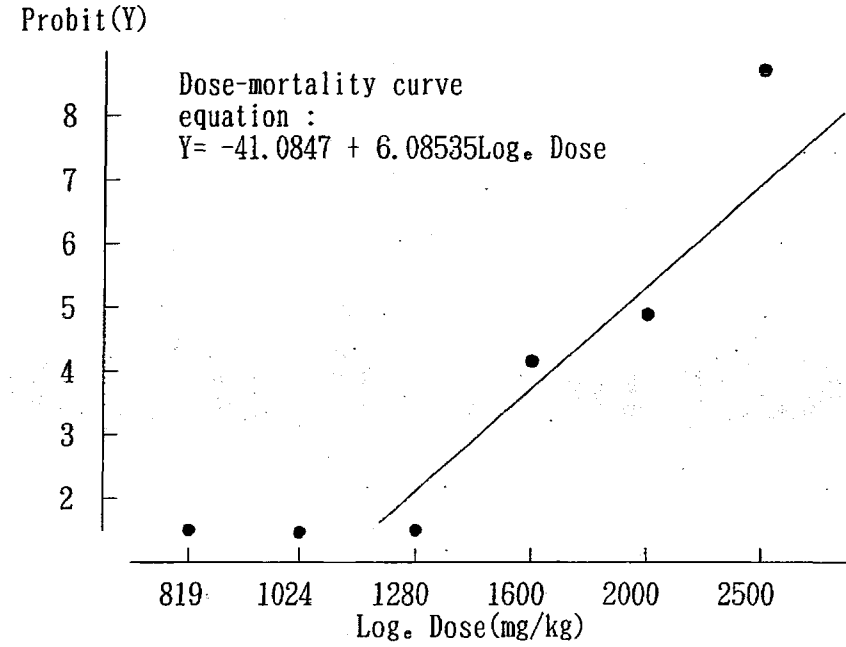


Fig. 2 Dose-mortality curve of acute toxicity in female rats

Table 1 Mortality and LD50 value of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals that died												Mortality	LD50 value [95% Confidence limits] (mg/kg)	
			Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9~14			
			Hr: 1	3	6												
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 ^a /5 ^b	1854 [1549 - 2298]
	819	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1024	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1280	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/5	
	1600	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	2000	5	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3/5	
	2500	5	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	1945 [1654 - 2318]
	819	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1024	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1280	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1600	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/5	
	2000	5	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2/5	
	2500	5	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	

a : Number of animals that died; b : Number of animals examined

Table 2-1 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	1	3															6	
No abnormalities detected	Male	0	5 ^a /5 ^b	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
		819	0/5	0/5	0/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
		1024	0/5	0/5	0/5	2/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
		1280	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
		1600	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	2/5	3/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
		2000	0/5	0/4	0/4	0/4	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
		2500	0/5	0/3	0/3	0/3															
	Female	0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
		819	0/5	0/5	0/5	2/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
		1024	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
		1280	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
		1600	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4
		2000	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	2/3	3/3	3/3	3/3
		2500	0/5	0/4	0/3	0/2															

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

Table 2-2 Incidence of clinical signs of rats treated orally with *o*-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	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	0/5	
		819	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
		1024	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
		1280	5/5	5/5	5/5	4/4	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	0/4
		1600	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	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
		2000	5/5	4/4	4/4	4/4	1/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	5/5	3/3	3/3	3/3															
	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	
		819	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
		1024	5/5	5/5	5/5	1/5	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
		1280	5/5	5/5	5/5	4/5	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
		1600	5/5	5/5	5/5	4/5	3/5	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
		2000	5/5	4/4	3/3	2/3	2/3	1/3	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
		2500	5/5	4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-3 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
			Hr.	1	3														
	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
		819	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
		1024	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
		1280	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	0/4
		1600	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2000	5/5	4/4	3/4	3/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	5/5	3/3	3/3	3/3													
Prone position	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
		819	5/5	2/5	1/5	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
		1024	5/5	5/5	4/5	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
		1280	5/5	5/5	4/5	1/5	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
		1600	5/5	5/5	4/5	3/5	2/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2000	5/5	4/4	1/3	1/3	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
		2500	5/5	4/4	3/3	2/2													

