

表 47 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.05 mg/L	・体重増加抑制 ・Alb 及び TP 減少 ・赤血球及び脳 AChE 活性阻害 (20%以上)	・脳 AChE 活性阻害(20%以上)
0.005 mg/L 以上	・体重増加抑制 ・T.Chol 減少	・赤血球 AChE 活性阻害(20%以上)
0.0005 mg/L	毒性所見なし	毒性所見なし

1 3. その他の試験

(1) ChE 活性阻害の経時的変化及び用量反応検討試験①（ラット）¹²

① ChE 活性阻害の経時的変化

SD ラット [投与群：一群雌雄各 2 匹、対照群：雌雄各 5 匹（雄：48 日齢、雌：79 日齢）、投与 2、4、8、16 及び 24 時間後にと殺] を用いた単回強制経口投与（原体：0 及び 10 mg/kg 体重、溶媒：蒸留水）による、ChE 活性阻害の経時的変化検討試験が実施された。各投与群において、と殺時に血漿及び赤血球 ChE 活性が測定された。

血漿及び赤血球 ChE 活性は表 48 に示されている。

本試験において、赤血球 ChE 活性阻害作用が最大となる投与後時間は明らかとならなかった。（参照 77、78）

表 48 血漿及び赤血球 ChE 活性（%）（ChE 活性阻害の経時的変化、ラット）

投与後時間	血漿 ChE		赤血球 ChE	
	雄	雌	雄	雌
2 時間	29	5	76	115
4 時間	23	7	96	111
8 時間	32	13	80	59
16 時間	52	31	147	87
24 時間	60	36	139	102

注) ・対照群を 100 とした場合の値

・本試験における赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）について、一群雌雄各 2 匹で実施されていることを考慮して、ARfD のエンドポイントとしなかった。

② ChE 活性阻害の用量反応

SD ラット [一群雌雄各 5 匹（雄：57 日齢、雌：81 日齢）] を用いた単回強制経口投与（原体：0、0.04、0.4 及び 4 mg/kg 体重、溶媒：蒸留水）による、ChE 活性阻害の用量反応検討試験が実施された。本試験において、投与 3 時間後に赤血球及び脳（大脳皮質、小脳及び脳幹）ChE 活性が測定された。

¹² ラットを用いた急性神経毒性試験 [9.(1)] の用量設定試験として実施された。

各投与群における ChE 活性は表 49 に示されている。

いずれの投与群においても、赤血球及び脳（大脳皮質、小脳及び脳幹）ChE 活性に検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における ChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 4 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 77、78）

表 49 赤血球及び脳（大脳皮質、小脳及び脳幹）ChE 活性（%）
（ChE 活性阻害の用量反応、ラット）

試料		性別	投与群		
			0.04 mg/kg 体重	0.4 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
赤血球 ChE		雄	123	110	93
		雌	103	92	89
脳	大脳皮質 ChE	雄	107	79	96
		雌	108	110	98
	小脳 ChE	雄	100	100	98
		雌	118	113	101
	脳幹 ChE	雄	115	98	105
		雌	125	121	104

注）・対照群を 100 とした場合の値

・いずれも統計学的有意差は認められない。

（２）ChE 活性阻害の経時的変化及び用量反応検討試験②（ラット）¹³

SD ラット〔一群雌雄各 3 匹、43～45 日齢〕を用いた単回強制経口投与（原体：雄；0、10、20、30 及び 40 mg/kg 体重、雌；0、5、10、20 及び 30 mg/kg 体重、溶媒：脱イオン水）による、ChE 活性阻害の経時的変化及び用量反応検討試験が実施された。本試験において、投与 2、4、8 及び 24 時間後に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 50 に、各投与群で認められた影響は表 51 に、それぞれ示されている。（参照 77、79）

¹³ ラットを用いた急性神経毒性試験〔9.（1）〕の用量設定試験として実施された。

表 50 赤血球及び脳 ChE 活性 (%)
(ChE 活性阻害の経時的変化及び用量反応、ラット)

性別		雄				雌			
投与群(mg/kg 体重)		10	20	30	40	5	10	20	30
赤血球 ChE	2 時間	82*	76*	68*	73*	92	80	81	70
	4 時間	85	81*	86	74**	85	76*	68**	65**
	8 時間	82*	73**	77**	63**	106	89	84	82
	24 時間	88	82*	72**	71**	89	78**	72**	72**
脳 ChE	2 時間	84	63**	49**	45**	82	86	35**	26**
	4 時間	83	48**	41**	47**	84	61**	42**	24**
	8 時間	101	70*	60**	45**	101	73	44**	35**
	24 時間	110	90	59**	46**	93	73	49**	33**

注) ・対照群を 100 とした場合の値

・本試験における赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) について、一群雌雄各 3 匹で実施されていることを考慮して、ARfD のエンドポイントとしなかった。

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)

