

## 2-2.毒性試験

### (1)急性毒性試験

経口投与による LD<sub>50</sub> はマウス(ICR)の雄で 3547mg/kg 体重、雌で 2545mg/kg 体重<sup>(29)</sup>、ラット(Fischer)の雄で 474mg/kg 体重、雌で 367mg/kg 体重であった<sup>(30)</sup>。腹腔内投与では、ラット(Fischer)の雄で 132mg/kg 体重、雌で 122mg/kg 体重であった<sup>(31)</sup>。皮下投与では、ウサギ(ニュージーランドホワイト)で 2000mg/kg 体重以上であった<sup>(32)</sup>。

吸入暴露の LC<sub>50</sub> (4 時間)は、ラット(Fischer)で 2.8 mg/L<sup>a</sup>であった<sup>(33)</sup>。

### (2)亜急性毒性試験

#### 【マウスを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】<sup>(34)</sup>

B6C3F1 マウス(雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌(0.0, 0.02, 0.14, 1.0%; 0.0, 25, 175, 1250mg/kg 体重/日に相当)投与における 3 ヶ月の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、本系マウスに一般的に認められる脱毛の発生率が高用量群で減少していた他には特に異常は認められなかった。また、投与期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化では、試験後半の 8 週間の雄の 25mg 及び 175mg 投与群で累積増体重の増加が認められたが、最終体重には試験群間で差はみられなかった。

血液学的検査では、175mg 以上の投与群で軽度～中度の赤血球数、血色素濃度及び赤血球容積の増加が認められた。

血液生化学的検査では、雄の 1250mg 投与群及び雌の 175mg 以上の投与群で、尿素窒素及びコレステロール濃度の増加が認められた。

臓器重量では、程度はわずかであったが用量依存性の精巣の絶対及び相対重量の低下が全投与群の雄動物で認められた。また、心臓の相対重量の増加が 1250mg 投与群の雌雄に認められた。なお、精巣、心臓とも病理組織学的変化は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、1250mg 投与群で、褐色脂肪組織<sup>b</sup>の暗色化が他群より強く認められた。この変化は、代謝活性の著しい増加に伴うものと考えられた。

本試験における雌の NOAEL は、25mg/kg 体重/日であったが、雄については 25mg 投与群においても精巣重量わずかな減少がみられたため、NOAEL は求められなかった。

#### 【ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】<sup>(35)</sup>

Fisher 344 ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いた混餌(0.0, 0.002, 0.02, 0.2%; 雄 0.0, 1.3, 13, 153mg/kg、雌 0.0, 1.4, 15, 157mg/kg 体重/日に相当)投与における 3 ヶ月の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、特に異常は認められなかった。なお、試験期間中に対照群の雌に 1 匹死亡が認められた。

体重変化では、高用量群の雌雄で増体重の減少が認められ、雄では 28 日以降体重の低値も認められた。この群では飼料摂取量が増加しており、飼料効率が低下した。

血液学的検査では、高用量群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、赤血球容積の増加、血小板数の減

<sup>a</sup> 職業暴露を考慮した試験であり、約 10%のラクトパミンが含有されているパウダーによる値。

<sup>b</sup> ほ乳類の頸部や肩甲部にある特殊な褐色の脂肪組織で通常の白色脂肪組織とは異なる性質を持つ。交感神経繊維に富み、脂肪分解・酸化能力が高い。体温調節のための産熱器官と見なされている。

少が認められた。

血液生化学的検査では、高用量群の雌雄で尿素窒素、アルカリフォスファターゼ(AP)、カリウム濃度の増加が認められた。また、高用量群の雄では中性脂肪の減少、雌ではコレステロールの減少が認められた。

尿検査では異常は認められなかった。

臓器重量では、高用量群の雌雄で肝臓及び脾臓の絶対重量の減少が認められた。この群の雄では精巣、雌では子宮の絶対重量減少も認められた。雌の子宮は相対重量も減少した。また、中及び高用量群の雌雄で腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。心臓には変化は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、中及び高用量群の雌雄で大動脈周囲及び肩甲骨間の褐色脂肪組織で細胞質の変化(球形液胞数の増加)が認められた。この変化は、褐色脂肪組織の代謝活性化による所見と考えられた。

