
ブメトリゾールのラットを用いる単回経口投与毒性試験

最 終 報 告 書

作成日 2007年1月30日

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

本報告書は最終報告書を複写したものに
相違ありません。

2007年 1月30日

試験責任者 

最終報告書作成者署名

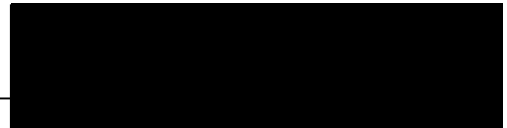
試験番号：402024

表 題：ブメトリゾールのラットを用いる単回経口投与毒性試験

2007年 1月 30日

株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所

試験責任者



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

試験実施日：

<第1回試験>	
動物入手日	2005年3月2日
実験開始日(群分け日及び投与日)	2005年3月9日
観察終了日(剖検日)	2005年3月23日
<第2回試験>	
動物入手日	2005年3月16日
群分け日及び投与日	2005年3月23日
実験終了日[観察終了日(剖検日)]	2005年4月6日

資料及び被験物質の保存場所：

当試験の実施により得られたすべての資料は株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所の資料保管室に保存し、保存すべき被験物質は標本保管室に保存する。保存期間は、最終報告書提出後10年間とする。その後は、試験委託者と協議の上で決定する。

SOP 及び試験計画書に従わなかったこと：

- 1) 被験物質保管室の湿度の許容範囲は SOP で 40～70%としていたが、逸脱が 2005年3月13日の午前3時00分頃～午前6時00分頃(最低37.6%)、2005年3月19日の午前1時00分頃～午前6時00分頃(最低39.8%)、2005年3月24日の午後11時00分頃～3月25日の午前6時00分頃(最低36.0%)及び2005年3月29日の午前10時00分頃(最低39.3%)に認められた。しかし、湿度の逸脱幅はいずれもわずかであること、その他の期間の湿度は許容範囲内であることから、試験成績への影響はないと判断した。

その他には、当試験では SOP 又は試験計画書に従わなかったことはなかった。

予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態：

当試験の実施期間中に、予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態は認められなかつた。

試験従事者及び業務分担

試験責任者:

[Redacted]

(試験計画書の作成, 試験実施の指示, データの確認, 最終報告書の作成)

試験従事者:

[Redacted]

(検体の投与, 一般状態観察, 動物の一般飼育管理)

[Redacted]

(剖検)

[Redacted]

(被験物質の管理, 投与検体の調製)

[Redacted]

(投与検体中の被験物質濃度測定)

[Redacted]

(統計解析)

目次

要約	8
緒言	9
方法	9
1. 被験物質及び媒体	9
2. 投与検体及び濃度確認	9
3. 使用動物及び飼育条件	10
4. 投与経路, 投与方法, 群構成及び投与量	11
5. 観察及び検査項目	12
6. 統計解析	12
結果	12
1. 死亡状況, LD ₅₀ 値及び一般状態	12
2. 体重	12
3. 剖検	12
考察	13
文献	13

Attachment, Table, Fig. 及び Appendix の目次

Attachment 1-1	Analysis of bumetrizole (Study No. 402024P)	14
Attachment 1-2	Analysis of bumetrizole (Study No. 100624)	15
Attachment 2	Stability and homogeneity of bumetrizole in test preparations (Study No. 402024P)	16
Attachment 3-1 ~3-2	Concentrations of bumetrizole in dosing preparation	17~ 18
Table 1	Mortality and LD ₅₀ value of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole	19
Table 2	General signs of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole	20
Table 3	Body weights of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole	21
Table 4	Necropsy findings of female rats in single dose oral toxicity test of bumetrizole	22
Fig.1	Chemical structure of bumetrizole	23
Appendix 1-1~ 1-2	Individual general signs of female rats	24~ 25
Appendix 2-1~ 2-2	Individual body weights (g) of female rats	26~ 27
Appendix 3-1~ 3-2	Individual necropsy findings of female rats	28~ 29

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。

緒言

ブメトリゾール(CAS No. 3896-11-5)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、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method (Revised Guideline 423)に従って、ブメトリゾールを雌ラットに1回経口投与して、その毒性について検討した。

