

Table 50 General signs of pups (F<sub>1</sub>) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	mg/kg	Number of pups and general signs	Days of lactation				
			0	1	2	3	4
Control	0	Number of pups	152	150	150	149	149
		Normal	150	150	149	149	148
		Death	2	0	1	0	1
bumetrizole	62.5	Number of pups	166	161	160	159	159
		Normal	161	160	159	159	157
		Death	5	1	1	0	2
	250	Number of pups	168	161	159	159	159
		Normal	161	159	159	159	159
		Death	7	2	0	0	0
	1000	Number of pups	162	158	157	157	156
		Normal	158	157	157	156	156
		Death	4	1	0	1	0

Table 51 Body weights of pups (F<sub>1</sub>) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control	bumetrizole		
mg/kg	0	62.5	250	1000
Number of dams	11	12	12	11
Male weight				
Days of lactation				
0	6.9 ± 0.5	7.2 ± 0.7	7.0 ± 0.6	6.8 ± 0.4
4	10.9 ± 0.8	11.2 ± 0.8	11.4 ± 1.4	10.8 ± 0.7
Female weight				
Days of lactation				
0	6.4 ± 0.6	6.8 ± 0.6	6.6 ± 0.7	6.4 ± 0.7
4	10.4 ± 0.8	10.6 ± 0.9	10.8 ± 1.5	10.3 ± 0.9
Mean pups weight				
Days of lactation				
0	6.7 ± 0.5	7.0 ± 0.7	6.9 ± 0.6	6.6 ± 0.6
4	10.6 ± 0.8	10.9 ± 0.9	11.1 ± 1.4	10.6 ± 0.7
Litter weight				
Days of lactation				
0	90.5 ± 9.3	93.8 ± 16.4	91.3 ± 14.0	94.8 ± 10.9
4	143.8 ± 15.1	142.0 ± 19.4	145.5 ± 20.6	149.6 ± 13.3

Each value shows mean (g) ± S.D. per dam.

Table 52 Necropsy findings of dead pups (F<sub>1</sub>) 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 dams	1	4	5	4
Number of dead pups	1	4	6	4
Normal	1	4	5	4
Abnormal	0	0	1	0
Lack of abdominal organs	0	0	1	0

Table 53 Necropsy findings of pups (F<sub>1</sub>) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

Group	Control	bumetrizole		
mg/kg	0	62.5	250	1000
Number of dams	11	12	12	11
Number of male pups	75	84	90	81
Normal	75	84	90	81
Abnormal	0	0	0	0
Number of dams	11	12	12	11
Number of female pups	73	73	69	75
Normal	73	73	69	75
Abnormal	0	0	0	0

