

被験物質名：ブメトリゾール(CAS No. 3896-11-5)

試験系：Crj:CD(SD)IGS 雌ラット(SPF)

試験委託者：厚生労働省 医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関1丁目2番2号

試験施設：株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所
岐阜県羽島市福寿町間島6丁目104番地

試験目的：当試験は、ブメトリゾールが人に摂取された場合の健康への影響を推定するためにブメトリゾールを雌ラットに1回経口投与し、その毒性について検討した。

準拠したガイドライン：

OECD Guideline for Testing of Chemicals for Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method (Revised Guideline 423)

遵守した GLP：

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」(平成15年11月21日：薬食発第1121003号，平成15・11・17製局第3号，環保企発第031121004号)及びOECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE(OECD化学物質の安全性試験の実施に関する基準)

遵守した動物の福祉に関する法令など：

「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号，平成11年12月22日改正)，「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号，平成14年5月28日一部改正)，「動物実験に関する指針」(昭和62年5月22日社団法人日本実験動物学会)及び株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所「動物実験倫理委員会規則」

試験開始日：2005年3月1日

試験終了日：2007年1月30日

要約

ブメトリゾールを雌ラットに1回経口投与し、その毒性について検討した。投与量は、第1回試験及び第2回試験とも2000 mg/kgとした。媒体には0.5 w/v%メチルセルロース溶液を用いた。使用動物数は各3例とした。

1. 死亡状況及び一般状態

死亡例は、第1回試験及び第2回試験とも認められなかった。

一般状態において、第1回試験及び第2回試験とも異常はみられなかった。

2. 体重

第1回試験及び第2回試験とも、体重推移に異常はみられなかった。

3. 剖検

第1回試験及び第2回試験とも、剖検所見に異常はみられなかった。

以上の結果から、ブメトリゾールのLD₅₀値は2000 mg/kgを越えると推定される。

5. 観察及び検査項目

5.1. 観察期間

投与後 14 日間とした。

5.2. 一般状態

投与日は投与後 6 時間(投与直後～投与後 30 分, 投与後 2, 4 及び 6 時間)まで, 投与翌日からの観察期間中は 1 日 1 回, 一般状態及び死亡の有無を観察した。

5.3. 体重測定

投与日(投与直前)並びに投与後 1, 3, 7, 10 及び 14 日に測定した(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)。

5.4. 剖検

動物は, 観察期間終了時にジエチルエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検した。

6. 統計解析

LD₅₀ 値は概略の範囲を推定した。

体重は, 各群で平均値及び標準偏差を算出した。

結果

1. 死亡状況, LD₅₀ 値及び一般状態 (Table 1~2, Appendix 1-1~1-2)

死亡例は, 第 1 回試験及び第 2 回試験とも認められなかった。以上の結果から, プメトリゾールの LD₅₀ 値は, 2000 mg/kg を越えると推定される。

一般状態において, 第 1 回試験及び第 2 回試験とも異常はみられなかった。

2. 体重 (Table 3, Appendix 2-1~2-2)

第 1 回試験及び第 2 回試験とも, 体重は順調に推移した。

3. 剖検 (Table 4, Appendix 3-1~3-2)

第 1 回試験及び第 2 回試験とも, 剖検所見に異常はみられなかった。

Table 2 General signs of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Hours after administration						Days after administration													
			0~0.5	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Test group 1 bumetrizole	2000	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Test group 2 bumetrizole	2000	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Table 3 Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole

Group	Test group 1 bumetrizole	Test group 2 bumetrizole
mg/kg	2000	2000
Number of females	3	3
Days after administration		
0	185 ± 0	199 ± 2
1	203 ± 6	222 ± 2
3	209 ± 5	230 ± 2
7	220 ± 11	242 ± 5
10	232 ± 6	255 ± 7
14	239 ± 11	262 ± 10

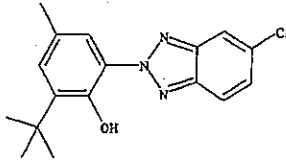
Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 4 Necropsy findings of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole

Group	Test group 1 bumetrizole	Test group 2 bumetrizole
mg/kg	2000	2000
Number of females	3	3
Findings		
Normal	3	3