方法

1. 被験物質及び媒体

被験物質のブメトリゾール[日本語別名: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, 英語名称:bumetizole, 英語別名:2-(2'-Hydroxy-3-tert-butyl-5'-methylphenyl)-5-chlorobenzotriazole, CAS No. 3896-11-5]は、Fig.1 に示す化学構造を有し、淡黄色粉末で臭いはなく、分子量:315.80, 蒸気圧: $7.5 \times 10E-7$ Pa(20 °C), 融点:138-141 °C, 相対密度:1.32 g/cm³(25 °C)である¹⁾。当試験には、XXXXXXXXXXから入手したものをを用いた[製造元:XXXXXXXXXX Lot No. 01721IW4, 含量:99.9%]。入手後は、試験施設の被験物質保管室(設定温度:23 °C, 実測値:20.0~25.3 °C)の保管庫に室温・密閉の条件下で保管した。入手後に当試験施設で被験物質を分析した結果、含量は99.5%であった。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(試験番号:100624)の投与期間終了後に当試験施設で被験物質を再分析した結果、含量は100.6%であり、使用期間中の安定性が確認された(Attachment 1-1 及び 1-2)。

媒体 0.5 w/v%メチルセルロース溶液の調製には、メチルセルロース[メトロース[®]SM-100, 局方, Lot No. 110654, 使用期限 2007 年 4 月 4 日, 信越化学工業株式会社, 被験物質保管室(設定温度:23 °C, 実測値:20.0~24.3 °C)の保管庫に室温保管]及び注射用水[局方, Lot No. 3J84N, 使用期限 2008 年 10 月, 株式会社大塚製薬工場, 被験物質保管室に室温保管]を用いた。

2. 投与検体及び濃度確認

0.5 w/v%メチルセルロース溶液は、メチルセルロースの必要量を秤取(電子天秤:AT250, メトラー・トレド株式会社)後、注射用水に溶解し、調製した。0.5 w/v%メチルセルロース溶液は、冷蔵(設定:4°C, 実測値:3.2~5.8 °C, 冷蔵庫:RC-M501, 株式会社日立製作所)の条件下で保管し、調製後1日に使用した。

ブメトリゾールは、必要量を秤取(電子天秤:PM2500, メトラー・トレド株式会社)後、コンディショニングミキサー(AR-250, 株式会社シンキー)を用いて0.5 w/v%メチルセルロース溶液に懸濁させ、所定濃度とした。なお、調製に際して被験物質の含量による補正は行わず、投与量は原末重量で表示した。

ブメトリゾールの0.2, 2 及び 20 w/v%懸濁液は、調製後7日間冷蔵・遮光の条件下で保管し、その後室温・遮光で6時間保管しても安定性及び均一性に問題のないことが確認されている²⁾(Attachment 2)。投与検体は、用時調製とし、調製後1時間10分以内に使用した。残余投与検

体は廃棄した。

投与に使用した投与検体中の被験物質濃度を HPLC(株式会社島津製作所)で測定した。その結果、被験物質含量は表示濃度の 101.5%及び 102.0%であり、規定された濃度の範囲内(100±10%)であった。また、その CV 値は 5%以内であった。従って、各投与検体中の含量及び均一性に問題はなかった(Attachment 3-1 及び 3-2)。

3. 使用動物及び飼育条件

3.1. 動物種及び系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかである Cj:CD(SD)IGS 雌ラット(SPF)を用いた。動物は、日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター)から 7 週齢で 2005 年 3 月 2 日(第 1 回試験用)及び 2005 年 3 月 16 日(第 2 回試験用)に各 5 匹を入手した。入手後 1 日の体重範囲は、182~204 g であった。

3.2. 検疫及び馴化、群分け法並びに個体識別法

入手した動物は、第 1 回試験及び第 2 回試験とも 5 日間の検疫期間及びその後 2 日間の馴化期間を設けた。この間に、体重測定(電子天秤:PM2000 及び PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)を 4 回と一般状態の観察を毎日行って検疫・馴化とし、一般状態及び体重推移に異常の認められなかった動物を群分け後、試験に用いた。

群分けは、第 1 回試験及び第 2 回試験とも投与日にコンピュータを用いて無作為抽出法により試験に用いる各 3 例に動物番号を割り当てた。群分け後の残余動物は、群分け日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廃棄処分した。

動物の個体識別は、検疫・馴化期間中は入手日に油性インクによる記入法及び油性インクによる色素塗布法を、群分け後は油性インクによる色素塗布法及び耳パンチ法を併用して行った。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日及び検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量及び動物番号を記入し、色分けしたラベルを取り付けた。