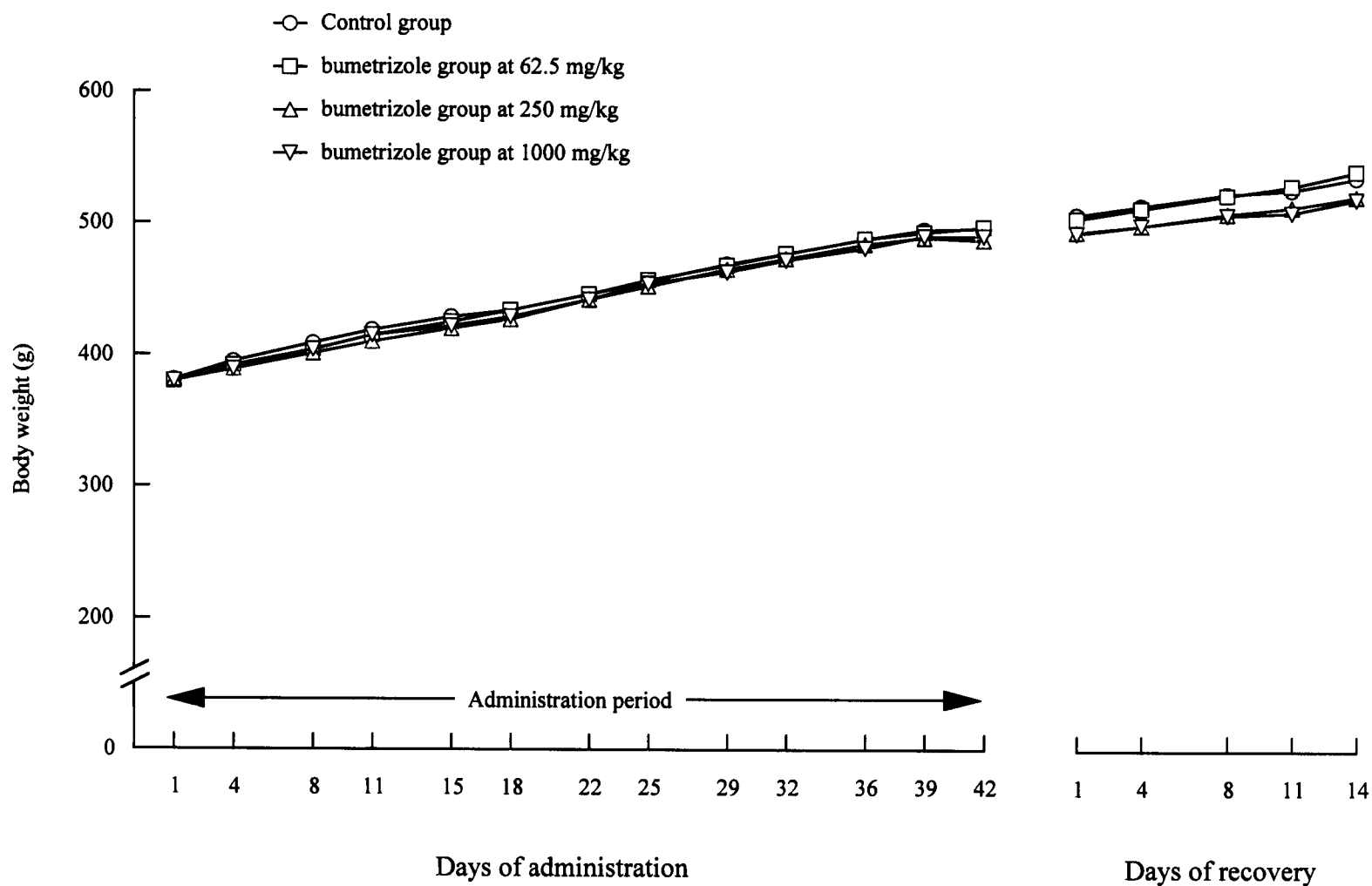


Fig. 2 Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