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果報告書

1. 一般的事項

新規化学物質等の名称 (IUPAC命名法による)	bumetrizole [2-(2'-Hydroxy-3-tert-butyl-5'-methylphenyl)-5-chlorobenzotriazole] (ブメトリゾール)		
別名	2-(2'-ヒドロキシ-3-tert-ブチル-5'-メチルフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール		
C.A.S番号	3896-11-5		
構造式又は示性式 (いずれも不明の場合は、 その製法の概要)			
分子量	315.80		
試験に供した新規 化学物質の純度 (%)	99.9%		
試験に供した新規 化学物質のロット番号	01721IW4		
不純物の名称 及び含有率	-		
蒸気圧	7.5×10E-7Pa (20℃)		
対水溶解度	< 1 mg/L (20℃) EEC A6		
1-オクター/M水分配係数	-		
融点	138-141℃		
沸点	-		
常温における性状	淡黄色粉末, 臭いなし		
安定性	分解温度: 350℃以上		
溶媒に対する溶解度等	溶媒	溶解度	溶媒中の安定性
	-	-	-

[備考] 物理化学的性状は、可能な限り記入すること。

- 「蒸気圧」の欄には、被験物質の蒸気圧を記入すること。
- 「分配係数」の欄には、分配係数、測定温度及び分配係数の測定に用いた溶媒名を記入すること。
- 「安定性」の欄には、温度、光等に対する安定性を記入すること。
- 「溶媒に対する溶解度等」の欄には、被験物質の溶媒に対する溶解度及びその溶媒中での安定性を記入すること。

2. 急性毒性試験又は反復投与予備試験等

試験 №	試験の種類 及び期間	動物種	1群当たり の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 又はNOEL (mg/kg)	実験場所
1	単回投与毒性試験	ラット Crj:CD (SD) IGS	雌6匹	強制経口 投与	2000	GHSのカテゴリー5に分類される。 死亡例は認められなかった。	(株)日本バイオリサーチセンター 羽島研究所
2	投与量設定試験 (14日間)	ラット Crj:CD (SD) IGS	雄5匹	強制経口 投与	0、250、500、 1000	死亡例は認められなかった。 一般状態、体重、摂餌量 及び剖検所見に異常は みられなかった。	(株)日本バイオリサーチセンター 羽島研究所

* NOEL: no observed effect level

4. 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

1) 反復投与毒性

被験物質投与期間		雄:2005年6月1日~2005年7月12日[計42日間], 雌(試験群):2005年6月1日~2005年7月26日[計44~56日間] 雌(回復群):2005年6月2日~2005年7月13日[計42日間]															
使用動物種・系統		ラット, Crl:CD(SD)		1群当たりの動物数													
投与経路		強制経口投与		対照群, 低用量群, 中用量群, 高用量群: 雄各12匹, 雌各12匹 (回復群: 対照群, 中用量群, 高用量群: 雌雄各6匹, 低用量群: 雄6匹)													
被験物質の純度 99.9%	投与量	対照群		低用量群		中用量群		高用量群		回復群							
	(mg/kg)	0		62.5		250		1000		0		62.5		250		1000	
	性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
体重変化																	
摂餌量													*		▽ ^{a)}		
一般状態																	
機能観察所見(N)		12	12	12	12	12	12	12	12	*	6	*	*	*	6	*	6
FOB 立ち上がり										*		*	*	*	▲ ^{a)}	*	
感覚反応										*	*	*	*	*	*	*	*
握力										*	*	*	*	*	*	*	*
自発運動量						▽ ^{a)}				*	*	*	*	*	*	*	*
尿所見													*				
血液学的所見(N)		6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	*	6	6	6	6
平均赤血球血色素濃度													*		▲ ^{a)}		
血小板数					▼ ^{a)}		▽ ^{a)}						*				
リンパ球率													*				
好中球率													*				△ ^{a)}
血液生化学的所見(N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	6
TP				▽ ^{a)}									*				
T-Bil				▽ ^{a)}				▽ ^{a)}					*				
Cl				△ ^{a)}									*				
肉眼的所見													*				
例数 (N)		6	12	6	12	6	12	6	12	6	6	6	*	6	6	6	6
精巣上体尾部													*				
黄白色結節		1											*				
器官重量変化(N)		6	11	6	12	6	12	6	11	6	6	6	*	6	6	6	6
絶対重量 卵巣													*		▽ ^{a)}		
相対重量 胸腺					△ ^{a)}								*				
相対重量 卵巣													*		▽ ^{a)}		