3.3. 環境条件及び飼育管理

動物は、設定温度 23 °C(実測値:21~24 °C), 設定湿度 55%(実測値:41~61%), 明暗各 12 時間(照明:午前 6 時~午後 6 時), 換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に維持された飼育室(E 棟 11 号室, ただし, 検疫期間中は E 棟 7 号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中及び群分け後とも、ステンレス製五連ケージ(W:755×D:210×H:170 mm)を用いて個別飼育した。ケージの受け皿及び給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上、ケージ及び給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)及び 0.02% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

3.4. 飼料及び飲料水

飼料は、製造後 5 ヶ月以内の固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に

入れ、自由に摂取させた。ただし、投与前日の夕刻(午後 4 時 00 分)から投与までの約 18 時間 30 分～約 19 時間と投与後約 6 時間まで絶食させ、その後に飼料を与えた。使用した飼料と同一ロットの飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センター及びオリエンタル酵母工業株式会社で実施した成績を入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。ただし、群分け時から投与後約 6 時間までは絶水させ、その後に飲料水を与えた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ 6 か月ごとに東西化学産業株式会社 東日本分析センターで実施した成績を入手した。

飼料及び飲料水の分析結果は、いずれも試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

4. 投与経路、投与方法、群構成及び投与量

4.1. 投与経路及び投与方法

ブメトリゾールは、経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデ(有限会社フチガミ器械)を取り付けたポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒(テルモ株式会社)を用いて、強制経口投与した。投与液量は、投与直前に測定した体重を基準として 10 mL/kg で算出した。投与時刻は午前 10 時 22 分～11 時 07 分の間で、投与回数は 1 回とした。投与操作時には、懸濁液をスターラーで攪拌しながら注射筒に吸引した。

投与日の週齢は 8 週齢であり、体重範囲は 185～201 g であった。

4.2. 群構成及び投与量

群構成は、下記のように設定し、各試験の動物数は、3 例とした。

<第 1 回試験>

試験群	投与量(含量)	動物数(動物番号)
ブメトリゾール	2000 mg/kg (20 w/v%)	3(F01151～F01153)

ブメトリゾールのラット経口投与による LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 以上との情報がある¹⁾。従って、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method (Revised Guideline 423)で最高用量とされている 2000 mg/kg を第 1 回試験の投与量とした。

<第 2 回試験>

試験群	投与量(含量)	動物数(動物番号)
ブメトリゾール	2000 mg/kg (20 w/v%)	3(F01251～F01253)

第 1 回試験の 2000 mg/kg 投与で死亡例は認められなかったため、2000 mg/kg を第 2 回試験の投与量とした。

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。

考察

ブメトリゾールのLD₅₀値は、2000 mg/kg を越えると推定される。

ブメトリゾールの2000 mg/kg を投与しても、一般状態、体重及び剖検所見に異常はみられなかった。

文献

- 1) チバ・スペシャルティ・ケミカルズ株式会社, MSDS
- 2) ██████████: ブメトリゾール調製液の安定性確認試験(試験番号: 402024P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)

Analysis of bumetrizole (Study No. 402024P)

Test articles: bumetrizole (Lot No. 01721IW4)
Method: HPLC
Date of analysis: February 16, 2005
Study period: Initial
Testing facility: Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc.

Analytical items	Results
Content	99.5%

Deviation from the protocol:

This analysis was conducted according to the protocol and there were no deviations from the protocol during the analysis.

GLP:

This study was conducted in compliance with the OECD Guidelines for Safety Studies on Chemicals (OECD GLP Standards) and the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture etc. of Chemical Substances.

Analysis of bumetrizole (Study No. 100624)

Test articles: bumetrizole (Lot No. 017211W4)
Method: HPLC
Date of analysis: July 28, 2005
Study period: Final
Testing facility: Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc.

Analytical items	Results
Content	100.6%

Deviation from the protocol:

This analysis was conducted according to the protocol and there were no deviations from the protocol during the analysis.

GLP:

This study was conducted in compliance with the OECD Guidelines for Safety Studies on Chemicals (OECD GLP Standards) and the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture etc. of Chemical Substances.

Stability and homogeneity of bumetrizole in test preparations (Study No. 402024P)

Test article: bumetrizole (Lot No. 017211W4)
 Vehicle: 0.5% Methylcellulose solution
 Date of preparation: February 21, 2005
 Method: HPLC
 Date of analysis: February 21, 2005, February 22, 2005, February 28, 2005
 Storage condition: 1) Stored at refrigeration (set at 4°C) and light-shielded conditions for 1 day
 2) Stored at room temperature (set at 23°C) and light-shielded conditions for 6 hours after being stored under refrigeration (set at 4°C) and light-shielded conditions for 7 days
 Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc.