表 51 ChE 活性阻害の経時的変化及び用量反応検討試験② (ラット) で
認められた影響

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重	・体重減少(投与 4 日) ・平伏位姿勢(投与 1 時間後以降)、流涎(投与 1～8 時間後)、間代性発作(投与 2 時間後以降)及び流涙(投与 5 及び 6 時間後)	
30 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制(投与 0～4 日)	30 mg/kg 体重 ・死亡(1 例、投与 3 日後) ・平伏位姿勢(投与 2～5 時間後)、流涎(投与 2～8 時間後)及び粗毛(投与 24 時間後)
20 mg/kg 体重以上	・眼球突出、運動障害^a及び歩行異常^a(投与 2 時間後以降) ・姿勢異常(投与 5 時間後以降)^b ・旋回運動(投与 3 及び 6 時間後)^c	・体重増加抑制(投与 0～4 日) ・流涎(投与 1 時間後)及び眼球突出(投与 2 時間後)^d ・運動障害、歩行異常及び姿勢異常(投与 1 時間以降) ・旋回運動及び後ずさり(投与 1 時間後以降)
10 mg/kg 体重以上	10 mg/kg 体重 毒性所見なし	・排糞量減少(投与 2 及び 3 日後)
5 mg/kg 体重		毒性所見なし

注) いずれも統計検定は実施されていない。

／：該当なし

a : 40 mg/kg 体重投与群では、投与 1 時間以降に認められ、影響の程度増強が認められた。

b : 30 mg/kg 体重以上投与群では、投与 1 時間以降に認められ、影響の程度増強が認められた。

c : 30 mg/kg 体重投与群では投与 1～3 時間後に認められた。40 mg/kg 体重投与群では認められなかった。

d : 30 mg/kg 体重投与群では、流涎は投与 1～3 及び 8 時間後に、眼球突出は投与 3 時間後以降に認められた。

(3) 18 週間混餌投与による AChE 活性阻害検討試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、ホスチアゼートを 0、0.5、1、5 又は 10 ppm [平均検体摂取量：0、0.05、0.1、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日（計算値¹⁴）] の用量で 18 週間混餌投与して、AChE 活性阻害検討試験が実施された。本試験において、試験終了時に赤血球及び脳（大脳）AChE 活性が測定された。

赤血球及び脳（大脳）AChE 活性は表 52 に示されている。

いずれの投与群においても死亡動物は認められず、一般状態について検体投与による影響は認められなかった。

10 ppm 投与群の雌で赤血球 AChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、脳（大脳）AChE に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における AChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、雄で本試験の最高用量 10 ppm（1 mg/kg 体重/日）、雌で 5 ppm（0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

表 52 赤血球及び脳（大脳）AChE 活性（%）（18 週間混餌投与、ラット）

試料	性別	投与群			
		0.5 ppm	1 ppm	5 ppm	10 ppm
赤血球 AChE	雄	108	113	101	81*
	雌	106	103	92	76**
脳(大脳)AChE	雄	103	99	100	98
	雌	106	106	106	101

注) 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)

(4) 104 週間混餌投与による AChE 活性阻害検討試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹¹⁵）に、ホスチアゼートを 0、2、4 又は 10 ppm（平均検体摂取量：0、0.104、0.205 及び 0.510 mg/kg 体重/日）の用量で 104 週間混餌投与して、AChE 活性阻害検討試験が実施された。本試験において、投与 13、26、52、78 及び 102 週に赤血球 AChE 活性が、試験終了時に脳 AChE 活性が、それぞれ測定された。

赤血球及び脳 AChE 活性は表 53 に示されている。

いずれの投与群においても、一般状態及び病理組織学的検査について検体投与による影響は認められなかった。

10 ppm 投与群において赤血球 AChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、いずれの投与群においても脳 AChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

¹⁴ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 4）。

¹⁵ ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(2)] の補足試験として実施された。なお、当該試験で雄に比べて雌の ChE 活性阻害に対する感受性が高いと考えられたことから、本試験においては雌ラットのみが用いられた。

本試験における AChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、4 ppm (0.205 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、68)

表 53 赤血球及び脳 AChE 活性 (%) (104 週間混餌投与、雌ラット)

試料	検査時期	投与群		
		2 ppm	4 ppm	10 ppm
赤血球 AChE	投与 13 週	97	93	75**
	投与 26 週	105	102	70**
	投与 52 週	98	89*	56**
	投与 78 週	107	104	78**
	投与 102 週	109	104	78**
脳 AChE	試験終了時	98	97	95*

注) 対照群を 100 とした場合の値

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (William's 又は Shirley's 検定)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(2)] 及び 104 週間混餌投与による AChE 活性阻害検討試験 [13.(4)] の総合評価として、50 ppm 以上投与群の雄で赤血球及び脳 AChE 活性阻害 (20%以上) が、雌で脳 AChE 活性阻害 (20%以上) が、10 ppm 以上投与群の雌で赤血球 AChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、AChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、雄で 0.41 mg/kg 体重/日、雌で 0.205 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(5) ChE 活性阻害に対する日齢別感受性検討試験 (ラット)