*: 検査せず。

-: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし。

△▽: 5%有意差, ▲▼: 1%有意差。

a): 毒性学的影響ではないと判断。

投与量		対照群			低用量群			中用量群			高用量群		
(mg/kg)		0			62.5			250			1000		
性別		♂			♂			♂			♂		
Grade		-	±	+~	-	±	+~	-	±	+~	-	±	+~
病理組織学的所見													
投与期間終了時													
肺	泡沫細胞の集簇 (N)	4	2	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
空腸	パイエル氏板の鉍質沈着 (N)	6	0	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
精巣上体	リンパ細胞浸潤 (N)	5	1	0	*	*	*	*	*	*	6	0	0
前立腺	片側性精子肉芽腫 (N)	5	1	0	*	*	*	*	*	*	6	0	0
前立腺	リンパ細胞浸潤 (N)	6	0	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
性別		♀			♀			♀			♀		
Grade		-	±	+~	-	±	+~	-	±	+~	-	±	+~
病理組織学的所見													
投与期間終了時													
空腸	パイエル氏板の鉍質沈着 (N)	6	0	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
脾臓	髓外造血 (N)	3	3	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
眼球	右網膜異形成 (N)	6	0	0	*	*	*	*	*	*	5	1 ^{a)}	0
NOEL	雄: 1000 mg/kg/day を超える。 雌: 1000 mg/kg/day を超える。												
NOEL の推定根拠とした変化	雄では, 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったため。 雌では, 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったため。												

* NOEL: no observed effect level

-: 変化なし, ±: ごく軽度, +~: 軽度, 中等度, 高度。

a): 毒性学的影響ではないと判断。

2) 生殖発生毒性

投与量 (mg/kg)	対照群	低用量群	中用量群	高用量群
	0	62.5	250	1000
親動物				
発情回数	3.1	3.5	3.4	3.3
交尾率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率(%)	91.7	100.0	100.0	91.7
妊娠黄体数	16.4	15.6	17.3	16.5
着床数	14.4	15.0	15.7	15.4
着床率(%)	88.0	96.3△ ^{a)}	90.3	93.7
妊娠母獣数	11	12	12	11
生児出産母獣数	11	12	12	11
出産率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠期間	22.3	22.5	22.3	22.3
新生児				
総出産児数	13.8	13.8	14.0	14.7
分娩率(%)	95.2	89.7	85.5▽ ^{a)}	93.5
児の出産率(%)	95.3	89.7	85.5▽ ^{a)}	93.5
生存児数(哺育0日)	13.6	13.4	13.4	14.4
出生率(%)	98.9	97.0	95.8	97.5
性比(♂/♀, 哺育0日)	1.06	1.34	2.24	1.21
生存児数(哺育4日)	13.5	13.1	13.3	14.2
生存率(%)	98.6	97.5	98.9	98.7
性比(♂/♀, 哺育4日)	1.06	1.43	2.25	1.21
体重(哺育0日)		-/-	-/-	-/-
体重(哺育4日)		-/-	-/-	-/-
外表異常所見(N)	-	-	-	無尾(1) ^{b)}
剖検所見(N)	-	-	腹腔内器官の欠損 (1) ^{b)}	-
NOEL	親動物: 雌雄ともに 1000 mg/kg/day を超える。 児動物: 1000 mg/kg/day を超える。			
NOEL の推定根拠 とした変化	雄では, 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったため。 雌では, 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったため。 児動物では, 1000 mg/kg 投与で生存性及び体重などに影響が認められなかったため。			

* NOEL: no observed effect level

-/-: ♂/♀

交尾率(%) = (交尾確認動物数/交配動物数) × 100

受胎率(%) = (妊娠確認動物数/交尾確認動物数) × 100

着床率(%) = (着床数/妊娠黄体数) × 100

出産率(%) = (新生児出産母獣数/妊娠母獣数) × 100

妊娠期間 = 哺育0日[分娩確認日](年月日) - 妊娠0日(年月日)

分娩率(%) = (総出産児数/着床数) × 100

児の出産率(%) = (哺育0日新生児数/着床数) × 100

出生率(%) = (哺育0日生存児数/総出産児数) × 100

生存率(%) = (哺育4日生存児数/哺育0日生存児数) × 100

-: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし。

△▽: 5%有意差。

a): 毒性的影響ではないと判断。

b): 偶発例と判断。

被験物質名：ブメトリゾール(CAS No.3896-11-5)

試験系：Cri:CD(SD)雌雄ラット(SPF)