本試験における NOAEL は雄 1.3mg/kg 体重/日、雌 1.4mg/kg 体重/日であった。

#### 【サルを用いた 6 週間亜急性毒性試験】<sup>(36)</sup>

アカゲザル(雌雄各 2 匹/群)を用いた強制経鼻胃挿管(0.0, 0.25, 0.5, 4.0mg/kg 体重/日)投与による 6 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、特に異常は認められなかった。また、投与期間中に死亡例は認められなかった。また、体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査に異常は認められなかった。肝臓の 4-ニトロアニソール-O-脱メチル酵素の誘導はなく、投与終了時の身体検査所見にも異常はなかった。

本試験においては、 $\beta$ -作動薬が鋭敏な作用を及ぼすと考えられる心肺機能(心電図、心拍数、肺における $\beta$ -アドレナリン作動性レセプター数)についてさらに詳細な観察が行われた。心電図検査に異常は認められなかったが、4.0mg 投与群において心拍数の増加が認められた。心拍数は、投与後 0.5 時間までに最大となり、その後徐々に低下した。また、0.5mg 以上投与群で肺の $\beta$ -アドレナリン作動性レセプター数の減少が認められた。レセプターの結合アフィニティー(Kd)には、いずれの投与群においても影響はみられなかった。

本試験における NOEL は 0.25mg/kg 体重/日であった。

#### 【サルを用いた 90 日間強制投与試験】<sup>(37)</sup>

アカゲザル(雌雄各 3 匹)に 0.125mg/kg 体重/日の用量で塩酸ラクTOPAMIN を 90 日間強制経鼻胃挿管投与し、心拍数及び心電図波形を観察した。対照群には水を投与した。

一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量に異常は認められなかった。また、心拍数、心電図波形にも影響は認められなかった。

本試験における NOEL は 0.125mg/kg 体重/日であった。

#### 【サルを用いた吸入暴露試験】

アカゲザル(雌雄各 2 匹/群)を用いた吸入暴露(0.38, 1.69, 6.42, 23.8mg/M<sup>3</sup> のエアロゾルを 1 日 4 時間)試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、暴露期間は 23.8mg/M<sup>3</sup> 群では 2 日間、1.69、6.42mg/M<sup>3</sup> 群では 7 日間、0.38mg/M<sup>3</sup> 群では 8 日間であった(週末を除く)。

一般的な臨床症状観察で影響は認められなかった。なお、2 頭が埋め込み ECG 電極への拒絶反応を示したため試験終了前に安楽死させたが、他のすべての動物が試験終了まで生存した。

体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に異

常は認められなかった。

心拍数の増加が暴露時間中(昼間)及び暴露後期間中(夜間)、全群の動物で認められた。昼間及び夜間の心拍数増加は暴露期間後も継続し、正常範囲に戻るまで約2週間を要した。

このため、本試験ではNOECは求められなかった<sup>(38)</sup>。

アカゲザル(雌雄各2匹/群)を用いた吸入暴露(0.0, 0.05, 0.17, 0.44mg/M<sup>3</sup>のエアロゾルを1日4時間、8日間(週末を除く))試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査に異常は認められなかった。

0.44mg/M<sup>3</sup>投与群で夜間(4時間暴露後の8時間)の心拍数増加が認められた。この心拍数増加に累積効果は認められなかった。

本試験におけるNOECは0.17mg/M<sup>3</sup>であった<sup>(39)</sup>。

#### 【ブタを用いた56日間亜急性毒性試験】<sup>(40)</sup>

交雑種ブタ(雌雄各4頭/群)を用いた混餌(0.0, 20, 100, 500ppm; 0, 0.6, 3, 15mg/kg体重/日に相当)投与による56日間の対象動物に対する安全性試験において認められた所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量に、投与に起因した異常は認められなかった。また、投与期間中に死亡例は認められなかった。

