

(別表1-3)

試験結果表

被験物質の名称: ブメトリゾール (本試験 I)

試験実施期間		2005年 5月 23日 より 2005年 5月 26日															
代謝活性化系の有無		被験物質の用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)														
			塩基対置換型									フレームシフト型					
			TA100			TA1535			WP2 $uvrA$			TA98			TA1537		
+S9 mix	陰性対照	99 121 129 (116 $\pm$ 15.5)	11 12 15 (13 $\pm$ 2.1)	33 34 34 (34 $\pm$ 0.6)	26 28 34 (29 $\pm$ 4.2)	17 18 20 (18 $\pm$ 1.5)											
	9.77	107 108 121 (112 $\pm$ 7.8)	9 14 26 (16 $\pm$ 8.7)		23 28 32 (28 $\pm$ 4.5)	22 22 24 (23 $\pm$ 1.2)											
	19.5	108 116 130 (118 $\pm$ 11.1)	5 12 17 (11 $\pm$ 6.0)		20 24 32 (25 $\pm$ 6.1)	16 17 20 (18 $\pm$ 2.1)											
	39.1	94 95 123 (104 $\pm$ 16.5)	7 11 11 (10 $\pm$ 2.3)	29 35 35 (33 $\pm$ 3.5)	22 27 29 (26 $\pm$ 3.6)	12 14 20 (15 $\pm$ 4.2)											
	78.1#	77 96 104 (92 $\pm$ 13.9)	13 14 18 (15 $\pm$ 2.6)	20 29 30 (26 $\pm$ 5.5)	24 28 29 (27 $\pm$ 2.6)	12 13 16 (14 $\pm$ 2.1)											
	156.3#	91 114 120 (108 $\pm$ 15.3)	12 16 17 (15 $\pm$ 2.6)	27 29 30 (29 $\pm$ 1.5)	20 22 29 (24 $\pm$ 4.7)	13 20 21 (18 $\pm$ 4.4)											
	312.5#	82* 110* 112* (101 $\pm$ 16.8)	12* 15* 23* (17 $\pm$ 5.7)	27 29 31 (29 $\pm$ 2.0)	23* 26* 26* (25 $\pm$ 1.7)	17* 17* 21* (18 $\pm$ 2.3)											
	625#			17 29 30 (25 $\pm$ 7.2)													
	1250#			20* 26* 35* (27 $\pm$ 7.5)													
陽性対照	S9 mixを必要としないもの	名 称															
		用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)															
		コロニー数/プレート															
	S9 mixを必要とするもの	名 称	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA										
		用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1	2	10	0.5	2										
		コロニー数/プレート	861 881 920 (887 $\pm$ 30.0)	315 332 346 (331 $\pm$ 15.5)	737 765 778 (760 $\pm$ 21.0)	389 415 436 (413 $\pm$ 23.5)	128 139 140 (136 $\pm$ 6.7)										

[備考]

1. 菌の生育阻害が認められる場合は、該当する数値の右上に*印を付すること。
2. 括弧内には各プレートのコロニー数の平均値を記入すること。
3. 復帰変異数は、被験物質用量の低い順に実測値及び平均値を記入すること。
4. プレート上で沈殿が析出した場合は、その用量に#印を付すること。
5. 略称で示された陽性物質の名称を欄外に記入すること。

2AA: 2-Aminoanthracene.

(別表 1 - 4)

試験結果表

被験物質の名称： ブメトリゾール (本試験Ⅱ)