試験委託者：厚生労働省 医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関1丁目2番2号

試験施設：株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所
岐阜県羽島市福寿町間島6丁目104番地

試験目的：当試験は、ブメトリゾールが継続的に人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、ブメトリゾールを雌雄ラットに反復経口投与し、毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響を検討した。

準拠したガイドライン：

OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (422)

遵守した GLP：

新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準

(平成15年11月21日、薬食発第1121003号、平成15・11・17製局第3号、環保企発第031121004号)

OECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE

(OECD化学物質の安全性試験の実施に関する基準)

遵守した動物の福祉に関する法令など：

「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号、平成11年12月22日改正)、
「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号、平成14年5月28日一部改正)、
「動物実験に関する指針」(昭和62年5月22日社団法人日本実験動物学会)及び株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所「動物実験倫理委員会規則」

試験開始日：2005年5月6日

試験終了日：2007年1月30日

要約

ブメトリゾールのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、1000 mg/kg を高用量とし、以下250及び62.5 mg/kgとした。対照として媒体(0.5 w/v%メチルセルロース溶液)投与群を設けた。各群の使用動物数は試験群を雌雄各12例とし、雄では各群ともそのうち半数を回復群とした。雌では、試験群とは別に対照群、250及び1000 mg/kg群に各6例の回復群を設けた。

I. 反復投与毒性

1. 一般状態及び死亡状況

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

一般状態の異常は、いずれの群にもみられなかった。

2. 体重及び摂餌量

体重及び摂餌量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

3. 行動機能 (FOB) 観察, 感覚反応検査, 握力測定及び自発運動量測定

行動機能 (FOB), 感覚反応, 握力及び自発運動量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

4. 尿検査, 血液学検査及び血液生化学検査

尿検査, 血液学検査及び血液生化学検査において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

5. 剖検所見及び器官重量

剖検及び器官重量において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

6. 病理組織学検査

病理組織学検査において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生に及ぼす影響

交配開始前の投与期間(14日間)の発情回数, 交尾率, 交尾所要日数, 受胎雌数, 受胎率, 妊娠期間, 出産率, 分娩状態, 哺育状態, 妊娠黄体数, 着床数及び着床率には、投与に起因する変化はみられなかった。

2. 児動物 (F₁) に及ぼす影響

総出産児数、死産児数、哺育0日の新生児数、哺育0日の性比、分娩率、児の産出率及び出生率には、投与に起因する変化はみられなかった。

一般状態、哺育4日の生存児数、哺育4日の性比及び哺育4日の生存率には、投与に起因する変化はみられなかった。

外表、体重及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、ブメトリゾールの無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。また、生殖発生毒性的な無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。児動物への無影響量は、1000 mg/kg 投与で生存性及び体重などに影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。

結果

I. 反復投与毒性

1. 一般状態

1.1. 雄 (Table 1-1~1-5, Appendix 1-1~1-4)

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

投与期間中及び回復期間中とも、一般状態の異常はいずれの群にもみられなかった。

1.2. 試験群雌 (Table 2-1, 2-2, 3-1, 3-2 及び 4, Appendix 2-1~2-4, 3-1~3-4 及び 4-1~4-4)

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

交配開始前、交配期間中、妊娠期間中及び哺育期間中とも、一般状態の異常はいずれの群にもみられなかった。

1.3. 回復群雌 (Table 5-1~5-5, Appendix 5-1~5-3)

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

投与期間中及び回復期間中とも、一般状態の異常はいずれの群にもみられなかった。

2. 体重

2.1. 雄 (Table 6, Fig.2, Appendix 6-1~6-4)

投与期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

回復期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.2. 試験群雌 (Table 7~9, Fig.3, Appendix 7-1~7-4, 8-1~8-4 及び 9-1~9-4)

交配開始前及び交配期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

妊娠期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.3. 回復群雌 (Table 10, Fig.4, Appendix 10-1~10-3)

投与期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

回復期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

3. 摂餌量

3.1. 雄 (Table 11, Fig.5, Appendix 11-1~11-4)

投与期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

回復期間中には、1000 mg/kg 群では対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。250 mg/kg 群では、対照群と比べて回復 5 日に摂餌量の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

3.2. 試験群雌 (Table 12~14, Fig.6, Appendix 12-1~12-4, 13-1~13-4 及び 14-1~14-4)

交配開始前には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。妊娠期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

3.3. 回復群雌 (Table 15, Fig.7, Appendix 15-1~15-3)

投与期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。回復期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