血液学的検査では、100ppm以上投与群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、赤血球容積の減少が認められた。

血液生化学的検査では、100ppm以上投与群の雌雄で、尿素窒素の減少が認められた。また、全ての投与群で血漿クレアチニン濃度の増加が認められた。著者は、投与による骨格筋量の増大の結果ではないかとしている。

臓器重量では、500ppm投与群の雌雄で甲状腺の相対重量の減少が認められた他には異常は認められなかった。

剖検、病理組織学的検査では、肝門脈周辺へのグリコーゲンの蓄積が100ppm(3/8)及び500ppm(1/8)投与群に認められた。

本試験におけるNOELは求められなかった。

### (3)慢性毒性試験

#### 【イヌを用いた1年間慢性毒性試験】<sup>(41)</sup>

ビーグル犬(雌雄各4匹/群)を用いたカプセルによる強制経口(0.0, 0.112, 0.224, 5.68mg/kg体重/日)投与における1年間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、投与はそれぞれの一日量を3分割した用量に調節した2%顆粒剤含有カプセルを、午前7:00より6時間毎に3回投与する方法により実施した。対照群にはプラセボ含有カプセルを投与した。

一般症状として、5.68mg投与群において粗剛化(unkept)及び脂漏(oily)した被毛、一過性の末梢の発赤(腹部、耳及び歯茎)が認められた。一過性の末梢の発赤は0.224mg投与群の一部で投与初期に認められた。

体重変化、飼料摂取量に投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、5.68mg投与群の雌雄で赤血球数、血色素濃度、赤血球容積の減少が認められた。

<sup>c</sup> 暴露時間の24時間への補正は実施していない

血液生化学的検査では、5.68mg 投与群の雌雄で血清カリウムと尿素窒素の増加、血糖値、総コレステロール、トリグリセライド濃度の減少が認められた。

尿検査では投与による影響はみられなかった。

臓器重量では、5.68mg 投与群の雄で心臓重量の相対及び絶対重量の減少、雌で絶対重量の減少が認められた。

剖検では、5.68mg 投与群で腹部及び又は胸部脂肪のわずかな減少が認められた。

病理組織学的検査では、5.68mg 投与群で肝細胞中グリコーゲンの減少、胸腺及び又は大動脈周囲の褐色脂肪組織の代謝活性化に伴う変化が認められた。また、この用量群の1頭で心筋に慢性の部分的な炎症が認められた。

その他、眼検査、骨髄検査に投与による影響は認められず、心電図検査にも異常は認められなかった。

さらに、試験期間中の所定の日(29, 68, 83, 119, 155, 182, 211, 273, 366日)について、初回投与前(休息時)及びその2、6、8時間後の心拍数の測定が実施された。休息時の平均心拍数は全ての投与群で対照群と比較して減少が認められた。期間別で見ると、この減少は7ヵ月目にはほぼ正常値に戻っていた。

通常の毒性所見のNOAELは0.224mg/kg体重/日であったが、休息時の心拍数の減少は全ての投与群で認められたため、本試験におけるNOELは求められなかった。

#### 【マウスを用いた21ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】<sup>(42)</sup>

CD-1マウス(雌雄各60匹/群)を用いた混餌(0, 0.02, 0.1, 0.6%; 雄0, 25, 130, 840mg/kg体重/日, 雌0, 35, 175, 1085mg/kg体重/日に相当)投与による21ヶ月の慢性毒性/発がん性併合試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、6, 12, 18ヶ月目に血漿サンプルを採取し暴露状況を確認したところ、雌雄の全用量群で全身性の暴露が確認された。

