

表 6 染色体異常試験の結果 (確認試験)

被験物質の名称 1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン

| 処理-回復<br>時間(h) | S9 mix | 被験物質の用量<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 染色体構造異常細胞数(出現頻度%) |            |              |           |           |           | ギャップ<br>の出現数 | 細胞増殖率<br>(%) | 染色体数的異常細胞数(出現頻度%) |       |           |           |           |
|----------------|--------|---------------------------------|-------------------|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|--------------|-------------------|-------|-----------|-----------|-----------|
|                |        |                                 | 観察細胞数             | 染色体型切斷     | 染色体型交換       | 染色体型切斷    | 染色体型交換    | 断片化       |              |              | 総異常細胞数(%)         | 観察細胞数 | 倍数体       | 核内倍加      | 総異常細胞数(%) |
| 6-18           | +      | 陰性対照<br>(生理食塩液)                 | 100               | 0          | 0            | 1         | 0         | 0         | 1            | 0            | 97                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 100               | 0          | 0            | 1         | 0         | 0         | 1            | 0            | 103               | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 200               | 0 ( 0.0 )  | 0 ( 0.0 )    | 2 ( 1.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 )    | 2 ( 1.0 )    | 0                 | 100   | 200       | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) |
| 6-18           | +      | 400                             | 100               | 0          | 0            | 0         | 0         | 0         | 0            | 0            | 90                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 100               | 0          | 0            | 0         | 0         | 0         | 0            | 0            | 85                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 200               | 0 ( 0.0 )  | 0 ( 0.0 )    | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 )    | 0 ( 0.0 )    | 0                 | 87    | 200       | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) |
| 6-18           | +      | 450                             | 100               | 0          | 0            | 0         | 0         | 0         | 0            | 0            | 56                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 100               | 0          | 0            | 0         | 0         | 0         | 0            | 0            | 59                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 200               | 0 ( 0.0 )  | 0 ( 0.0 )    | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 )    | 0 ( 0.0 )    | 0                 | 57    | 200       | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) |
| 6-18           | +      | 500                             | 100               | 1          | 3            | 0         | 0         | 0         | 3            | 0            | 28                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 100               | 1          | 1            | 0         | 0         | 0         | 2            | 0            | 43                | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 200               | 2 ( 1.0 )  | 4 ( 2.0 )    | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 5 ( 2.5 )    | 0            | 36                | 200   | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) |
| 6-18           | +      | 陽性対照<br>(BP20)                  | 100               | 4          | 79           | 0         | 0         | 0         | 79           | 0            | /                 | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 100               | 12         | 72           | 0         | 0         | 0         | 76           | 0            |                   | 100   | 0         | 0         | 0         |
|                |        |                                 | 200               | 16 ( 8.0 ) | 151 ( 75.5 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 155 ( 77.5 ) | 0            |                   | 200   | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) |

BP : ベンゾ [a] ピレン

図1 1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサン  
処理における細胞毒性 (短時間処理法・-S9 mix)