4. 行動機能 (FOB)

4.1. 雄 (Table 16-1~16-6, Appendix 16-1~16-4)

各投与群とも、各検査日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

4.2. 試験群雌 (Table 17-1~17-6, Appendix 17-1~17-4)

各投与群とも、各検査日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

4.3. 回復群雌 (Table 18-1~18-6, Appendix 18-1~18-3)

1000 mg/kg 群では、対照群と比べて各検査日のいずれの項目にも異常はみられなかった。250 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 36 日に立ち上がり回数の有意な高値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。また、250 mg/kg 群では、投与前に立ち上がり回数の有意な高値がみられた。

5. 感覚反応

5.1. 雄 (Table 19, Appendix 19-1~19-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

5.2. 試験群雌 (Table 20, Appendix 20-1~20-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

6. 握力

6.1. 雄 (Table 21, Appendix 21-1~21-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

6.2. 試験群雌 (Table 22, Appendix 22-1~22-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

7. 自発運動量

7.1. 雄 (Table 23, Appendix 23-1~23-4)

1000 及び 62.5 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。250 mg/kg 群では、対照群と比べて投与後 60 分に歩行量及び立ち上がり回数の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

7.2. 試験群雌 (Table 24, Appendix 24-1~24-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

8. 尿検査

8.1. 投与期間終了前

8.1.1. 雄 (Table 25-1 及び 25-2, Appendix 25-1~25-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.1.2. 試験群雌 (Table 26-1 及び 26-2, Appendix 26-1~26-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2. 回復期間終了前

8.2.1. 雄 (Table 27-1 及び 27-2, Appendix 27-1~27-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2.2. 回復群雌 (Table 28-1 及び 28-2, Appendix 28-1~28-3)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

9. 血液学検査

9.1. 投与期間終了時

9.1.1. 雄 (Table 29, Appendix 29-1~29-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.1.2. 試験群雌 (Table 30, Appendix 30-1~30-4)

1000 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。250 及び 62.5 mg/kg 群では、対照群と比べて血小板数の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

9.2. 回復期間終了時

9.2.1. 雄 (Table 31, Appendix 31-1~31-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.2.2. 回復群雌 (Table 32, Appendix 32-1~32-3)

1000 mg/kg 群では、対照群と比べてリンパ球率の有意な高値及び好中球率の有意な低値がみられたが、軽度な変化であること、投与期間終了時にそれらの傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。250 mg/kg 群では、対照群と比べて MCHC の有意な高値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

10. 血液生化学検査

10.1. 投与期間終了時

10.1.1. 雄 (Table 33, Appendix 33-1~33-4)

1000 mg/kg 群では、対照群と比べて総ビリルビンの有意な低値がみられたが、軽度な変化であることから、毒性学的意義はないと考えられる。250 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。62.5 mg/kg 群では、対照群と比べて Cl の有意な高値、総蛋白及び総ビリルビンの有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

10.1.2. 試験群雌 (Table 34, Appendix 34-1~34-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2. 回復期間終了時

10.2.1. 雄 (Table 35, Appendix 35-1~35-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2.2. 回復群雌 (Table 36, Appendix 36-1~36-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

11. 剖検

11.1. 投与期間終了時

11.1.1. 雄 (Table 37, Appendix 37-1~37-4)

1000, 250 及び 62.5 mg/kg 群では, 異常はみられなかった. 対照群では, 左精巢上体尾部に黄白色結節が 1 例にみられた.

11.1.2. 試験群雌 (Table 38, Appendix 38-1~38-4)

いずれの群とも, 異常はみられなかった.

11.2. 回復期間終了時

11.2.1. 雄 (Table 39, Appendix 39-1~39-4)

いずれの群とも, 異常はみられなかった.

11.2.2. 回復群雌 (Table 40, Appendix 40-1~40-3)

いずれの群とも, 異常はみられなかった.

12. 器官重量

12.1. 投与期間終了時

12.1.1. 雄 (Table 41, Appendix 41-1~41-4)

剖検日の体重は, 各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった.

器官重量において, 各投与群とも対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった.

12.1.2. 試験群雌 (Table 42, Appendix 42-1~42-4)

剖検日の体重は, 各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった.

器官重量において, 1000 及び 250 mg/kg 群では対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった. 62.5 mg/kg 群では, 対照群と比べて胸腺の相対重量の有意な高値がみられたが, 投与量に関連した変化ではないことから, 投与による影響とは考えられない.