試験実施期間		2005年 5月 30日 より 2005年 6月 2日								
代謝活性化系の有無	被験物質の用量 (μg/プレート)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)								
		塩基対置換型						フレームシフト型		
		TA100			TA1535			WP2uvrA		
-S9 mix	陰性対照	99 101 111 (104±6.4)	5 6 7 (6±1.0)	28 30 34 (31±3.1)	17 18 22 (19±2.6)	5 7 9 (7±2.0)				
	0.61				21 22 26 (23±2.6)	6 10 10 (9±2.3)				
	1.22				13 21 27 (20±7.0)	10 10 12 (11±1.2)				
	2.44				19 19 23 (20±2.3)	7 8 11 (9±2.1)				
	4.88				13 25 25 (21±6.9)	7 8 10 (8±1.5)				
	9.77	110 112 121 (114±5.9)			17* 24* 27* (23±5.1)	6* 7* 7* (7±0.6)				
	19.5#	98 110 117 (108±9.6)			14* 18* 29* (20±7.8)	4* 6* 10* (7±3.1)				
	39.1#	102 105 118 (108±8.5)	5 6 12 (8±3.8)	20 24 27 (24±3.5)						
	78.1#	95 96 104 (98±4.9)	9 10 11 (10±1.0)	21 21 30 (24±5.2)						
	156.3#	109* 116* 125* (117±8.0)	4 12 14 (10±5.3)	24 28 29 (27±2.6)						
	312.5#	89* 104* 108* (100±10.0)	5 10 11 (9±3.2)	18 18 29 (22±6.4)						
	625#		7* 12* 13* (11±3.2)	17 20 36 (24±10.2)						
	1250#		10* 10* 11* (10±0.6)	19* 25* 26* (23±3.8)						
陽性対照	S9 mixを必要としないもの	名 称	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9AA			
		用量 (μg/プレート)	0.01	0.5	0.01	0.1	80			
		コロニー数/プレート	451 457 581 (496±73.4)	515 536 601 (551±44.8)	123 127 131 (127±4.0)	454 464 472 (463±9.0)	294 411 597 (434±152.8)			
	S9 mixを必要とするもの	名 称								
		用量 (μg/プレート)								
		コロニー数/プレート								

[備考]

1. 菌の生育阻害が認められる場合は、該当する数値の右上に*印を付すること。
2. 括弧内には各プレートのコロニー数の平均値を記入すること。
3. 復帰変異数は、被験物質用量の低い順に実測値及び平均値を記入すること。
4. プレート上で沈殿が析出した場合は、その用量に#印を付すること。
5. 略称で示された陽性物質の名称を欄外に記入すること。

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide; NaN₃: sodium azide; 9AA: 9-aminoacridine hydrochloride.

(別表1-5)

試験結果表

被験物質の名称: ブメトリゾール (本試験Ⅱ)

試験実施期間		2005年 5月 30日 より 2005年 6月 2日												
代謝活性化系の有無		被験物質の用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)											
			塩基対置換型						フレームシフト型					
			TA100			TA1535			WP2 $uvrA$			TA98		
+S9 mix	陰性対照	117 118 128 (121 $\pm$ 6.1)	7 11 13 (10 $\pm$ 3.1)	24 26 31 (27 $\pm$ 3.6)	20 30 33 (28 $\pm$ 6.8)	14 14 22 (17 $\pm$ 4.6)								
	9.77	104 106 109 (106 $\pm$ 2.5)	7 10 12 (10 $\pm$ 2.5)		19 22 24 (22 $\pm$ 2.5)	11 13 15 (13 $\pm$ 2.0)								
	19.5	101 106 132 (113 $\pm$ 16.6)	5 7 11 (8 $\pm$ 3.1)		21 21 25 (22 $\pm$ 2.3)	12 16 20 (16 $\pm$ 4.0)								
	39.1	104 111 121 (112 $\pm$ 8.5)	10 10 11 (10 $\pm$ 0.6)	21 23 34 (26 $\pm$ 7.0)	21 26 34 (27 $\pm$ 6.6)	11 19 20 (17 $\pm$ 4.9)								
	78.1#	104 113 120 (112 $\pm$ 8.0)	3 6 8 (6 $\pm$ 2.5)	26 33 38 (32 $\pm$ 6.0)	25 27 32 (28 $\pm$ 3.6)	16 18 25 (20 $\pm$ 4.7)								
	156.3#	114 115 118 (116 $\pm$ 2.1)	6 8 9 (8 $\pm$ 1.5)	22 30 30 (27 $\pm$ 4.6)	20 26 28 (25 $\pm$ 4.2)	3 17 18 (13 $\pm$ 8.4)								
	312.5#	97* 112* 112* (107 $\pm$ 8.7)	6* 6* 7* (6 $\pm$ 0.6)	21 31 35 (29 $\pm$ 7.2)	20* 22* 37* (26 $\pm$ 9.3)	7* 13* 13* (11 $\pm$ 3.5)								
	625#			28 29 34 (30 $\pm$ 3.2)										
	1250#			31* 33* 38* (34 $\pm$ 3.6)										
陽性対照	S9 mixを必要としないもの	名 称												
		用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)												
		コロニー数/プレート												
	S9 mixを必要とするもの	名 称	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA							
		用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1	2	10	0.5	2							
		コロニー数/プレート	898 944 958 (933 $\pm$ 31.4)	347 350 419 (372 $\pm$ 40.7)	769 790 795 (785 $\pm$ 13.8)	431 450 475 (452 $\pm$ 22.1)	115 141 141 (132 $\pm$ 15.0)							

[備考]

1. 菌の生育阻害が認められる場合は、該当する数値の右上に*印を付すること。
2. 括弧内には各プレートのコロニー数の平均値を記入すること。
3. 復帰変異数は、被験物質用量の低い順に実測値及び平均値を記入すること。
4. プレート上で沈殿が析出した場合は、その用量に#印を付すること。
5. 略称で示された陽性物質の名称を欄外に記入すること。

2AA: 2-Aminoanthracene.