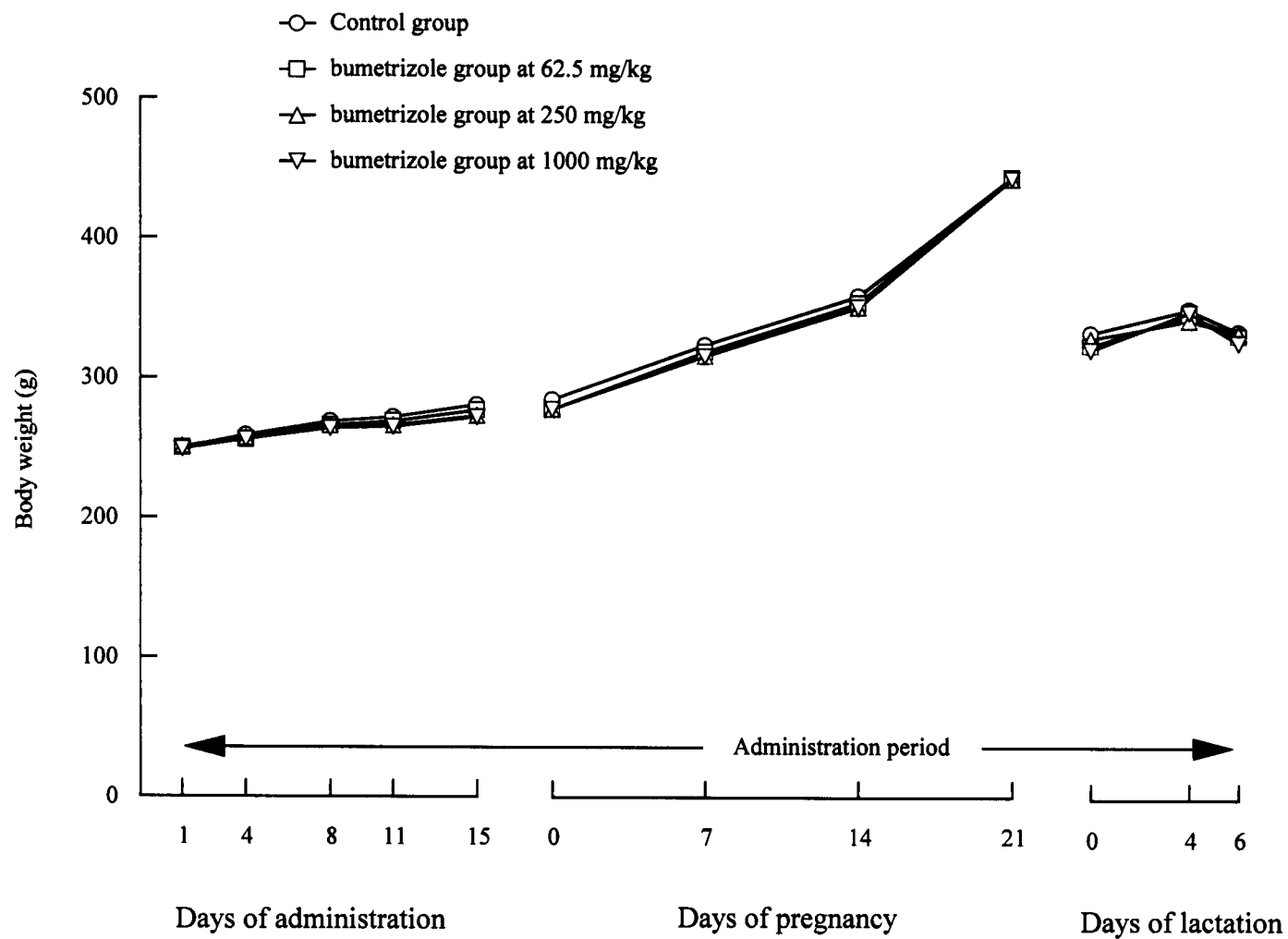


Fig. 3 Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

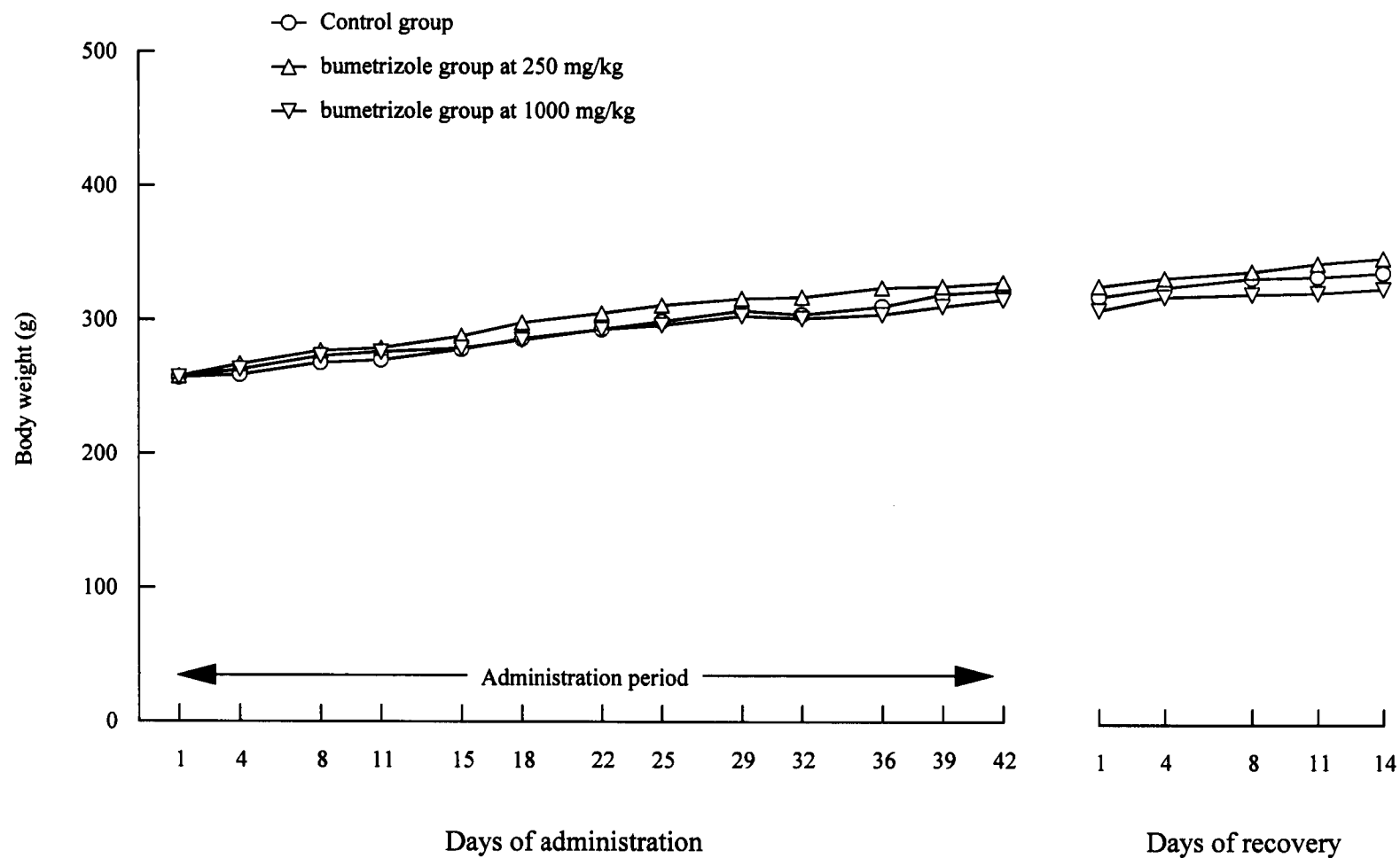