12.2. 回復期間終了時

12.2.1. 雄 (Table 43, Appendix 43-1~43-4)

剖検日の体重は, 各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった.

器官重量において, 各投与群とも対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった.

12.2.2. 回復群雌 (Table 44, Appendix 44-1~44-3)

剖検日の体重は, 各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった.

器官重量において, 1000 mg/kg 群では対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意

差はみられなかった。250 mg/kg 群では、対照群と比べて卵巣の絶対重量及び相対重量の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

13. 病理組織学検査

13.1. 投与期間終了時

13.1.1. 雄 (Table 45, Appendix 45-1~45-2)

肺：泡沫細胞集簇が 1000 mg/kg 群で 1 例と対照群で 2 例にみられた。

空腸：パイエル氏板の鉍質沈着が 1000 mg/kg 群で 1 例にみられた。

精巣上体：リンパ細胞浸潤及び片側性精子肉芽腫が対照群で 1 例にみられた。

前立腺：リンパ細胞浸潤が 1000 mg/kg 群で 1 例にみられた。

なお、これらの変化は対照群でも通常観察される変化であること、それらの程度はいずれもごく軽度であること、1000 mg/kg 群のそれらの出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、1000 mg/kg 群及び対照群では、心臓、気管、肝臓、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精囊、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)及び骨(胸骨・大腿骨)に異常はみられなかった。

13.1.2. 試験群雌 (Table 46, Appendix 46-1~46-2)

空腸：パイエル氏板の鉍質沈着が 1000 mg/kg 群で 1 例にみられた。

脾臓：髄外造血が 1000 mg/kg 群で 1 例と対照群で 3 例にみられた。

眼球：右網膜異形成が 1000 mg/kg 群で 1 例にみられた。

なお、これらの変化は対照群でも通常観察される変化であること、それらの程度はいずれもごく軽度であること、1000 mg/kg 群のそれらの出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、1000 mg/kg 群及び対照群では、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腎臓、膀胱、卵巣、子宮、陰、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)、骨(胸骨・大腿骨)及び乳腺に異常はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生

1.1. 発情回数 (Table 47, Appendix 47-1~47-4)

交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

1.2. 交尾所要日数, 交尾率, 受胎雌数及び受胎率 (Table 47, Appendix 47-1~47-4)

いずれの群とも全例が交尾した。交尾率は、いずれの群とも 100.0%であった。交尾所要日数は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

不受胎雌は、対照群及び 1000 mg/kg 群で各 1 例にみられた。受胎率は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

1.3. 妊娠期間 (Table 48, Appendix 48-1~48-4)

妊娠期間は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

1.4. 妊娠黄体数, 着床数及び着床率 (Table 48, Appendix 48-1~48-4)

1000 及び 250 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠黄体数, 着床数及び着床率に有意差はみられなかった。62.5 mg/kg 群では、対照群と比べて着床率の有意な高値がみられたが、投与量に関連したものではないことから、投与による影響とは考えられない。

1.5. 出産率, 分娩状態及び哺育状態 (Table 48 及び 49, Appendix 48-1~48-4 及び 49-1~49-4)

出産率は、いずれの群とも 100.0%であった。

分娩状態及び哺育状態において、いずれの群とも異常はみられなかった。

2. 児動物 (F₁)

2.1. 総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率及び出生率 (Table 48, Appendix 48-1~48-4)

1000 及び 62.5 mg/kg 群では、対照群と比べて総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率及び出生率に有意差はみられなかった。250 mg/kg 群では、対照群と比べて分娩率及び児の産出率の有意な低値がみられたが、投与量に関連したものではないことから、投与による影響とは考えられない。

2.2. 児動物の一般状態, 哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比, 哺育 4 日の生存率及び外表異常 (Table 48 及び 50, Appendix 48-1~48-4 及び 50-1~50-4)

各投与群とも、対照群と比べて哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比及び哺育 4 日の生存率に有意差はみられなかった。

新生児の外表異常としては、1000 mg/kg 群で無尾が 1 例にみられたが、対照群との間に有意差は認められず、自然発生例と考えられる。

児動物の一般状態において、いずれの群とも異常はみられなかった。

2.3. 児動物の体重 (Table 51, Appendix 51-1~51-4)

各投与群とも、対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雌雄別平均体重, 哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重, 哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重に有意差はみられなかった。

2.4. 死亡児の剖検 (Table 52, Appendix 52-1~52-4)