ホスチアゼート投与による母動物、胎児、児動物及び若齢動物における ChE 活性阻害に対する感受性の差を検討するために、以下の試験が実施された。

① 妊娠期ばく露

SD ラット (一群雌 12 匹、投与開始時約 12 週齢) の妊娠 6~20 日に、ホスチアゼートを 0、0.1、0.7 又は 5 mg/kg 体重/日 (溶媒: 脱イオン水) の用量で強制経口投与して、最終投与 3 時間後に母動物及び胎児の赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 54 に示されている。

いずれの投与群においても、死亡動物は認められなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、妊娠 19~20 日に振戦、被毛粗剛、伏臥位、体表への赤黄色物付着、下顎の反復運動、立毛、喘ぎ呼吸及び流涙が認められたほか、妊娠 18~20 日に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

0.7 mg/kg 体重以下投与群においてコリン作動性所見は認められなかった。

剖検、母動物及び胎児の脳重量並びに胎児の生存率に検体投与の影響は認められなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群では母動物及び胎児とも赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ、0.7 mg/kg 体重/日投与群では母動物で赤血球 ChE 活

性阻害（20%以上）が認められた。

本試験における ChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、7、79）

表 54 赤血球及び脳 ChE 活性（%）（妊娠期ばく露）

投与群		0.1 mg/kg 体重/日	0.7 mg/kg 体重/日	5 mg/kg 体重/日
母動物	赤血球 ChE	97	56**	1**
	脳 ChE	99	95**	10**
胎児	赤血球 ChE	124	109	70*
	脳 ChE	96	95	78**

注) 対照群を 100 とした場合の値

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

② 児動物における最大阻害時期の検討

SD ラット児動物¹⁶（11 日齢：一群雌雄各 10 匹¹⁷、21 日齢：一群雌雄各 5 匹）に、ホスチアゼートを 0、0.1、0.7 又は 5 mg/kg 体重（溶媒：脱イオン水）の用量で単回強制経口投与して、ChE 活性阻害の最大阻害時期検討試験が実施された。本試験において、投与 10 及び 30 分後並びに 1、2、4 及び 24 時間後に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 55 に示されている。

いずれの投与群においても死亡動物は認められず、一般状態及び脳重量に検体投与の影響は認められなかった。

11 及び 21 日齢とも、5 mg/kg 体重投与群で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20% 以上）が認められ、ChE 活性阻害作用は赤血球では投与 2 時間後に、脳では投与 4 時間後に、それぞれ最大となった。

本試験における ChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、児動物（11 及び 21 日齢）の雌雄とも 0.7 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、7、79）

¹⁶ 児動物は 105 腹から選別され、本試験に用いられた。

¹⁷ 11 日齢児動物の脳重量並びに赤血球及び脳 ChE 活性は、2 匹/性/同腹由来の試料をプールして測定された。

表 55 赤血球及び脳 ChE 活性 (%) (児動物における最大阻害時期の検討)

性別			雄			雌		
投与量(mg/kg 体重)			0.1	0.7	5	0.1	0.7	5
11 日 齢	赤血球 ChE	10 分	89	106	99	62 [*] 、 ^{§1}	68 ^{§1}	67 [*] 、 ^{§1}
		30 分	121	107	94	100	99	111
		1 時間	103	114	101	96	86	78
		2 時間	97	93	61 ^{**}	82	133	59
		4 時間	101	103	62 [*]	96	108	67
		24 時間	130	114	67	123	95	63
	脳 ChE	10 分	100	100	97	103	98	99
		30 分	116	100	100	102	103	114
		1 時間	99	93	89 [*]	97	97	93
		2 時間	107	104	90	101	102	92 [*]
		4 時間	88	99	86 [*]	102	88	72
		24 時間	98	98	86	100	97	102
21 日 齢	赤血球 ChE	10 分	118	97	113	131	116	100
		30 分	108	98	132	113	131	103
		1 時間	97	102	102	136	168	65
		2 時間	93	116	67	62 ^{§2}	73 ^{§2}	45 ^{**} 、 ^{§2}
		4 時間	98	95	68	143	101	87
		24 時間	130	123	91	135	114	60
	脳 ChE	10 分	100	113	95	102	113	102
		30 分	104	104	97	96	93	92
		1 時間	100	100	92 [*]	101	97	89 [*]
		2 時間	99	95	87 [*]	97	94	83 ^{**}
		4 時間	101	100	82 ^{**}	104	101	80 ^{**}
		24 時間	100	99	86 ^{**}	94	96	82 ^{**}

注) 対照群を 100 とした場合の値

* : $p<0.05$ 、** : $p<0.01$ (Dunnett 検定)

^{§1} : 対照群の 2 例の高値 (12,500 U/L 以上) に伴い、対照群平均値 (9,130 U/L) が試験実施施設における背景データ (7,270 U/L) に比べて高かったことに起因して低値を示したものと考えられた。他の測定時間における結果も踏まえて、0.1 及び 0.7 mg/kg 体重投与群については、検体投与による ChE 活性阻害を示唆するものではないと考えられた。