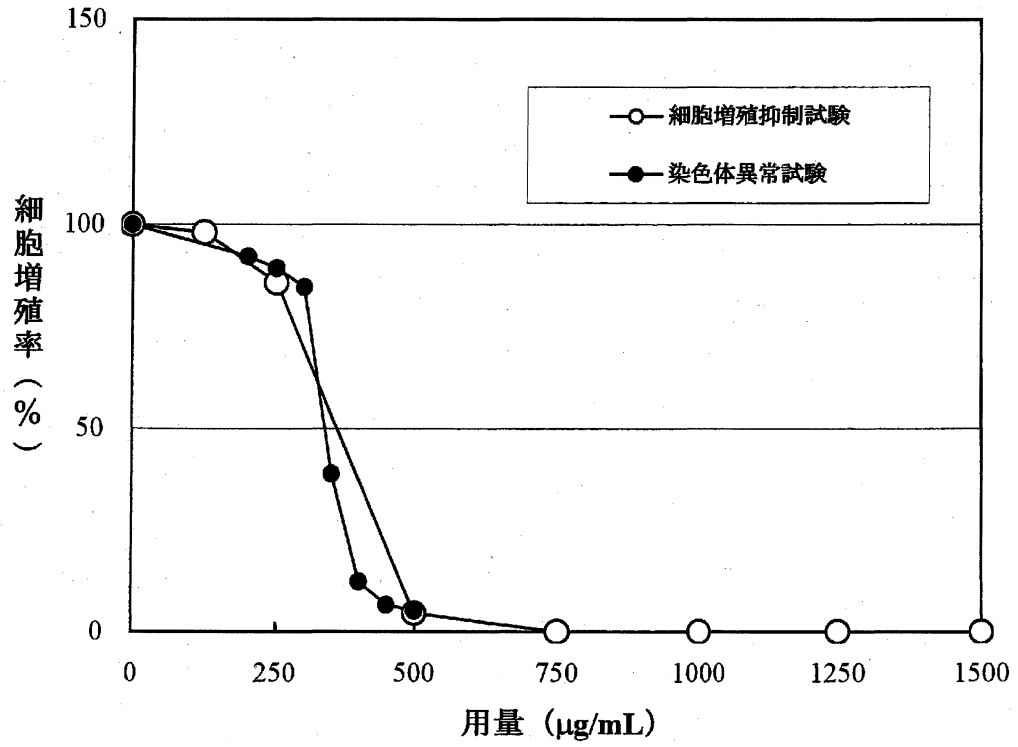


図2 1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサン  
処理における細胞毒性 (短時間処理法・+S9 mix)

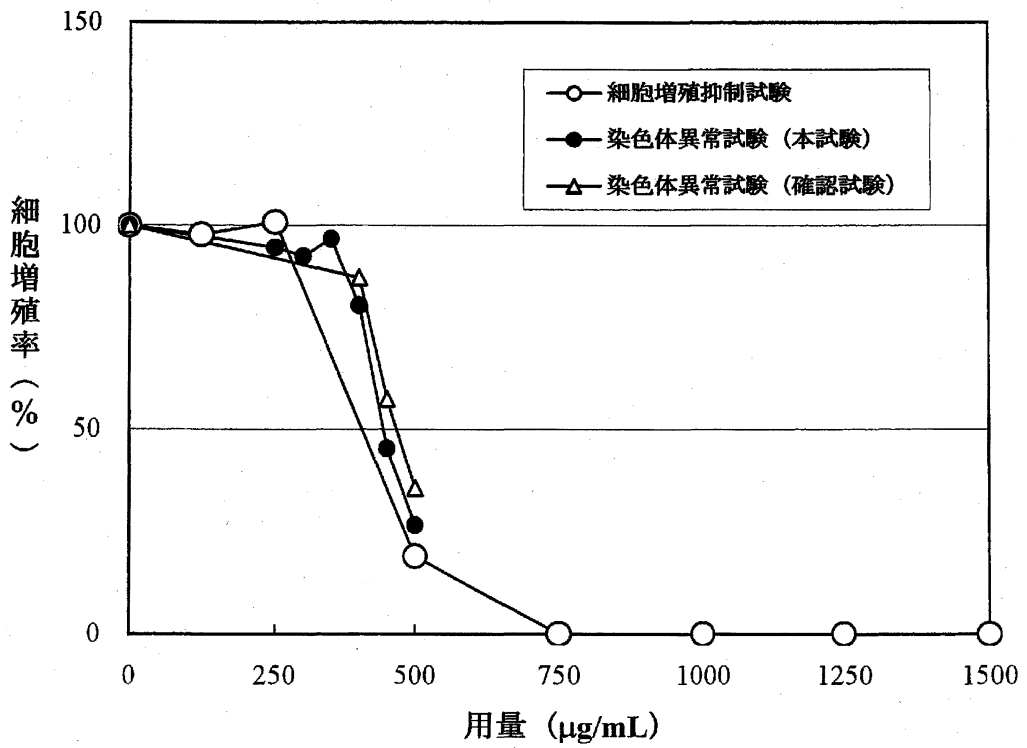


図3 1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン  
処理における細胞毒性(連続処理法)