一般的な臨床症状観察では、特に異常は認められなかった。しかし、高用量群では雌雄とも死亡率の増加が認められた。

体重変化では、中及び高用量群の雄で12ヶ月まで減少が認められた。中用量群はその後回復したが、高用量群は試験終了まで継続した。

飼料摂取量では、高用量群において雄で17ヶ月まで、雌で18ヶ月まで増加が認められた。

血液学的検査では高用量群の雌雄で赤血球数の増加が認められた。雄ではヘモグロビン濃度とヘマトクリット値も増加した。

血液生化学的検査では、雌の全ての投与群と高用量群の雄で尿素窒素の増加が認められた。高用量群の雄ではアルブミン/グロブリン比、総ビリルビンも増加していた。

腫瘍の発生頻度については、子宮平滑筋腫が雌の全用量群で認められた。発生頻度は0, 0.02, 0.1, 0.6%群でそれぞれ1.7, 8.3, 13.3, 16.9%であった。マウスにおける子宮平滑筋腫の誘導については、同じく $\beta$ -作動薬であるmedroxalol、sulbutamol sulfate、terbutaline sulfateでも認められているが、いずれも $\beta$ -受容体拮抗薬であるpropranololにより抑制されることが報告されている<sup>(43),(44),(45)</sup>。従って、その作用機序は $\beta$ -受容体を介するものであることが示唆されるが、塩酸ラクトパミンについてpropranololによる子宮平滑筋腫の誘導抑制の確認は実施されていない。

本試験においてNOAELは求められなかった。

#### 【ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験】<sup>(46)</sup>

F344ラット(雌雄各60匹/群)を用いた混餌(雄0, 2, 60, 200mg/kg体重/日; 雌0, 2, 60, 200, 400mg/kg体重/日に相当)投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験において認められた毒性所見は以下の通り

であった。なお、6, 12, 18 ヶ月目に血漿サンプルを採取し暴露状況を確認したところ、雌雄の全用量群で全身性の暴露が確認された。

一般的な臨床症状観察では、投与に起因した毒性影響は認められなかった。

体重変化では、60mg 以上投与群の雌雄で体重増加率の低下が認められ、体重も低値を示した。

飼料摂取量では、雄の 60mg 以上投与群及び雌の 400mg 投与群で増加が認められた。

血液学的検査では 200mg 以上の投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加が認められた。

血液生化学的検査では、60mg 以上投与群の雌で尿素窒素の増加が認められた。60mg 以上投与群の雄及び 200mg 以上投与群の雌で血清カリウム濃度の増加が認められた。また、200mg 以上投与群の雌雄で、コレステロール及びトリグリセライドの減少が認められた。

腫瘍の発生頻度については、200mg 以上投与群で子宮平滑筋腫(costo-uterine leiomyoma)の増加が認められた。発生頻度は 6/60、27/60 で他の群では発生は認められなかった。

本試験における NOAEL は 2mg/kg 体重/日であった。

#### 【サルを用いた 1 年間慢性毒性試験】<sup>(47)</sup>

アカゲザル(雌雄各 4 匹/群)を用いた強制経鼻胃挿管(0.0, 0.125, 0.5, 4.0mg/kg 体重/日)投与による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、塩酸ラクトパミンは、経口投与後速やかに吸収され、4.0mg 投与群の  $T_{max}$  は概ね 1 時間、 $C_{max}$  は試験期間中を通じて同様であり(44~59ng/mL)、雌雄差もみられなかった。また、0.125mg、0.5mg 投与群における血漿中濃度は検出限界以下(<5ng/mL)であった。

一般症状、飼料摂取量、身体検査、眼検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査については投与による影響はみられなかった。

体重変化では、4.0mg 群において増加が認められた。また、臓器重量では、0.5mg 以上投与群の雌で心臓及び脳の相対重量の減少が認められた。雄でもこの傾向が認められたが、有意ではなかった。

本試験においては、 $\beta$ -作動薬が鋭敏な作用を及ぼすと考えられる心機能について、心電図の測定が実施された。この測定は、初日及びその後 5、9、14、26、39、52 週間後に実施された。0.5mg 以上の投与群で一日平均、安静時、夜間のいずれにおいても用量依存的な心拍数の増加が認められた。

心臓及び肺における  $\beta$ -アドレナリン作動性レセプター数については、4.0mg 投与群で肺の  $\beta$ -アドレナリン作動性レセプター数の減少が認められた。心臓では減少は認められず、レセプターの結合アフィニティー(Kd)にはいずれの投与群においても影響はみられなかった。