1000 及び 62.5 mg/kg 群並びに対照群では、異常はみられなかった。250 mg/kg 群では、腹腔内臓器の欠損が 1 例にみられたが、投与量に関連したものではないことから、投与による影響とは考えられない。

2.5. 生存児の剖検 (Table 53, Appendix 53-1~53-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

考察

ブメトリゾールのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、1000 mg/kg を高用量とし、以下 250 及び 62.5 mg/kg とした。

反復投与による毒性については、死亡例及び瀕死例は雌雄ともいずれの群にも認められなかった。一般状態の異常は、雌雄ともいずれの群にもみられなかった。体重及び摂餌量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。行動機能(FOB)、感覚反応、握力及び自発運動量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検、器官重量及び病理組織学検査において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

親動物の生殖発生毒性については、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数、交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩状態、哺育状態、妊娠黄体数、着床数及び着床率に投与に起因する変化はみられなかった。

児動物(F₁)については、総出産児数、死産児数、哺育 0 日の新生児数、哺育 0 日の性比、分娩率、児の産出率、出生率、一般状態、哺育 4 日の生存児数、哺育 4 日の性比、哺育 4 日の生存率、外表、体重及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、ブメトリゾールの無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg 投与でいずれの項目にも影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。児動物への無影響量は、1000 mg/kg 投与で生存性及び体重などに影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day を越えると考えられる。

Table 1-1 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
Control	0	Number of males Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
bumetrizole	62.5	Number of males Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	Number of males Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of males Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-2 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																										
			14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
bumetrizole	62.5	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-3 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																				
			27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39								
Control	0	Number of males Normal	Pre	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
			Post	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
bumetrizole	62.5	Number of males Normal	Pre	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
			Post	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	250	Number of males Normal	Pre	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			Post	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of males Normal	Pre	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			Post	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-4 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration											
			40			41			42			43		
			Pre	Post	Post	Pre	Post	Post	Pre	Post	Post	Pre	Post	Post
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
bumetrizole	62.5	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
	250	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
	1000	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-5 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
bumetrizole	62.5	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 2-1 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
bumetrizole	62.5	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 2-2 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																									
			15*		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	12	12	10	10	7	7	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Normal	12	12	10	10	7	7	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
bumetrizole	62.5	Number of females	12	12	7	7	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Normal	12	12	7	7	3	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	250	Number of females	12	12	9	9	8	8	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Normal	12	12	9	9	8	8	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1000	Number of females	12	12	8	8	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Normal	12	12	8	8	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Pre: Before administration, Post: after administration.

*: Start of pairing.

Table 3-1. General signs of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy																	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
Control	0	Number of dams Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
bumetrizole	62.5	Number of dams Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	Number of dams Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of dams Normal	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 3-2 General signs of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy																							
			15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
bumetrizole	62.5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	250	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	1000	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 4 General signs of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of lactation															
			0		1		2		3		4		5		6		7	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
bumetrizole	62.5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-1 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																																			
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13											
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post						
Control	0	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
bumetrizole	250	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	1000	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-2 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																									
			14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
bumetrizole	250	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	1000	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-3 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																
			27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39				
Control	0	Number of females Normal	Pre	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			Post	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
bumetrizole	250	Number of females Normal	Pre	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			Post	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	Number of females Normal	Pre	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			Post	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-4 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration					
			40		41		42	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6
			6	6	6	6	6	6
bumetrizole	250	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6
			6	6	6	6	6	6
	1000	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6
			6	6	6	6	6	6

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-5 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
bumetrizole	250	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 6 Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group mg/kg	Control		bumetrizole	
	0	62.5	2.50	1000
Number of males	12	12	12	12
Days of administration				
1	381 ± 12	380 ± 11	381 ± 12	380 ± 13
4	395 ± 14	392 ± 12	389 ± 13	389 ± 12
8	409 ± 20	404 ± 14	401 ± 14	404 ± 13
11	419 ± 20	415 ± 18	410 ± 15	415 ± 15
15	429 ± 22	425 ± 17	420 ± 18	422 ± 16
18	434 ± 23	434 ± 22	427 ± 19	429 ± 18
22	446 ± 23	446 ± 22	442 ± 20	442 ± 18
25	456 ± 25	457 ± 23	452 ± 23	454 ± 21
29	469 ± 26	468 ± 24	465 ± 23	463 ± 24
32	477 ± 28	477 ± 23	473 ± 23	472 ± 24
36	488 ± 30	488 ± 24	484 ± 26	481 ± 24
39	495 ± 31	493 ± 25	489 ± 26	490 ± 24
42	496 ± 32	497 ± 26	487 ± 26	490 ± 22
Number of males	6	6	6	6
Days of recovery				
1	507 ± 30	504 ± 26	494 ± 35	493 ± 30
4	514 ± 32	512 ± 30	499 ± 36	499 ± 28
8	523 ± 30	522 ± 27	508 ± 38	507 ± 30
11	526 ± 31	529 ± 28	513 ± 39	509 ± 32
14	535 ± 31	540 ± 29	521 ± 38	519 ± 32