Results

Concentration of bumetrizole (mg/mL)	Storage period	Measured concentration (mg/mL)			Recovery rate (%)	Residual rate to the value immediately after preparation (%)	CV (%)
		1st	2nd	3rd			
2	Immediately after preparation	1.974	2.000	1.981	1.985	99.3	0.7
	At 1 day after preparation ¹⁾	2.057	2.046	2.063	2.055	102.8	0.4
	At 7 days after preparation ²⁾	2.021	2.011	2.026	2.019	101.0	0.4
20	Immediately after preparation	19.98	20.22	20.10	20.10	100.5	0.6
	At 1 day after preparation ¹⁾	20.65	20.50	20.88	20.68	103.4	0.9
	At 7 days after preparation ²⁾	20.74	20.67	20.68	20.70	103.5	0.2
200	Immediately after preparation	197.1	198.3	198.3	197.9	99.0	0.3
	At 1 day after preparation ¹⁾	200.4	207.8	197.0	201.7	100.9	2.7
	At 7 days after preparation ²⁾	192.6	195.6	196.5	194.9	97.5	1.0

The concentration of each preparation was within the acceptable range (100±10%).

The stability of each preparation was in conformity with the regulation [Residual rate (%) to the value immediately after preparation was 90% or higher].

The homogeneity of each preparation was within the acceptable range (CV≤5%).

Deviation from the protocol:

This analysis was conducted according to the protocol and there were no deviations from the protocol during the analysis.

GLP:

This study was conducted in compliance with the OECD Guidelines for Safety Studies on Chemicals (OECD GLP Standards) and the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture etc. of Chemical Substances.

Concentrations of bumetrizole in dosing preparations

Test article: bumetrizole (Lot No. 01721IW4)
 Vehicle: 0.5 w/v% Methylcellulose solution
 Date of preparation: March 9, 2005
 Method: HPLC
 Date of analysis: March 9, 2005
 Testing facility: Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc.

Results (Test group 1: bumetrizole group at 2000 mg/kg)

Concentration of bumetrizole (w/v%)	Measured concentrations (w/v%)				Recovery rate (%)	CV (%)
	1st	2nd	3rd	Mean		
20	20.27	20.33	20.26	20.29	101.5	0.2

The concentration of the preparation was within the acceptable range ($100\pm 10\%$).

The homogeneity of the preparation was within the acceptable range ($CV\leq 5\%$).

Deviation from the protocol:

This analysis was conducted according to the protocol and there were no deviations from the protocol during the analysis.

GLP:

This study was conducted in compliance with the OECD Guidelines for Safety Studies on Chemicals (OECD GLP Standards) and the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture etc. of Chemical Substances.

Concentrations of bumetrizole in dosing preparations

Test article: bumetrizole (Lot No. 01721IW4)
 Vehicle: 0.5 w/v% Methylcellulose solution
 Date of preparation: March 23, 2005
 Method: HPLC
 Date of analysis: March 23, 2005
 Testing facility: Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc.

Results (Test group 2: bumetrizole group at 2000 mg/kg)

Concentration of bumetrizole (w/v%)	Measured concentrations (w/v%)				Recovery rate (%)	CV (%)
	1st	2nd	3rd	Mean		
20	20.10	20.97	20.10	20.39	102.0	2.5

The concentration of the preparation was within the acceptable range ($100 \pm 10\%$).

The homogeneity of the preparation was within the acceptable range ($CV \leq 5\%$).

Deviation from the protocol:

This analysis was conducted according to the protocol and there were no deviations from the protocol during the analysis.

GLP:

This study was conducted in compliance with the OECD Guidelines for Safety Studies on Chemicals (OECD GLP Standards) and the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture etc. of Chemical Substances.