Fig. 4 Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

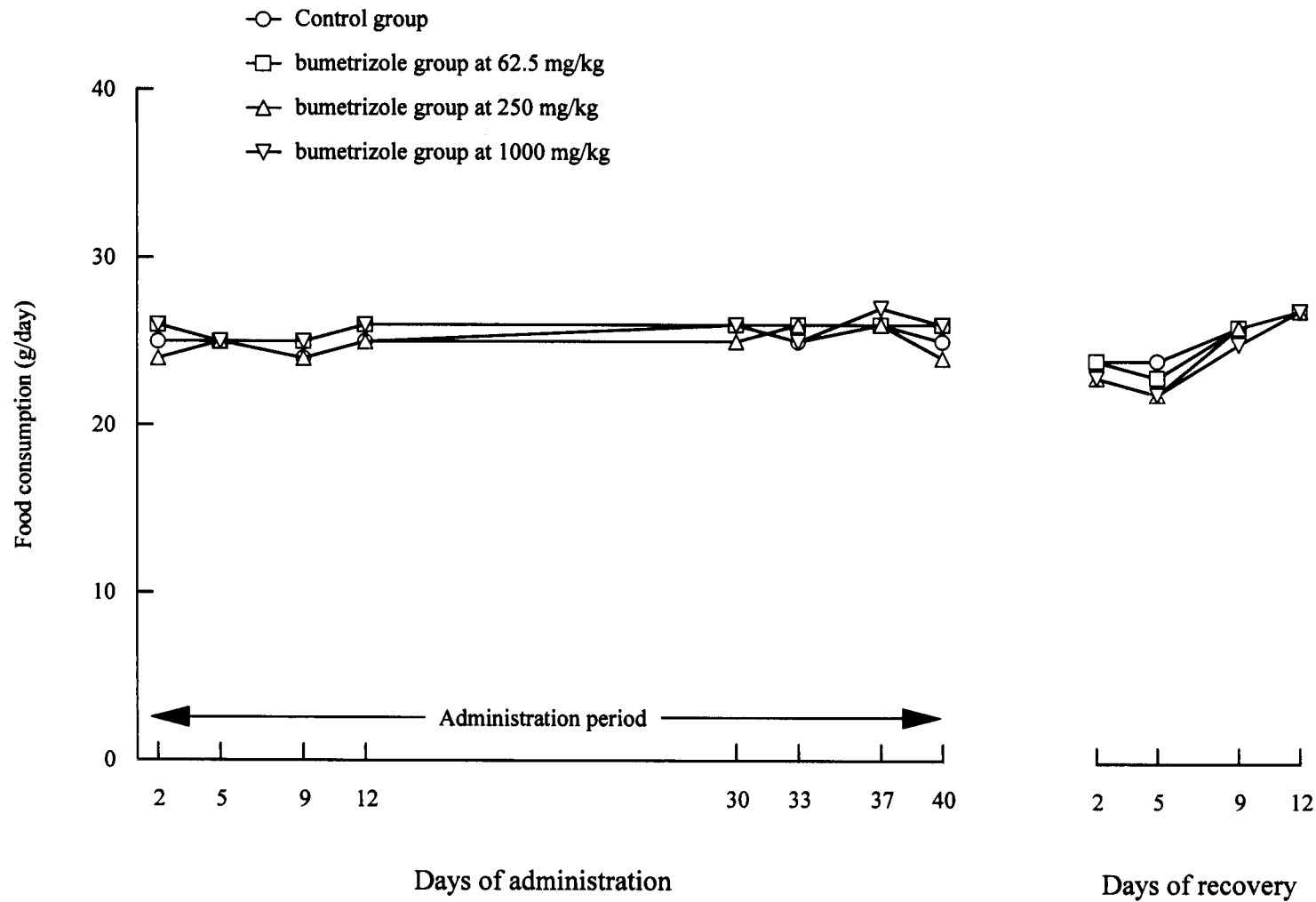