^{§2} : 対照群の 2 例の高値 (10,000 U/L 以上) に伴い、対照群平均値 (7,530 U/L) が試験実施施設における背景データ (6,130 U/L) に比べて高かったことに起因して低値を示したものと考えられた。統計学的有意差の有無のほか、他の測定時間における結果も踏まえて、0.1 及び 0.7 mg/kg 体重投与群については、検体投与による ChE 活性阻害を示唆するものではないと考えられた。

③ 単回投与の影響

SD ラット [児動物 ¹⁸ (11 日齢 : 一群雌雄各 20 匹 ¹⁹、21 日齢 : 一群雌雄各 10 匹) 及び若齢動物 (42±2 日齢 : 一群雌雄各 10 匹)] に、ホスチアゼートを 0、0.1、0.7 又は 5 mg/kg 体重 (溶媒 : 脱イオン水) の用量で単回強制経口投与して、投与 3 又は 4 時間後に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

¹⁸ 児動物は 41 腹から選別され、本試験に用いられた。

¹⁹ 11 日齢児動物の脳重量並びに赤血球及び脳 ChE 活性は、2 匹/性/同腹由来の試料をプールして測定された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 56 に示されている。

いずれの投与群においても死亡動物は認められず、一般状態及び脳重量に検体投与の影響は認められなかった。

5 mg/kg 体重投与群において、雄では児動物（21 日齢）及び若齢動物で、雌では児動物（11 及び 21 日齢）及び若齢動物で、それぞれ赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

いずれの投与群においても、脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験における ChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、児動物（11 及び 21 日齢）及び若齢動物の雌雄とも 0.7 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、7、79）

表 56 赤血球及び脳 ChE 活性（%）（単回投与の影響）

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg 体重)		0.1	0.7	5	0.1	0.7	5
11 日齢 児動物	赤血球 ChE	133	122	82	73 ^{§1}	120	56*
	脳 ChE	98	101	85**	100	101	86**
21 日齢 児動物	赤血球 ChE	92	100	63	131	140	68
	脳 ChE	102	110	85	104	99	84**
42±2 日齢 若齢動物	赤血球 ChE	96	95	77	70 ^{§2}	67 ^{§2}	53*、 ^{§2}
	脳 ChE	106	102	100	102	102	99

注）・対照群を 100 とした場合の値

・ChE 活性阻害の推定ピーク時間に基づき、児動物は投与 4 時間後、若齢動物は投与 3 時間後に測定された。

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)

§1 : 統計学的有意差は認められず、0.7 mg/kg 体重投与群の値（6,690 U/L）は試験実施施設における背景データ（7,270 U/L）と同等であり用量相関性が不明確であることから、検体投与による ChE 活性阻害を示唆するものではないと考えられた。

§2 : 対照群の 2 例の高値（8,000 U/L 以上）に伴い、対照群平均値（4,470 U/L）が試験実施施設における背景データ（3,370 U/L）に比べて高かったことに起因して ChE 活性が低値を示したものと考えられた。統計学的有意差の有無のほか、他の投与群における結果も踏まえて、0.1 及び 0.7 mg/kg 体重投与群については、検体投与による ChE 活性阻害を示唆するものではないと考えられた。

④ 反復投与の影響

SD ラット [児動物²⁰（11 日齢：一群雌雄各 10 匹）及び若齢動物（43～46 日齢：一群雌雄各 10 匹）] に、ホスチアゼートを 0、0.1、0.7 又は 5 mg/kg 体重/日（溶媒：脱イオン水）の用量で 11 日間強制経口投与して、最終投与 3 又は 4 時間後に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 57 に示されている。

いずれの投与群においても、検体投与による死亡並びに一般状態及び脳重量に対する影響は認められなかった。

²⁰ 児動物は 14 腹から選別され、本試験に用いられた。

5 mg/kg 体重/日投与群の児動物の雄において、体重増加抑制（投与期間累積）が認められた。また、同用量投与群では、児動物及び若齢動物の雌雄とも赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

本試験における ChE 活性阻害作用に対する無毒性量は、児動物（11 日齢）及び若齢動物の雌雄とも 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、7、79）

表 57 赤血球及び脳 ChE 活性（%）（反復投与の影響）

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg 体重/日)		0.1	0.7	5	0.1	0.7	5
11 日齢 児動物	赤血球 ChE	86	109	13*	101	86	7**
	脳 ChE	102	96	50**	110	92	35**
43～46 日齢 若齢動物	赤血球 ChE	99	96	13**	125	86	1**
	脳 ChE	104	101	78**	101	97	43**

注) ・対照群を 100 とした場合の値

・ChE 活性阻害の推定ピーク時間に基づき、児動物は投与 4 時間後、若齢動物は投与 3 時間後に測定された。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