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 Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
			3	3	3	3	3	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 Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			3	3	3	3	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 2000	Test group 2 bumetrizole 2000
mg/kg		
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

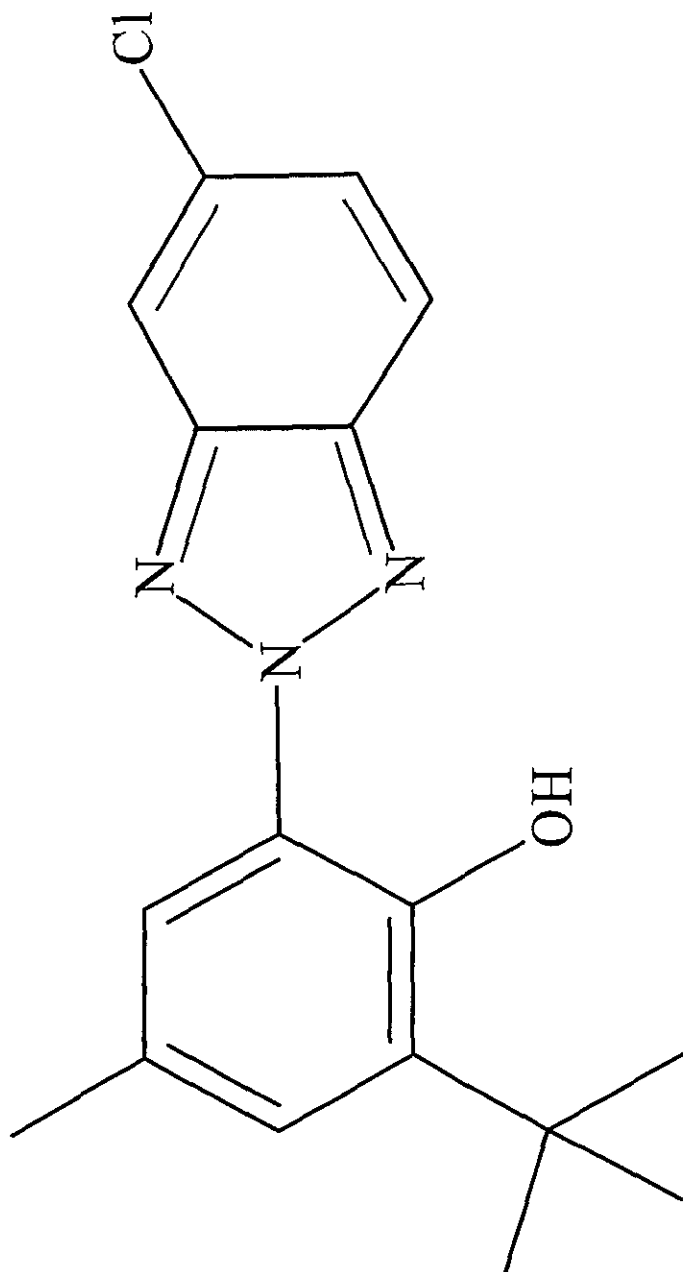


Fig. 1 Chemical structure of bumetrizole

Appendix I-1 Individual general signs of female rats

(Test group 1: bumetrizole group at 2000 mg/kg)

Female No.	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		
F01151	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
F01152	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
F01153	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		

N: Normal.

Appendix 1-2 Individual general signs of female rats

(Test group 2: bumetrizole group at 2000 mg/kg)

Female No.	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		
F01251	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
F01252	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
F01253	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		

N: Normal.

Appendix 2-1 Individual body weights (g) of female rats

(Test group 1: bumetrizole group at 2000 mg/kg)

Female No.	Days after administration					
	0	1	3	7	10	14
F01151	185	198	203	208	225	227
F01152	185	209	212	225	237	248
F01153	185	202	212	228	235	241
Number of females	3	3	3	3	3	3
Mean	185	203	209	220	232	239
S.D.	0	6	5	11	6	11

Appendix 2-2 Individual body weights (g) of female rats

Female No.	Days after administration					
	0	1	3	7	10	14
F01251	197	224	232	237	248	253
F01252	200	220	228	247	261	272
F01253	201	223	231	243	255	261
Number of females	3	3	3	3	3	3
Mean	199	222	230	242	255	262
S.D.	2	2	2	5	7	10

Appendix 3-1 Individual necropsy findings of female rats

(Test group 1: bumetrizole group at 2000 mg/kg)	
Female No.	Findings
F01151	Whole organs and tissues Normal
F01152	Whole organs and tissues Normal
F01153	Whole organs and tissues Normal

Appendix 3-2 Individual necropsy findings of female rats

(Test group 2: bumetrizole group at 2000 mg/kg)	
Female No.	Findings
F01251	Whole organs and tissues Normal
F01252	Whole organs and tissues Normal
F01253	Whole organs and tissues Normal