Fig. 5 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration



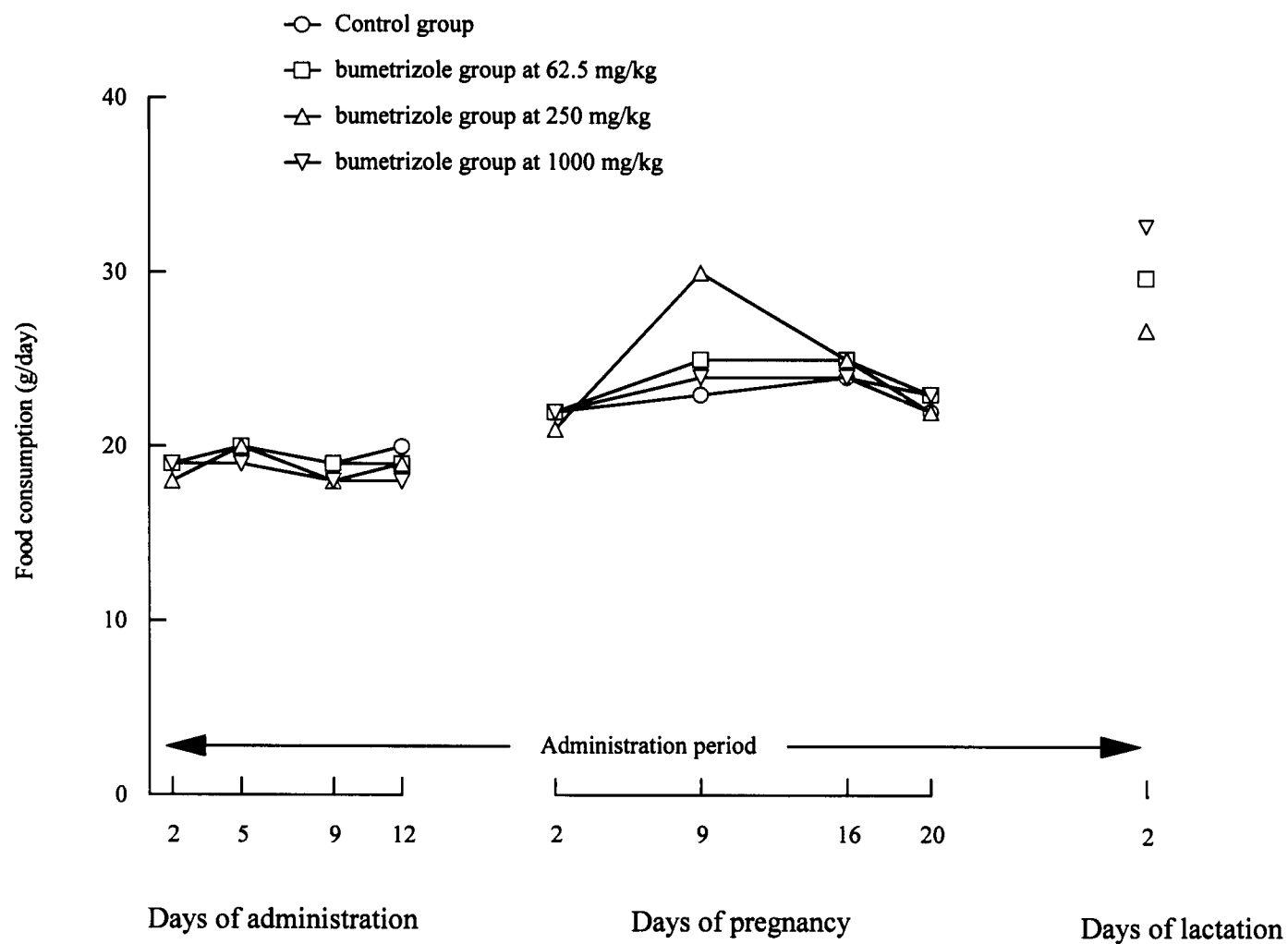


Fig. 6 