

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 3)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) 投与経路	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)*	2,000	5,000	自発運動減少
	自発運動	ICR マウス	雄 10	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)*	2,000	5,000	自発運動減少
呼吸 循環器系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 10	0, 1, 5, 10 (静脈内)**	1	5	5 mg/kg 体重以上投与群: 呼吸数増加。 10 g/kg 体重投与群: 呼吸振幅減少。
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 3	0, 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>5</sup> g/mL 以上: ACh 及び His による収縮反応に対して収縮抑制。
消化 器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 10	0, 185, 556, 1,670, 5,000 (経口)	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投与群: 抑制
骨 格筋	横隔膜 神経筋	Wistar ラット	雄 8	0, 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	投与による影響なし。
血液	溶血	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	投与による影響なし。

\*: 生理食塩水に懸濁して投与した。

\*\* : 溶媒として 10%エタノール生理食塩水を用いた。

## 8. 急性毒性試験

オキサジアゾン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。剖検ではラット、マウスともオリーブ油を溶媒に用いた、経口、腹腔内及び皮下投与試験において高用量投与群で肝臓の腫大が認められた。(参照 3)

表 10 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>1)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	17,500	>20,000	雌雄：死亡、運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色
経口 <sup>2)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、躊躇または静居状態、呼吸律動の乱れ
経口 <sup>1)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>20,000	>20,000	運動量減少、立毛
経口 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	8,400	7,600	死亡、自発運動低下、躊躇または静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
腹腔内 <sup>1)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	雌雄：運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色
腹腔内 <sup>2)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	7,900	8,000	死亡、自発運動低下、躊躇または静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
腹腔内 <sup>1)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,490	死亡、振戦
腹腔内 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,300	1,700	死亡、自発運動低下、躊躇または静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
皮下 <sup>1)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	死亡例及び症状なし
皮下 <sup>2)</sup>	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動量の低下、躊躇または静居状態
皮下 <sup>1)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	死亡例及び症状なし
皮下 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動量の低下、躊躇または静居状態
経皮 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,040	>2,040	死亡例及び症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		流涎
		>2.77	>2.77	

溶媒として、1)オリーブ油、2)コーン油を使用した。

#### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本在来種ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結

果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 3)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加等、雌で Hb 及び Ht 減少、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 11 90 日間亜急性毒性試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・背彎曲、尿着色</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb、Ht 及び RBC 減少、WBC 増加</li> <li>・Glu 増加</li> <li>・腎、脾、甲状腺及び副腎比重量増加</li> <li>・肝腫大、変色及び表面の灰色/淡褐色域</li> <li>・腎皮質菲薄化/変色</li> <li>・副腎萎縮/淡褐色化</li> <li>・脾腫大/暗色化</li> <li>・膀胱赤色液体貯留</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・背彎曲、尿着色</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC 減少、WBC 増加</li> <li>・BUN 及び ALT 増加</li> <li>・腎、脾及び甲状腺比重量増加</li> <li>・肝腫大、変色及び表面の灰色/淡褐色域</li> <li>・腎皮質菲薄化/変色</li> <li>・副腎萎縮</li> <li>・膀胱赤色液体貯留</li> <li>・肝単細胞壊死、色素沈着、核/染色性不同</li> <li>・腎尿細管色素沈着、尿細管上皮空胞化/腫大</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・BUN、T.Bil、ALP 及び ChE 増加</li> <li>・AST 及び ALT 増加 (100 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝単細胞壊死、色素沈着、核/染色</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Glu 及び T.Bil 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

	性不同 ・腎尿細管色素沈着、尿細管上皮空胞化/腫大	
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、300、1,000 及び 3,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等、雌で TSH 増加、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm(雄:17.8 mg/kg 体重/日、雌:21.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3)

表 12 90日間亜急性毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ T.Chol 及び AST 増加</li> <li>・ TSH 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤色尿</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ T.Bil、T.Chol、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ 腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腎暗色化、甲状腺蒼白化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化、褐色色素沈着、胆管増殖</li> <li>・ 腎尿細管褐色色素沈着</li> <li>・ 副腎皮質空胞化</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤色尿</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ T.Bil、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ T4 増加</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大、腎暗色化、甲状腺蒼白化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TSH 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化 (1,000 ppm 投与群のみ)、褐色色素沈着、胆管増殖</li> <li>・腎尿褐色色素沈着</li> <li>・副腎皮質空胞化</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用い、投与第 1~3 週は混餌 (原体 : 0、1,000、4,000 及び 10,000 ppm) 投与した後、カプセル経口 (原体 : 0、25、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、投与第 4 週に 1,000 mg/kg 投与群雄一匹が誤操作のため死亡したため、投与第 5 週から別の動物を補充した。