【13. (5)①～④】の結果から、ホスチアゼート投与によるラットの赤血球 ChE 活性阻害に対する感受性は、妊娠動物で最も高く（無毒性量：0.1 mg/kg 体重/日）、胎児、児動物（11 及び 21 日齢）及び若齢動物（42～46 日齢）では同等（無毒性量：0.7 mg/kg 体重又は 0.7 mg/kg 体重/日）と考えられた。

脳 ChE 活性阻害に対する感受性について、日齢の違いによる顕著な差は認められず、無毒性量はいずれの試験においても同じ（無毒性量：0.7 mg/kg 体重又は 0.7 mg/kg 体重/日）であったが、ChE 活性阻害の程度は妊娠動物で最も大きく認められた。

また、赤血球及び脳 ChE 活性阻害の程度は、単回投与試験に比べて反復投与試験でより大きく認められ、反復投与試験では雄に比べて雌の感受性が高いと考えられた。

（6）妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳 ChE 活性に対する影響試験＜参考資料^{21）}＞

妊娠 10 及び 20 日（一群雌各 8 匹）並びに非妊娠（一群雌 8 匹、投与開始時 17 週齢）の SD ラットに、ホスチアゼートを 0、0.4、0.7 又は 20 mg/kg 体重（溶媒：蒸留水）の用量で単回強制経口投与し、投与 3 時間後にと殺して赤血球及び脳 ChE 活性に対する影響が検討された。

赤血球及び脳 ChE 活性は表 58 に示されている。

20 mg/kg 体重投与群において、妊娠（20 日）動物 1 例で死亡が認められた。

^{21）} 供試動物数が少ないこと、データのばらつきが大きいこと、用量設定が適切でないこと等から、参考資料とした。

この死亡例の剖検では異常は認められなかった。生存動物の剖検では、非妊娠動物 1 例で腺胃部黒色斑及び小腸黒色内容物が認められた。また、20 mg/kg 体重投与群では、いずれの動物においても赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。0.4 及び 0.7 mg/kg 体重投与群では、いずれの動物においても、一般状態、剖検及び ChE 活性に検体投与による影響は認められなかった。

（参照 95、98、100）

表 58 赤血球及び脳 ChE 活性（U/L）

投与群(mg/kg 体重)		0	0.4	0.7	20
妊娠(10 日)ラット	赤血球 ChE	479 (100)	371 (77)	399 (83)	109** (23)
	脳 ChE	273 (100)	303 (111)	326** (119)	85** (31)
妊娠(20 日)ラット	赤血球 ChE	333 (100)	321 (96)	404 (121)	117** (35)
	脳 ChE	313 (100)	344 (110)	349 (112)	48* (15)
非妊娠ラット	赤血球 ChE	411 (100)	362 (88)	471 (115)	109** (27)
	脳 ChE	329 (100)	322 (98)	344 (105)	78** (24)

()内の数値は対照群を 100 とした場合の%

*: p<0.05、**: p<0.01

（7）代謝物を用いた AChE 活性阻害比較検討試験（*in vitro*）

ホスチアゼート又は代謝物 D、E、F、H、M、N 若しくは O²²を 0.01、0.1 及び 1.0 mmol/L の濃度で、代謝活性化系存在下及び非存在下（+/-S9 mix）で、37℃、10 分間インキュベートして、*in vitro*における AChE 活性阻害比較検討試験が実施された。

ホスチアゼートでは、代謝活性化系存在下で濃度依存的な AChE 活性阻害が認められ、代謝活性化非存在下では認められなかった。一方、いずれの代謝物においても、代謝活性化系の有無にかかわらず、AChE 活性阻害は認められなかった。（参照 77、80）

（8）代謝物を用いた BuChE 活性阻害比較検討試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 5 匹）にホスチアゼート（原体及び純品）又は代謝物 D、E、F 若しくは H を 10 mg/kg 体重（溶媒：コーン油）の用量で単回強制経口投与し、投与 5 時間後に採血して、血漿 BuChE 活性が測定された。

ホスチアゼート（原体及び純品）投与群では、BuChE 活性阻害（原体：681

²² 代謝物 D 及び F についてはリチウム塩、代謝物 H についてはカリウム塩が、それぞれ用いられた。

IU/L、純品：567 IU/L）が認められた。一方、代謝物投与群における BuChE 活性（7,660～8,900 IU/L）は、対照群（7,470 IU/L）と同等であった。（参照 2、7）

（９）ホスチアゼートの酸化的活性化検討試験

① *In vitro* 試験

ホスチアゼートを 100 mmol/L の濃度で、代謝活性化系存在下（+S9 mix）で 37℃、10 分間インキュベートして、*in vitro* におけるスルホキシド及びスルホン中間代謝物の生成の有無が確認された。