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

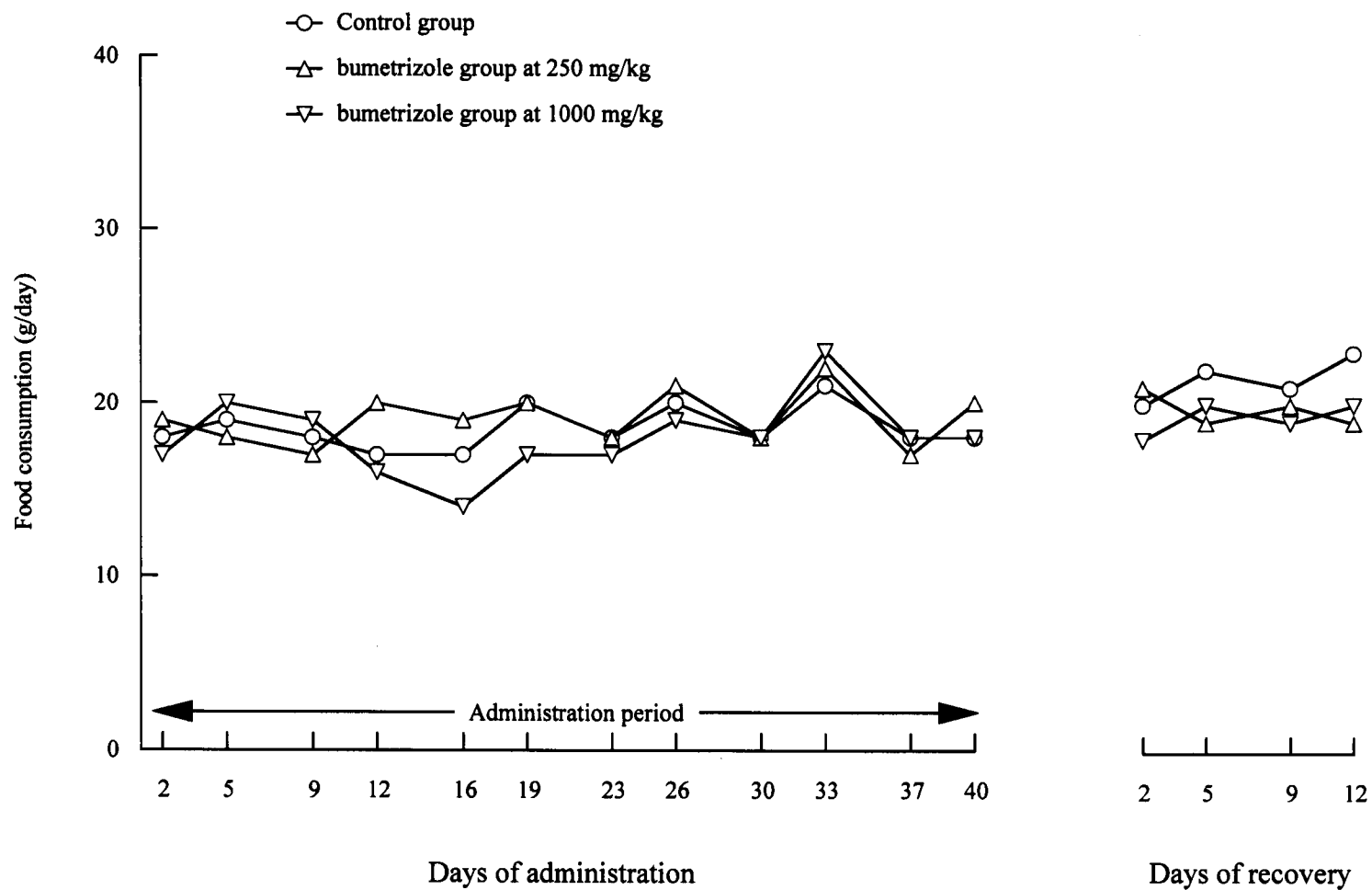
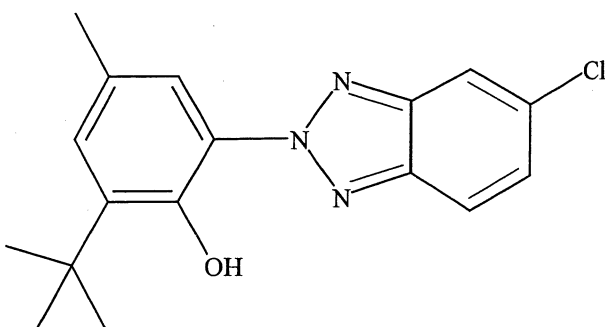


Fig. 7 Food consumption of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of bumetrizole by oral administration