各投与群に認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Ht 及び BSP 減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群雌でナトリウム増加が認められたことから、無毒性量は雄では 25 mg/kg 体重/日未満、雌では 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 13 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・肝及び甲状腺比重量増加	・消瘦 ・肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・Alb 減少、ナトリウム増加	・ナトリウム増加
25 mg/kg 体重/日以上	・Ht 減少 ・BSP 減少	毒性所見なし

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び 500 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、50 及び 100 ppm 投与群雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で、体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 1.61 mg/kg 体重/日、雌 : 1.26 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 3)

表 14 2年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht 及び RBC 減少傾向</li> <li>・ T.Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少傾向、赤血球沈降速度増加傾向</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 赤血球沈降速度増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 及び RBC 減少傾向</li> </ul>

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹、200 mg/kg 体重/日投与群のみ雌雄各2匹)を用いたカプセル経口(原体:0、5、20、60及び200 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表15に示されている。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制及び肝比重量増加等、雌でTP減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照3)

表 15 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消瘦</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、MCV 及び PLT 増加</li> <li>・ ALT、リン及びカルシウム増加、T.Chol、Glu 及び TP 減少</li> <li>・ 脾比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞空胞化、小葉周辺性アポトーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 蒼白及び消瘦</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 体重減少</li> <li>・ Ht、MCV 及び PLT 増加</li> <li>・ ALT、リン及びカルシウム増加、T.Chol 及び Glu 減少</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性炎症細胞浸潤</li> </ul>
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 蒼白</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ AST 増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP 減少、カリウム増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> <li>・ 肝比重量増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*) 200 mg/kg 体重/日投与群の雌1匹は、投与11週後に食欲不振及び消瘦のため切迫と殺したの  
で、表中の所見のうち組織所見以外は雌1匹に認められた所見である。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

Fischer ラット(一群雌雄各 76 匹)を用いた混餌(原体:0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 16、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 17 に示されている。

臓器重量測定において、10 及び 100 ppm 投与群雌において肝の絶対重量増加、腎の絶対重量増加が認められたが、一過性であり、病理組織学的にも異常が認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変においては、1,000 ppm 以上投与群雄で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められた。雌では肝細胞腺腫の発生頻度は対照群と同等であり、肝細胞癌は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、雌で肝、腎絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄:4.8 mg/kg 体重/日、雌:5.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球血管狭小化</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 肝暗赤色化及び結節形成増加、腎緑褐色化</li> <li>・ 肺出血、泡沫細胞集簇、動脈中膜石灰沈着</li> <li>・ 副腎髄質好塩基性細胞集簇</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 褐色尿、削瘦</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ MCH、MCV 及び MCHC 減少、WBC 増加</li> <li>・ Glu 及びクロール減少、T.Chol、T.Bil、AST、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ 眼球血管狭小化</li> <li>・ 心、肺及び卵巣比重量増加、副腎下垂体絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大、壊死巣</li> <li>・ 肝細胞索解離、クッパー細胞腫大増生、クッパー細胞色素沈着</li> <li>・ 慢性腎症重篤化</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 褐色尿、削瘦</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ Hb、Ht、MCH、MCV 及び MCHC 減少、WBC 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ 尿中 Bil 及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・ 肝、腎絶対及び比重量増加</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 減少、T.Chol、T.Bil、BUN、AST、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ 尿中 Bil 及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・ 肝、腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加、心、肺絶対重量減少及び比重量増加、精巣絶対及び比重量増加、下垂体絶対重量減少</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 肝細胞肥大、壊死巣</li> <li>・ 肝細胞索萎縮、肝細胞索解離、クッパー細胞腫大増生、クッパー細胞色素沈着</li> <li>- 腎色素沈着</li> <li>- 脾脂肪化</li> <li>- 精巣間(質)細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 顆粒腎</li> <li>・ 腎色素沈着</li> <li>・ 副腎髄質好塩基性細胞集簇</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄					雌				
	0	10	100	1,000	3,000	0	10	100	1,000	3,000
投与群 (ppm)	0	10	100	1,000	3,000	0	10	100	1,000	3,000
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
肝細胞腺腫	5	1	4	13*	10	1	2	1	1	2
肝細胞癌	0	0	0	5*	12**	0	0	0	0	0