その結果、代謝物 AB の生成が認められた。（参照 77、81）

② *In vivo* 試験（ラット）

SD ラット（雄 6 匹）にホスチアゼートを 50 mg/kg 体重（溶媒：蒸留水）の用量で単回強制経口投与し、投与 20 分後に血漿及び脳を採取して、*in vivo* におけるスルホキシド中間代謝物の生成の有無が確認された。

その結果、血漿及び脳試料ともに代謝物 AB の生成が認められた。また、未変化のホスチアゼートは、血漿中に 10.6 µg/g、脳に 4.7 µg/g 認められた。（参照 77、82）

【13.（7）～（9）】から、ホスチアゼート投与による ChE 活性阻害には代謝物 AB が関与している可能性が示唆された。

（１０）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）に混餌投与（原体：0、50、100、200 及び 400 ppm²³：平均検体摂取量は表 59 参照）し、最終投与 3 日後に SRBC を単回静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 59 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	200 ppm	400 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	10	22	44	61

^a：投与 0～3 日の摂餌量に基づき算出された。

400 ppm 投与群において、投与 4 日に、1 例が死亡し、2 例が切迫と殺された。切迫と殺動物では投与 4 日に活動性低下、振戦（間代性及び/又は持続

²³ 400 ppm 投与群では投与 4 日に死亡（1 例）及び切迫と殺（2 例）が認められたことから、当該試験群については投与 4 日で試験が中止された。それに伴い、最高用量を 200 ppm とする投与群が別途設定された。

性)、努力呼吸、四肢及び体の冷感、排糞減少及び/又は小型便が認められた。同投与群では、そのほかに、体重減少及び摂餌量減少(いずれも投与 0～3 日)が認められた。

200 ppm 投与群において、小型便(投与 6～11 日)、体重減少(投与 3～7 日)並びに肝及び副腎絶対及び比重量増加傾向が認められた。

いずれの投与群においても、抗 SRBC 特異的 IgM 抗体産生細胞数に検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 7、69)

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 動物体内動態試験（経口投与、代謝物 Q）

（1）ラット＜参考資料²⁴＞

SD ラット（経口投与群：雄 2 匹、静脈内投与群：雄 1 匹）に[but-¹⁴C]Q を 10 mg/kg 体重で単回経口投与又は静脈内投与して、動物体内動態試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 60 に示されている。

主要臓器及び組織中残留放射能について、単回経口投与群では、肝臓で最大 0.006%TAR、消化管で最大 0.09%TAR、カーカスで最大 0.04%TAR 認められた以外は、全て 0.005%TAR 未満であった。単回静脈内投与群では、肝臓、腎臓、尾部及び消化管に 0.01%TAR～1.02%TAR 認められた。

単回経口投与群における、尿、呼気、ケージ洗浄液及び組織中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は 69.0%～92.1%と算出された。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄された。

尿を用いた代謝物分析の結果、いずれの投与群においても未変化の Q のみが認められた。（参照 2、7、77）

表 60 尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与経路	単回経口		単回静脈内
動物	No.1	No.2	No.3
試料採取時間	投与後 48 時間		投与後 24 時間
尿	88.7	63.2	104
糞	10.1	28.5	0.52
呼気 ^a	0.03	0.05	0.03
ケージ洗浄液	3.33	5.73	3.53
組織 ^b	0.05	0.01	0.10

^a : ¹⁴CO₂ 及び揮発性物質の合計

^b : 経口投与群においてはカーカスを含む値、静脈内投与群においては尾部を含む値

2. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 B、D、E、F、H、O、Q 及び AA）

代謝物 B、O、Q 及び AA のラットを用いた急性経口毒性試験並びに代謝物 B、D、E、F 及び H のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 61 に示されている。（参照 2、7、32～34）