被験物質名：ブメトリゾール (CAS No. 3896-11-5)

試験系：*Salmonella typhimurium* : TA100, TA98, TA1535, TA1537
Escherichia coli : WP2uvrA

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：ブメトリゾールの細菌を用いる復帰突然変異試験を行い、その遺伝子突然変異誘発性の有無について検討した。

準拠したガイドライン：

「OECD化学品テストガイドライン、471細菌を用いる復帰突然変異試験」（1997年7月21日採択）並びに平成15年11月21日付（薬食発第1121002号：厚生労働省医薬食品局長、平成15・11・13製局第2号：経済産業省製造産業局長、環保企発第031121002号：環境省総合環境政策局長連名通知）「新規化学物質等に係る試験の方法について」の別添「化学物質の慢性毒性試験、生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験、催奇形性試験、変異原性試験、がん原性試験、生体内運命に関する試験及び薬理学的試験」

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）並びに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)

試験開始日：2005年 4月 1日

試験終了日：2006年 11月 13日

試験実施日：用量設定試験

菌株の前培養実施日（実験開始日）	2005年 5月 10日
試験の実施日	2005年 5月 11日
判定日	2005年 5月 13日
本試験(I)	
菌株の前培養実施日	2005年 5月 23日
試験の実施日	2005年 5月 24日
判定日	2005年 5月 26日

要 約

ブメトリゾールの遺伝子突然変異誘発性の有無を、*Salmonella typhimurium*のTA100, TA98, TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli*のWP2uvrAを用い、プレインキュベーション法による復帰突然変異試験により検討した。試験は、S9 mix無添加及びS9 mix添加の場合について実施した。

ブメトリゾールの0.61～1250 µg/plate濃度における復帰変異コロニー数は、本試験(I)及び本試験(II)において、いずれの菌株ともS9 mix無添加及びS9 mix添加の場合にかかわらず、陰性対照の2倍未満であった。陽性対照物質は、S9 mix無添加及びS9 mix添加の場合のいずれにおいても、明らかな陽性結果を示した。本試験(I)及び本試験(II)の結果には再現性が認められた。

以上の結果、当試験の条件下において、ブメトリゾールに遺伝子突然変異誘発性はないと判定する。

Table 1. Reverse mutation test of bumetrizole in bacteria(dose-finding test)

With(+) or without(-) S9 mix	Compound concentration ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Number of revertants (number of colonies/plate)				
		Base-pair substitution type			Frameshift type	
		TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
S9 mix (-)	Negative control	153	10	43	10	10
	0.305	121	5	54	14	12
	1.22	126	5	41	19	9
	4.88	130	12	38	14	12
	19.5#	137	8	37	17*	6*
	78.1#	118	10	51	19*	11*
	312.5#	147*	13	47	13*	8*
	1250#	116*	8*	39*	12*	9*
	5000#	144*	9*	43*	12*	7*
S9 mix (+)	Negative control	142	11	45	19	13
	0.305	137	9	37	23	20
	1.22	130	7	29	20	14
	4.88	131	7	39	18	14
	19.5	114	9	50	13	17
	78.1##	123	5	45	19	14
	312.5##	136*	9*	35	21*	17*
	1250##	113*	5*	46*	24*	12*
	5000##	139*	6*	39*	20*	12*
Positive control not requiring S9 mix	Name	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9AA
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	0.01	0.5	0.01	0.1	80
	Number of colonies/plate	556	573	159	517	516
Positive control requiring S9 mix	Name	2AA				
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	1	2	10	0.5	2
	Number of colonies/plate	903	363	990	400	155

Negative control : Dimethylsulfoxide.

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide; NaN₃ : sodium azide; 9AA : 9-aminoacridine hydrochloride; 2AA : 2-aminoanthracene.

* : Bacterial growth inhibition was observed.

: White oily membrane-like precipitations and white fine precipitations were observed on the surface of agar plate.

: White fine precipitations were observed on the surface of agar plate.