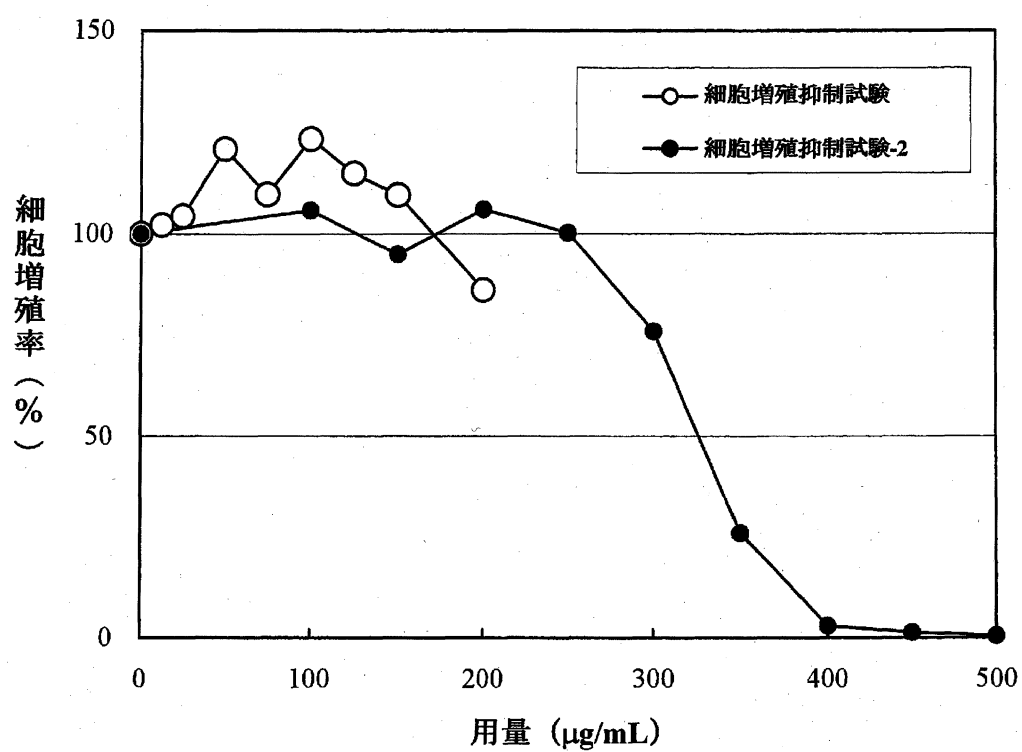


図4 1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサン  
処理における構造異常細胞出現頻度

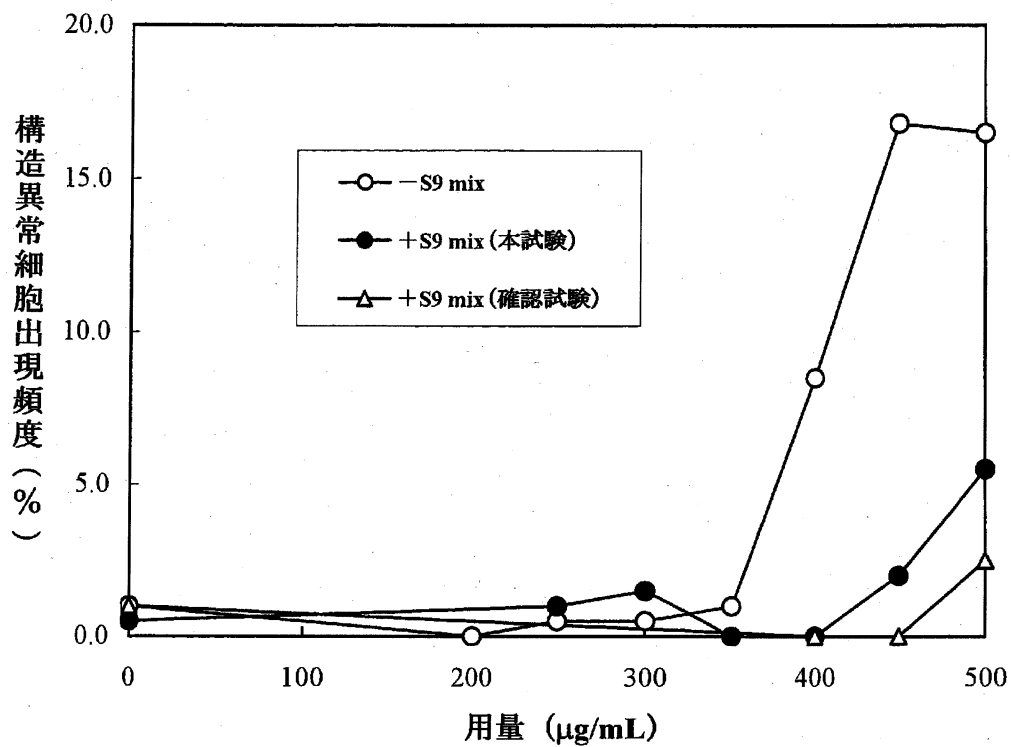
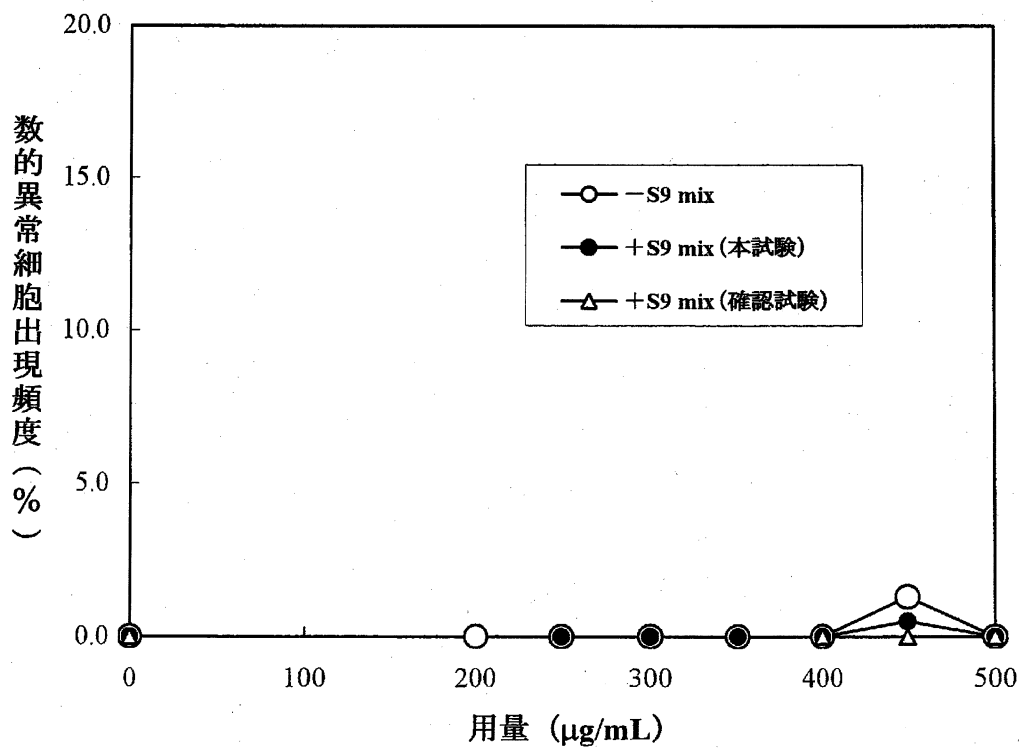