²⁴ 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 61 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B ^a	SD ラット 一群雌 6 匹		50～300	投与量：50 及び 300 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重：流涎、自発運動低下、低体温、呼吸数減少、腹臥位及び鼻周囲の汚れ(投与 1 時間～2 日後)並びに体重減少(投与 1～3 日) 300 mg/kg 体重で死亡例
B ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	268	268	投与量：70、105、158、237、355、533 及び 800 mg/kg 体重 533 mg/kg 体重以上：呼吸数減少(雌、投与 6 時間後) 355 mg/kg 体重以上：沈静(雄、投与 3 日後)及び流涎(雌、投与 1 時間後) 237 mg/kg 体重以上； 雄：流涎及び自発運動低下(投与 1 時間～1 日後) 雌：沈静、自発運動低下、赤色眼脂及び眼瞼下垂(投与 3 時間～4 日後) 158 mg/kg 体重以上； 雄：異常呼吸音/咳、眼瞼下垂及び赤色眼脂(投与 3 時間～6 日後)並びに体重減少(投与 7 日後) 雌：異常呼吸音/咳(投与 3 時間～5 日後)及び体重減少(投与 7 日後) 雄：105 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：158 mg/kg 体重以上で死亡例
D ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,460	3,560	投与量：1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重：自発運動低下(雌雄、投与 1～6 時間後) 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
E ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,410	1,630	投与量：500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雄、投与 1～6 時間後)及びよろめき歩行(雄、投与 1 日後) 1,000 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雌、投与 1 時間～1 日後) 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
F ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,300	1,230	投与量：500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重：よろめき歩行(雄、投与 3 時間後) 2,000 mg/kg 体重：立毛(雄、投与 2～6 日後) 1,000 mg/kg 体重：体重減少(雄、投与 7 日後) 500 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雌雄、投与 1～2 時間後) 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
H ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
O ^a	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	300～ 500	300～ 500	投与量：200 及び 2,000(雌のみ) mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重； 雌：自発運動低下、流涎、尿失禁、腹臥位、沈静 (投与 0.5～1 時間後)及び死亡(投与 2 時間後：全例) 200 mg/kg 体重； 雌雄：症状及び死亡例なし
Q ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,580	1,580	投与量：800、1,000、1,400、2,000 及び 3,150 mg/kg 体重 3,150 mg/kg 体重：部分閉眼、努力呼吸及び円背位 (雄、投与 1 日後) 2,000 mg/kg 体重以上； 雄：流涎、乾燥赤色物による口又は鼻周囲の汚れ、無糞、粗毛及び小型便(投与 1 時間～8 日後) 雌：流涎、無糞、乾いた褐色物による口及び鼻周囲の汚れ(投与 1 時間～2 日後) 1,400 mg/kg 体重以上； 雄：ラッセル音、湿潤赤色物による口周囲の汚れ、自発運動低下、軟便、消瘦、肛門生殖器の汚れ及び冷感(投与 1 時間～4 日後) 雌：部分閉眼、冷感、ラッセル音及び消瘦(投与 2 時間～8 日後) 1,000 mg/kg 体重以上； 雄：排糞量減少(投与 1 日後) 雌：円背位、流涎、自発運動低下、軟便及び努力呼吸(投与 2 時間～2 日後) 800 mg/kg 体重以上：肛門生殖器の汚れ及び排糞量減少(雌、投与 2 時間～1 日後) 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
AA ^c	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	>2,000	>2,000	投与量：200 及び 2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重； 雄：自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥位及び下腹部被毛の汚れ(投与 0.5 時間～1 日後)並びに体重増加抑制傾向(投与 1 日後) 雌：流涎、腹臥位、眼瞼下垂及び下腹部被毛の汚れ(投与 0.5 時間～1 日後)並びに体重増加抑制傾向(投与 1 日後) 200 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雌、投与 0.5～1 時間後) 雌雄：死亡例なし

注) 溶媒として、a：0.5%CMC 溶液、b：脱イオン水、c：注射用水が用いられた。
 /：該当なし

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性試験(代謝物 Q)

NZW ウサギを用いた代謝物 Q の眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、重度の刺激性(角膜混濁、虹彩充血、結膜の浮腫、発赤、白色化及び膿を含む分泌物、眼瞼褶曲並びに眼周囲の脱毛及び痂皮)が認められた。皮膚刺激性試験において、重度の腐食性(紅斑、浮腫、出血を伴う裂創、肥厚、痂皮、壊死及び皮膚組織の脱落)が認められた。(参照 7、35、36)

3. 亜急性毒性試験(代謝物 Q)

(1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌投与(代謝物 Q：0、100、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 62 参照)による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 62 28 日間亜急性毒性試験(代謝物 Q、ラット)の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		100	250	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	94.5	236	474	942
	雌	95.0	237	474	948

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日(雄：942 mg/kg 体重/日、雌：948 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、7、77)

4. 遺伝毒性試験(代謝物 B、D、E、F、H、O、P、Q、Z 及び AA)

代謝物 B、D、E 及び F(動物、植物、土壌及び水中由来)、H、O、P 及び Q(動物及び植物由来)並びに Z 及び AA(植物由来)の細菌を用いた復帰突然変異

試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、代謝物 B、O、P、Q、Z 及び AA のチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、代謝物 D、E、F 及び H のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、代謝物 D、E、F、O 及び Q のマウスを用いた小核試験、代謝物 P のマウスを用いたコメット試験並びに代謝物 Z のマウスを用いたコメット及び小核併合試験が実施された。

結果は表 63 に示されている。

代謝物 E ではヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（代謝活性化系存在下及び非存在下）、代謝物 O 及び Z ではチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（代謝活性化系非存在下）において構造異常による染色体異常が、代謝物 P ではマウスリンフォーマ TK 試験（代謝活性化系非存在下）において突然変異誘発率増加が、それぞれ認められたが、いずれの代謝物においても、*in vivo* 小核試験又は *in vivo* コメット試験の結果は全て陰性であった。また、代謝物 O を用いた *in vitro* 染色体異常試験で認められた構造異常は、細胞毒性に起因した二次的影響と考えられた。（参照 2、7、38～67、77）

表 63 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度	結果
B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①4.88～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	250～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	275～1,100 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 18 時間培養、 - S9 : 24 時間処理)	陰性