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 7 Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group mg/kg	Control		bumetrizole	
	0	62.5	250	1000
Number of females	12	12	12	12
Days of administration				
1	250 ± 7	250 ± 7	251 ± 6	249 ± 8
4	259 ± 13	256 ± 9	257 ± 6	256 ± 10
8	269 ± 15	266 ± 10	266 ± 7	264 ± 9
11	272 ± 19	269 ± 8	266 ± 9	265 ± 10
15	281 ± 21	277 ± 9	273 ± 10	272 ± 11
18	280 ± 10	307	284 ± 12	279 ± 13
22	-	-	-	323
25	-	-	-	335

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 9 Body weights of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control		bumetrizole	
	0	62.5	250	1000
mg/kg				
Number of dams	11	12	12	11
Days of lactation				
0	334 ± 25	325 ± 24	330 ± 35	322 ± 29
4	351 ± 27	347 ± 19	343 ± 26	349 ± 30
6	335 ± 19	332 ± 22	334 ± 31	327 ± 31

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 10 Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control		bumetrizole	
	0	6	250	1000
mg/kg				
Number of females				
Days of administration				
	1	7	6	7
	4	13	11	11
	8	11	15	17
	11	10	17	15
	15	12	17	16
	18	13	17	13
	22	15	22	12
	25	16	20	11
	29	19	22	12
	32	17	25	9
	36	20	24	9
	39	19	25	14
	42	20	27	15
Number of females		6	6	6
Days of recovery				
	1	22	25	13
	4	24	26	13
	8	25	25	12
	11	23	21	9
	14	27	22	8

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 11 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control		bumetrizole	
	0	62.5	250	1000
mg/kg				
Number of males	12	12	12	12
Days of administration				
2	25 ± 3	26 ± 3	24 ± 3	26 ± 3
5	25 ± 3	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 3
9	24 ± 2	25 ± 2	24 ± 2	25 ± 3
12	25 ± 2	26 ± 2	25 ± 3	26 ± 4
30	26 ± 2	26 ± 2	25 ± 3	26 ± 3
33	25 ± 2	26 ± 3	26 ± 3	25 ± 2
37	26 ± 2	26 ± 2	26 ± 2	27 ± 2
40	25 ± 2	26 ± 3	24 ± 2	26 ± 2
Number of males	6	6	6	6
Days of recovery				
2	24 ± 2	24 ± 2	23 ± 2	23 ± 2
5	24 ± 2	23 ± 1	22 ± 1*	22 ± 1
9	26 ± 3	26 ± 2	26 ± 3	25 ± 2
12	27 ± 3	27 ± 1	27 ± 2	27 ± 3

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Table 12 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group mg/kg	Control		bumetrizole	
	0	62.5	250	1000
Number of females	12	12	12	12
Days of administration				
2	19 ± 2	19 ± 3	18 ± 4	19 ± 2
5	20 ± 2	20 ± 3	20 ± 3	19 ± 4
9	19 ± 3	19 ± 3	18 ± 3	18 ± 4
12	20 ± 3	19 ± 3	19 ± 3	18 ± 3

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 13 Food consumption of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control		bumetrizole	
	0	62.5	250	1000
mg/kg		12	12	11
Number of dams	11			
Days of pregnancy				
2	22 ± 3	22 ± 2	21 ± 3	22 ± 2
9	23 ± 3	25 ± 4	30 ± 22	24 ± 3
16	24 ± 3	25 ± 4	25 ± 4	24 ± 3
20	22 ± 3	23 ± 3	22 ± 3	23 ± 4

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 14 Food consumption of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control	bumetrizole	
mg/kg	0	62.5	250
Number of dams	11	12	11
Days of lactation	30 ± 6	30 ± 3	27 ± 5
			33 ± 5

Each value shows mean (g/day) ± S.D.