## 細菌を用いる復帰突然変異試験結果報告書

## 1. 一般的事項

新規化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	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Lot No.	01721IW4		
不純物の名称及び含有率	—		
蒸気圧	7.5×10E-7 Pa (20°C)		
対水溶解度	< 1mg/L (20°C) EEC A6		
1-オクターノール/水分配係数	LogPow > 6 (20 - 25°C)		
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	常温・常圧で安定		
溶媒に対する溶解度等	溶媒	溶解度	溶媒中の安定性
	DMSO	5 mg/mL以下*	**
その他 * : 試験施設において確認 ** : 50 mg/mL DMSO懸濁液に発熱、発泡は認められず。			

[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。
- 「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. 試験に用いた菌株

菌 株 名	入 手 先	入 手 年 月 日
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	1996年 10月 18日
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	1996年 10月 18日
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	1995年 2月 25日
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1537	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	1995年 2月 25日
<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	1995年 2月 25日

## 3. S9 mix

(1) S9の入手法等 (該当する番号を○で囲み, 必要事項を記入すること.)

自製・購入の別	1.自製 (2.)購入 (製造元: オリエンタル酵母工業株式会社)
製造年月日	2005年 1月 21日製造
購入の場合のLot No.	05012111
保存温度	-80 °C

## (2) S9の調製方法

使用動物		誘導物質	
種・系統	ラット, Crj:CD (SD)	名 称	Phenobarbital (PB) 5,6-Benzoflavone (BF)
性	雄	投 与 方 法	i.p.
週 令	7 週	投与期間及び投与量	1日目 PB 0.03 g/kg 2,3,4日目 PB 0.06 g/kg 3日目 BF 0.08 g/kg
体 重	216.4 ± 8.9 g	(g / kg 体重)	

## (3) S9 mixの組成

成 分	S9 mix 1mL中の量	成 分	S9 mix 1mL中の量
S9	0.1 mL	NADPH	4 $\mu$ mol
MgCl <sub>2</sub>	8 $\mu$ mol	NADH	4 $\mu$ mol
KCl	33 $\mu$ mol	Na-リン酸緩衝液	100 $\mu$ mol
グルコース-6-リン酸	5 $\mu$ mol	その他 (注射用水)	0.9 mL

## 4. 被験物質溶液の調製 (被験物質溶液の性状及び純度換算の有無は該当するものを○で囲むこと。)

使用溶媒	名称	製造元	Lot No.	グレード	純度 (%)
	ジメチルスルホキシド	株式会社同仁化学研究所	PU140	紫外外部吸収スペクトル用	100.0
溶媒選択の理由	ジメチルスルホキシド(DMSO)は、細菌を用いる復帰突然変異試験で一般的に用いられており、良好な懸濁状態となるため。				
被験物質溶液の性状	溶解	<input checked="" type="radio"/> 懸濁	その他 ( )		
被験物質が難溶性の場合における懸濁等の方法	タッチミキサーで攪拌することにより均一な懸濁状態とした。				
溶液の調製から使用までの保存時間と温度	— 時間	— 分	— °C		
純度換算の有無	有 (換算計数: )				<input checked="" type="radio"/> 無

## 5. 前培養の条件等

## (1) 条件

ニュートリエントブロス	名称	製造元	Lot No.
	OXOID NUTRIENT BROTH No.2	OXOID Ltd.	298714
前 培 養 時 間	9 時間		
培養容器 (形状・容量)	形状: L字管	容量: 約 40 mL	
培 養 液 量	10 mL	接 種 菌 量	20 µL

## (2) 前培養終了時の生菌数等

菌株名		塩基対置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
生菌数 (×10 <sup>9</sup> /mL)	用量設定試験	3.1	4.4	5.1	3.6	2.6
	本試験(I)	3.2	4.5	5.2	3.7	2.7
	本試験(II)	3.1	4.3	5.1	3.6	2.7
測定方法 (いずれかを○で囲むこと。)	<input checked="" type="radio"/> 1. O. D. 値よりの換算      2. 段階希釈 <input type="radio"/> 3. その他 ( )					