本試験における NOEL は 0.125mg/kg であった。

#### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

ウサギを用いた催奇形性試験は実施されていない。

##### 【ラットを用いた 2 世代繁殖試験／催奇形性試験】<sup>(48)</sup>

SD ラットを用いた混餌(2, 20, 200, 2000ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。本試験は催奇形性試験を兼ねて実施された。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F<sub>0</sub> 世代では、雄(25 匹)には塩酸ラクトパミン添加飼料を離乳直後から交配前 10 週間投与し、雌(25 匹)には塩酸ラクトパミン添加飼料を 9 週齢から交配前 2 週間投与した。その後は雌雄とも繁殖試験期間を含め試験終了時まで塩酸ラクトパミン添加飼料を投与した。雌には分娩後 21 日まで f<sub>1a</sub> 児動物を哺育させた。その後 1 群あたり雌雄各 25 匹の F<sub>1</sub> 動物を選抜し、各濃度の塩酸ラクトパミン添加飼料を 2 回の交配期間

を含め試験終了時まで投与した。交配は10週齢の同一用量群の雌雄のF<sub>1</sub>動物で行い、雌は分娩後21日までf<sub>2a</sub>児動物を哺育させた。F<sub>1</sub>動物は休養期間後、再度同様に交配させた。2回目の交配の後雌を妊娠20日に安楽死させ、子宮内生殖パラメーターの評価、胎児の外表、内臓、骨格の観察を行った。すべてのF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>親動物は剖検し、生殖器官の病理組織学的検査を行った。なお、死亡は2000ppm投与群でのみ認められ、F<sub>1</sub>世代の雄2匹、雌1匹が試験期間中に死亡した。剖検の結果、雄1匹には重度の進行性糸球体腎症と腹部、胸部、皮下脂肪の著しい減少を伴った消瘦が認められたが、他の2匹には肉眼的異常は認められなかった。

体重と体重増加の低値がF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>雄の2000ppm投与群で認められた。体重の低値はF<sub>1</sub>雌の2000ppm投与群にも認められた。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>妊娠雌の2000ppm投与群、F<sub>0</sub>雌の20、200ppm投与群の分娩後1週に一過性の摂取量増加が認められたが、毒性学的には意義のない所見と考えられた。飼料効率、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代の成長期間中に2000ppm投与群の雄で低下した。

交尾能、受胎能には投与による影響は認められなかった。f<sub>1a</sub>及びf<sub>2a</sub>児動物分娩時の妊娠期間の長さは変化しなかったが、一腹産児数、産児生存率、哺育児生存率及び児体重は2000ppm投与群で低下した。分娩後21日において、2000ppm投与群の児体重は対照群と比べておよそ20%の低値を示した。2000ppm投与群のf<sub>1a</sub>雄の割合は有意に低下したが、f<sub>2a</sub>における性比に差はなかった。2000ppm投与群の哺乳期間中の児動物において、蒼白、低体温、消瘦、脱水、被毛粗剛の頻度が高かった。さらに、浮腫、口蓋裂、四肢及び肩の異常、小顎症、舌突出及び眼瞼の開裂を含む奇形の発生率が2000ppm投与群で上昇した。

f<sub>2b</sub>児動物産生のためのF<sub>1</sub>動物における2回目の交配試験では、2000ppm投与群における黄体数や着床数は減少したが、受精卵着床率に影響はみられなかった。しかし、2000ppm投与群で初期および後期胚死亡が増加したことによる胎児の生存率の低下が認められた。胎児重量、矮小胎児の発現率と性比に投与の影響はみられなかった。2000ppm投与群では胎児に奇形や変異の発現率の上昇が認められた。浮腫、羊水過多症、肩甲骨の歪曲、四肢異常等の異常が多く観察された。2000ppm投与群では頻りに観察された変異は頭蓋冠、肋骨、椎弓、坐骨、恥骨の不完全骨化、副腎出血、波状肋骨、胸骨稜の不整と不完全融合等の変異が多く観察された。

病理組織学的検査では、投与に起因した異常はF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>親動物ともにみられなかった。