図5 1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサン  
処理における数的異常細胞出現頻度



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LD<sub>50</sub>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

LD<sub>50</sub> 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, LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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 1 Mortality and LD<sub>50</sub> value of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole

| Group                    | mg/kg | Number of females | Number of deaths           |   |   |   |                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | Total number of deaths | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |    |    |   |   |       |
|--------------------------|-------|-------------------|----------------------------|---|---|---|---------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|------------------------|--------------------------|----|----|---|---|-------|
|                          |       |                   | 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  | 3                 | 0                          | 0 | 0 | 0 | 0                         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0                      | 0                        | 0  | 0  | 0 | 0 | >2000 |
| Test group 2 bumetrizole | 2000  | 3                 | 0                          | 0 | 0 | 0 | 0                         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0                      | 0                        | 0  | 0  | 0 | 0 |       |



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

| Group                       | mg/kg | Number of females<br>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<br>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  |
| Test group 2<br>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  |

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

| Group                     | Test group 1<br>bumetrizole | Test group 2<br>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                    |

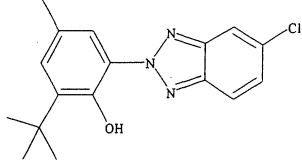
Each value shows mean (g) ± S.D.

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

| Group              | Test group 1<br>bumetrizole | Test group 2<br>bumetrizole |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| mg/kg              | 2000                        | 2000                        |
| Number of females  | 3                           | 3                           |
| Findings<br>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<br>(IUPAC命名法による)          | bumetrizole [2-(2'-Hydroxy-3-tert-butyl-5'-methylphenyl)-5-chlorobenzotriazole]<br>(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  |     |         |
| CAS番号                                | 3896-11-5  |     |         |
| 構造式又は示性式<br>(いずれも不明の場合は、<br>その製法の概要) |             |     |         |
| 分子量                                  | 315.80   |     |         |
| 試験に供した新規<br>化学物質の純度 (%)              | 99.9%  |     |         |
| 試験に供した新規<br>化学物質のロット番号               | 01721IW4   |     |         |
| 不純物の名称<br>及び含有率                      | -  |     |         |
| 蒸気圧                                  | 7.5×10E-7Pa (20°C)   |     |         |
| 対水溶解度                                | < 1 mg/L (20°C) EEC A6   |     |         |
| 1-オクターノール水分配係数                       | -  |     |         |
| 融点                                   | 138-141°C  |     |         |
| 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°C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<br>№ | 試験の種類<br>及び期間     | 動物種                       | 1群当たり<br>の動物数 | 投与<br>経路   | 投与量<br>(mg/kg)     | 概略の致死量<br>又はNOEL<br>(mg/kg)                            | 実験場所                      |
|---------|-------------------|---------------------------|---------------|------------|--------------------|--|---------------------------|
| 1       | 単回投与毒性試験          | ラット<br>Crj:CD (SD)<br>IGS | 雌6匹           | 強制経口<br>投与 | 2000               | GHSのカテゴリ-5に分類される。<br>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<br>羽島研究所 |
| 2       | 投与量設定試験<br>(14日間) | ラット<br>Crj:CD (SD)<br>IGS | 雄 5匹          | 強制経口<br>投与 | 0、250、500、<br>1000 | 死亡例は認められなかった。<br>一般状態、体重、摂餌量<br>及び剖検所見に異常は<br>みられなかった。 | (株)日本バイオリサーチセンター<br>羽島研究所 |

\* NOEL: no observed effect level