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

Table 2-4 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	1	3															6	
Hypotonia	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	
		819	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
		1024	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
		1280	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	0/4	0/4	0/4
		1600	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	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
		2000	5/5	4/4	4/4	3/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	5/5	3/3	3/3	3/3															
	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	
		819	5/5	5/5	3/5	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
		1024	5/5	5/5	4/5	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
		1280	5/5	5/5	4/5	1/5	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
		1600	5/5	5/5	5/5	3/5	2/5	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
		2000	5/5	4/4	3/3	1/3	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	0/3
		2500	5/5	4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-5 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
			Hr.	1	3															6
Ptosis	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
		819	5/5	2/5	3/5	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
		1024	5/5	3/5	2/5	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
		1280	5/5	4/5	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	0/4
		1600	5/5	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2000	5/5	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	5/5	0/3	0/3	0/3														
Ptosis	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	
		819	5/5	0/5	1/5	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	
		1024	5/5	3/5	1/5	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	
		1280	5/5	1/5	1/5	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	
		1600	5/5	3/5	1/5	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	
		2000	5/5	2/4	0/3	1/3	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	
		2500	5/5	2/4	0/3	0/2														

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

Table 2-6 Incidence of clinical signs of rats treated orally with *o*-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	0	6																
Deep 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	0/5	
		819	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	
		1024	5/5	5/5	4/5	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
		1280	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	0/4	0/4	0/4
		1600	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	1/5	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
		2000	5/5	4/4	3/4	3/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	5/5	3/3	3/3	3/3															
		Deep respiration	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
819	4/5			2/5	1/5	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	
1024	5/5			5/5	4/5	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
1280	5/5			5/5	4/5	1/5	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
1600	5/5			5/5	4/5	3/5	2/5	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
2000	5/5			4/4	1/3	1/3	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	0/3
2500	4/5			4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-7 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	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	
		819	0/5	5/5	5/5	1/5	1/5	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
		1024	0/5	5/5	5/5	1/5	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
		1280	0/5	5/5	5/5	4/4	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	0/4
		1600	0/5	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	0/5
		2000	0/5	4/4	4/4	4/4	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	3/3	3/3	3/3	3/3														
	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	
		819	0/5	5/5	5/5	2/5	1/5	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
		1024	0/5	5/5	5/5	1/5	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
		1280	0/5	5/5	5/5	4/5	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
		1600	0/5	5/5	5/5	4/5	3/5	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2000	0/5	4/4	3/3	3/3	2/3	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
		2500	0/5	4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-8 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
			Hr.	0	0																	
Hypothermia	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		
		819	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	0/5	0/5	0/5	
		1024	0/5	5/5	4/5	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	
		1280	0/5	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	0/4	0/4	0/4	
		1600	0/5	5/5	5/5	5/5	2/5	1/5	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	
		2000	0/5	4/4	3/4	3/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	
		2500	0/5	3/3	3/3	3/3																
	Hypothermia	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	
			819	0/5	2/5	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
			1024	0/5	5/5	4/5	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
			1280	0/5	5/5	4/5	1/5	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
			1600	0/5	5/5	4/5	3/5	2/5	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
			2000	0/5	3/4	1/3	1/3	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	0/3
			2500	0/5	4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-9 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	0 1	0 3															0 6	
Pale skin	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	
		819	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	
		1024	0/5	0/5	0/5	3/5	1/5	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
		1280	0/5	0/5	0/5	4/4	4/4	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
		1600	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		2000	0/5	0/4	0/4	4/4	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	0/3	0/3	3/3															
Pale skin	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	
		819	0/5	0/5	0/5	2/5	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
		1024	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	0/5
		1280	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	0/5
		1600	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	2/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2000	0/5	0/4	0/3	3/3	3/3	3/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	1/3	0/3	0/3	0/3
		2500	0/5	0/4	0/3	2/2															

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

Table 2-10 Incidence of clinical signs of rats treated orally with *o*-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
			Hr.	1	3															6	
	Male	0	0/5 ^a	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	
		819	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
		1024	0/5	0/5	1/5	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
		1280	0/5	3/5	4/5	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	0/4
		1600	0/5	3/5	4/5	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
		2000	0/5	3/4	3/4	3/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	3/3	3/3	3/3															
		Lacrimation	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
819	0/5			0/5	1/5	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
1024	0/5			0/5	4/5	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
1280	0/5			3/5	4/5	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
1600	0/5			3/5	3/5	2/5	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
2000	0/5			2/4	1/3	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	0/3	0/3
2500	0/5			4/4	3/3	2/2															

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

Table 2-11 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
			Hr. 1	3	6															
Stagger gait	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
		819	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
		1024	0/5	0/5	1/5	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
		1280	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
		1600	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
		2000	0/5	0/4	1/4	1/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	0/3	0/3	0/3														
Stagger gait	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	
		819	1/5	3/5	2/5	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	
		1024	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	
		1280	0/5	0/5	0/5	1/5	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	
		1600	0/5	0/5	1/5	1/5	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	
		2000	0/5	0/4	2/3	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	
		2500	0/5	0/4	0/3	0/2														