以上の結果から、本試験における生殖発生毒性に対するNOAELは200ppm(15mg/kg体重/日)であった。

#### 【ブタを用いた1世代繁殖試験】<sup>(49)</sup>

雌交雑種ブタ(約4ヶ月齢;44頭/群)を用いた混餌(20,60ppm)投与による1世代繁殖試験が実施されている。本試験はブタに対する安全性試験を考慮して実施されており、被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

試験機関で飼育するブタから体重、扱いやすさ、乳頭数等を考慮して約4ヶ月齢の雌ブタ(体重約65kg)を選抜し、塩酸ラクTOPAMIN添加飼料を投与した。試験は20頭、24頭の2回に分けて実施され、投与は体重が110kg程度になるまでの期間を目途に実施されそれぞれ47日もしくは45日間であった。これは養豚における仕上げ期に相当する。その後休薬し、分娩させ、21日間授乳させた。試験期間中合計24頭が事故や発情しない等の理由で除外された。除外されたブタは対照群を含めほぼ均等に生じた。

発情率、分娩率、生産児数、死産児数、生産児・死産児体重、21日齢離乳頭数、離乳時体重について、投与の影響はみられなかった。

#### (5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の*in vitro*及び*in vivo*試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

*In vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
<i>In vitro</i> 不定期DNA合成	Fischer 344 ラット肝細胞	0.5~1000 µg/mL	陰性 <sup>(50)</sup>
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	50~5000 µg/mL(-S9)	陰性 <sup>(51)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> G46, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100, C3076, D3052 <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i>	0.1~1000 µg/mL(-S9)	陰性 <sup>(52)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	312.5~5000 µg/plate(±S9)	陰性 <sup>(53)</sup>
染色体異常試験	培養ヒトリンパ球 <sup>(54)</sup>	50, 156.3, 250 µg/mL (-S9 ; 18h)	陰性 <sup>1</sup>
		300, 600, 1000 µg/mL (+S9 ; 3hr+15hr)	陽性 <sup>2</sup> (1000 µg/mL)
		25, 100, 200 µg/mL (-S9 ; 18hr)	陽性 <sup>3</sup> ≥100µg/mL
		75, 150, 300 µg/mL (+S9 ; 3hr+15hr)	陽性 <sup>4</sup> (300 µg/mL)
	培養ヒト全血リンパ球 <sup>(55)</sup>	150, 200, 250, 300 µg/mL (-S9 ; 17.8hr)	陰性 <sup>5</sup>
		1200, 1500, 1990, 2490 µg/mL(+S9 ; 3hr+15hr)	陽性 <sup>6</sup> (2490 µg/mL)
		700, 800, 900, 1000, 1100 µg/mL(-S9 ; 3hr+15hr)	陽性 <sup>7</sup> ≥800µg/mL
	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 <sup>(56)</sup>	400, 800, 900, 1000 µg/mL (-S9 ; 4hr)	陰性 <sup>8</sup>
		850, 875, 900 µg/mL (+S9 ; 4hr)	陰性
		65, 100, 250 µg/mL (-S9 ; 19hr)	陰性
前進突然変異試験 ( <i>Tk</i> )	L5178Y マウスリンパ腫細胞	10~350 µg/mL(-S9)	陰性 <sup>(57)</sup>
		100~700 µg/mL(+S9)	陰性 <sup>(57)</sup>
		1~300, 325, 350 µg/mL(-S9)	陽性 <sup>(58)</sup> ≥300µg/mL
		1~200, 225, 250, 275 µg/mL (+S9)	陽性 <sup>(58)</sup> ≥200µg/mL
		50~225 µg/mL(-S9)	陰性 <sup>(59)</sup>
		75~275 µg/mL(+S9)	陽性 <sup>(59)</sup>

1 250µg/mL で mitotic index が<sup>8</sup>67%に低下(次用量では22%)。

2 1000µg/mL で mitotic index が<sup>6</sup>61%に低下(次用量では39%)。

3 200µg/mL で mitotic index が<sup>3</sup>41%に低下(次用量では7%)。