

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 CI 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, 左精巣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、偶発的变化と判断される。

その他には、1000 mg/kg 群及び対照群では、心臓、気管、肝臓、膵臓、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、偶発的变化と判断される。

その他には、1000 mg/kg 群及び対照群では、心臓、肺、気管、肝臓、膵臓、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、腹腔内器官の欠損が 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	
			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 males	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	
		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	
bumetrizole	62.5	Number of males	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	
		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	
	250	Number of males	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	
		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	
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	
		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	

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	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	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	
		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
bumetrizole	62.5	Number of males	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	
		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	
	250	Number of males	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	
		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	
1000	Number of males	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	
		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	

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			
			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 males	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		
		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		
bumetrizole	62.5	Number of males	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		
		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		
	250	Number of males	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		
		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		
	1000	Number of males	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	
		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	

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	Pre	Post	Pre	Post	
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	6
		Normal	12	12	12	12	12	12	6
bumetrizole	62.5	Number of males	12	12	12	12	12	12	6
		Normal	12	12	12	12	12	12	6
	250	Number of males	12	12	12	12	12	12	6
		Normal	12	12	12	12	12	12	6
	1000	Number of males	12	12	12	12	12	12	6
		Normal	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	
			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	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
		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
bumetrizole	62.5	Number of females	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
		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
	250	Number of females	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
		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
1000	Number of females	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	
		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	

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	
		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	
		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	
		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		
	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		

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	
			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 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	
		Normal	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		
		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		
	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		
		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		
	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		
		Normal	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 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	
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	0	0	0	0	0
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	-	-	-	-
bumetrizole	62.5	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	0	0	0	0	0
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	-	-	-	-
	250	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	4	0	0	0	0	0
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	4	-	-	-	-	-
	1000	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	0	0	0	0	0
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	-	-	-	-	-

Pre: Before administration, Post: after administration.