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

Table 2-12 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
			Hr.	0	0														
			1	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
		819	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
		1024	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
		1280	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
		1600	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	5/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2000	0/5	0/4	0/4	1/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	0/3	0/3	0/3													
		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
		819	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	
		1024	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	
		1280	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
		1600	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
		2000	0/5	0/4	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	
		2500	0/5	0/4	0/3	0/2													

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

Table 2-13 Incidence of clinical signs of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
			Hr. 1	3	6														
	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
		819	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
		1024	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
		1280	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
		1600	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
		2000	0/5	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2500	0/5	0/3	0/3	0/3													
Soiled perineal region	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
		819	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
		1024	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
		1280	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
		1600	0/5	0/5	0/5	1/5	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
		2000	0/5	0/4	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2500	0/5	0/4	0/3	0/2													

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

Table 3 Body weights of rats treated orally with o-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Sex	Dose (mg/kg)	Body weight (g)				
		Day 0	1	3	7	14
Male	0	128 ± 4 (5)	151 ± 6 (5) [23] ^a	173 ± 8 (5) [22]	215 ± 10 (5) [42]	282 ± 13 (5) [67]
	819	128 ± 6 (5)	140 ± 8 (5) [12]	166 ± 9 (5) [26]	210 ± 12 (5) [44]	280 ± 19 (5) [70]
	1024	129 ± 4 (5)	139 ± 8 (5) [10]	163 ± 9 (5) [24]	205 ± 9 (5) [42]	277 ± 16 (5) [72]
	1280	129 ± 4 (5)	127 ± 4 (4) [-2]	150 ± 10 (4) [23]	194 ± 10 (4) [44]	269 ± 11 (4) [75]
	1600	128 ± 4 (5)	119 ± 4 (5) [-9]	124 ± 11 (5) [5]	174 ± 10 (5) [50]	246 ± 12 (5) [72]
	2000	128 ± 4 (5)	127 ± 15 (4) [-1]	162 ± 21 (2) [35]	208 ± 13 (2) [46]	283 ± 7 (2) [75]
	2500	129 ± 5 (5)	118 ± 4 (3) [-11]			
Female	0	113 ± 4 (5)	130 ± 4 (5) [17]	147 ± 5 (5) [17]	167 ± 4 (5) [20]	190 ± 2 (5) [23]
	819	113 ± 4 (5)	127 ± 3 (5) [14]	145 ± 7 (5) [18]	170 ± 7 (5) [25]	196 ± 8 (5) [26]
	1024	113 ± 4 (5)	125 ± 6 (5) [12]	143 ± 6 (5) [18]	168 ± 11 (5) [25]	202 ± 17 (5) [34]
	1280	112 ± 5 (5)	113 ± 6 (5) [1]	134 ± 6 (5) [21]	161 ± 4 (5) [27]	192 ± 6 (5) [31]
	1600	113 ± 3 (5)	113 ± 11 (5) [0]	129 ± 15 (4) [16]	159 ± 10 (4) [30]	191 ± 6 (4) [32]
	2000	113 ± 4 (5)	119 ± 15 (3) [6]	138 ± 17 (3) [19]	165 ± 7 (3) [27]	195 ± 6 (3) [30]
	2500	114 ± 3 (5)	109 ± 3 (2) [-5]			

Each value is expressed as mean ± S.D.; (N) : Number of animals examined;

a : Increase from last mean body weight measured[g]

Table 4-1 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with *o*-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Findings	Dose(mg/kg)	0	819	1024	1280		1600	2000		2500
					Fate	TK		TK	TK	
	No.of animals	5	5	5	1	4	5	3	2	5
Stomach :										
Bloody contents	+	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Total	0	0	0	0	0	0	2	0	3
Petechiae, glandular stomach	++	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Total	0	0	0	0	0	0	2	0	3
Intestine :										
Bloody contents	+	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Total	0	0	0	0	0	0	2	0	3
Urinary bladder :										
Distention	+	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	Total	0	0	0	1	0	0	2	0	2

TK : Terminal kill; FD : Found dead; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Severe

Table 4-2 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with *o*-acetoacetotoluidide in the acute oral toxicity study

Findings	Dose(mg/kg) Fate No.of animals	0	819	1024	1280	1600		2000		2500
		TK 5	TK 5	TK 5	TK 5	FD 1	TK 4	FD 2	TK 3	FD 5
Stomach :										
Bloody contents	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Petechiae, glandular stomach	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	+++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Intestine :										
Bloody contents	+	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Urinary bladder :										
Distention	+	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Abdominal cavity :										
Ascites	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1

TK : Terminal kill; FD : Found dead; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Severe