D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 ^a	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>TK</i> ^{+/+})	125～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 ^a	ヒト末梢血リンパ球	①720～2,000 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理 18 時間培養) ②1,600～2,000 µg/mL (-S9 : 21 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	ICR マウス (大腿骨骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 23～24 時間後に標本作製)	陰性
E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>TK</i> ^{+/+})	①15.5～1,490 µg/mL(-S9 : 3 時間処理) ②61.9～991 µg/mL(+S9 : 3 時間処理) ③31.0～1,490 µg/mL(-S9 : 24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①714、1,190、1,980 µg/mL (-S9 : 3 時間処理 18 時間培養) ②257、714、1,980 µg/mL (+S9 : 3 時間処理 18 時間培養)	陽性 ^c
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (大腿骨骨髓細胞) (一群雄 5 匹、高用量投与群のみ一群雄 7 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 ^d (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 20～22 時間後に標本作製)	陰性

F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 ^a	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	62.5～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 ^a	ヒト末梢血リンパ球	720～2,000 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理 18 時間培養、 - S9 : 21 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	ICR マウス (大腿骨骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 18～24 時間後に標本作製)	陰性
H	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 ^b	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	125～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 ^b	ヒト末梢血リンパ球	720～2,000 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理 18 時間培養、 -S9 : 21 時間処理)	陰性
O	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート(-S9) 78.1～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	758～3,030 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①1,520、2,170、3,100 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 18 時間培養、 -S9 : 24 時間処理) ② 744、1,060、1,520、2,170、3,100 µg/mL (-S9 : 48 時間処理)	陽性 ^e
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (大腿骨骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 25、50、100 mg/kg 体重 ^f 雌 10、20、40 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製)	陰性

P _g	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	①62.5～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理) ②1,000～2,000 µg/mL (-S9 : 24 時間処理)	陽性 ^h
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	500～2,000 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 18 時間培養、-S9 : 24 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i>	コメット試験	ICR マウス (肝臓及び腺胃) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に標本作製)	陰性
Q	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	33～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	900～5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①350～1,400 µg/mL (-S9 : 6 時間処理 18 時間培養及び 24 時間処理) ②87.5～350 µg/mL (+S9 : 6 時間処理 18 時間培養)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) [試験① : 一群雌雄各 5 匹(ただし、最高用量群のみ雌雄各 20 匹)、試験② : 一群雄 10 匹]	① 雄 : 250、500、1,000 mg/kg 体重 ⁱ 雌 : 450、900、1,800 mg/kg 体重 ^j ②250、500、1,000 mg/kg 体重 ^k (いずれも、単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性

Z ^a	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	62.5～2,000 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	500、1,000、2,000 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 18 時間培養、-S9 : 24 時間処理)	陽性 ¹
	in vivo	コメット及び小核併合試験	ICR マウス [肝臓及び腺胃(コメット試験)、大腿骨骨髓細胞(小核試験)] (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 ^m (21～24 時間間隔で 3 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に標本作製)	陰性
AA	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	340～1,360 µg/mL (-S9 : 3 及び 24 時間処理、+S9 : 3 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	686～1,400 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 18 時間培養)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 被験物質として、代謝物 D、F 又は Z のナトリウム塩が用いられた。

b : 被験物質として、代謝物 H のカリウム塩が用いられた。

c : -S9 においては 1,980 µg/mL、+S9 において 714 µg/mL 以上の濃度で構造異常を示す細胞数増加が認められた。

d : 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (2 例、2 回目投与 4.5 時間及び 1 日後) が認められたほか、活動性低下、不規則呼吸等 (2 回目投与前後) が認められた。なお、1,000 mg/kg 体重投与群の雄については、投与 24 時間後に 6 匹、48 時間後に 3 匹を用いて標本作製された。

e : -S9 において、3,100 µg/mL (48 時間処理) で構造異常を示す細胞数増加が認められた。同処理区では顕著な細胞毒性及び有糸分裂指数減少が認められたことから、細胞毒性による二次的影響と考えられた。

f : 100 mg/kg 体重投与群で死亡 (2 例) が認められたほか、他の 1 例に円背位、嗜眠、立毛、呼吸数低下及び運動失調が認められた。

g : いずれの試験においても、被験物質として代謝物 P のグルコース抱合体が用いられた。

h : -S9 において、2,000 µg/mL (24 時間処理) で突然変異誘発率増加が認められた。

i : 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (2 例) が認められたほか、嗜眠及び眼脂が認められた。

j : 1,800 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (10 例) が認められたほか、嗜眠、眼脂及び沈静が認められた。

k : 1,000 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠及び眼脂が認められた。

l : -S9 において、2,000 µg/mL (24 時間処理) で構造異常を示す細胞数増加が認められた。

m : 1,000 mg/kg 体重/日投与群で下痢 (1 回目投与 48 時間後)、2,000 mg/kg 体重投与群で下痢及び水様便 (1 回目投与 25 及び 48 時間後) が認められた。