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  (Fisher の直接確率法)

#### (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 18、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm 以上投与群の雄で肝腫瘍 (肝細胞腺腫) が増加し、1,000 ppm 投与群では有意差はないものの、肝細胞癌の増加傾向が認められた。雌においては、腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 投与群雌で肝、腎絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.36 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm



(4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 食餌効率減少</li> <li>・ Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少、</li> <li>・ WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ 赤血球形態異常</li> <li>・ AST、ALT、T.Chol、T.Bil、直接 Bil、ALP 及び LDH 増加</li> <li>・ 肝、甲状腺絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 肝暗色化、腫大、結節増加</li> <li>・ 腎暗色化</li> <li>・ 肝クッパー細胞褐色色素 (リポフスチン) 沈着</li> <li>・ 腎尿細管褐色色素沈着</li> <li>・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Lym 増加</li> <li>・ 肝、腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝暗色化、腫大</li> <li>・ 腎暗色化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞褐色色素 (リポフスチン) 沈着</li> <li>・ 腎尿細管褐色色素沈着</li> </ul>
100 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②における肝細胞腫瘍発生頻度

性別	雄					雌				
	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	0	1	1	5*	7**	1	1	1	1	1
肝細胞癌	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2
合計	1	1	1	5	12**	1	1	1	1	3

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③<参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び 500 ppm) 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

500 ppm 投与群雌において、体重増加抑制、脳、肝、腎、副腎及び生殖腺の比重量増加が認められた。

100 ppm 投与群雌において、生殖腺比重量が増加した。

50 ppm 以上投与群雄において、甲状腺の絶対及び比重量が増加したが、

用量相関性はなく、また雌には認められないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の検査において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群雄では毒性所見は認められず、100 ppm 投与群の雌で生殖腺比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (22.1 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

#### (6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、300、1,000 及び 2,000 ppm)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

なお、2,000 ppm 投与群は、試験開始 1 週間は 3,000 ppm 濃度の飼料を与えたが、死亡例が雄で 10 匹、雌で 3 匹認められたことから、2 週間投与を中止した後、新たに予備群から動物を追加し、4 週目から 2,000 ppm 濃度の飼料を与えた。また、1,000 ppm 投与群は 1 匹が逃亡し、投与 1 及び 4 週時に死亡例が各 1 匹認められたことから、新たに 2 匹の動物を追加補充した。

各投与群に認められた毒性所見は表 20、肝細胞癌の発生頻度は表 21 に示されている。

腫瘍性病変において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄において、肝細胞癌の発生頻度が増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄において肝絶対及び比重量増加、肝結節性過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 48 mg/kg 体重/日、雌: 62 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 3)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少、Hb 及び RBC 減少傾向</li> <li>・ 眼球水晶体変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP、AST、ALT 増加</li> <li>・ T.Chol 増加 (1,000 ppm 投与群のみ)</li> <li>・ 橙黄色尿</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 橙黄色尿</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫瘤塊及び結節</li> <li>・ 肝結節性過形成、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化(大型及び</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP、GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫瘤塊及び結節</li> <li>・ 肝結節性過形成、小葉中心性肝細胞</li> </ul>

	小型)、胆管増生	胞肥大、肝細胞空胞化 (大型及び小型)、胆管増生
--	----------	--------------------------

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄				雌			
	0	300	1,000	2,000	0	300	1,000	2,000
投与群 (ppm)	0	300	1,000	2,000	0	300	1,000	2,000
検査動物数	60	60	60	70 <sup>a</sup>	60	60	61 <sup>a</sup>	63 <sup>a</sup>
肝細胞癌	5	7	24 <sup>**</sup>	27 <sup>**</sup>	1	4	12 <sup>**</sup>	13 <sup>**</sup>

a : 追加補充した予備動物を含む。 \*\* : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

### (7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 22、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 23 に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群雌で肝細胞腺腫及び肝細胞がんが増加した。1,000 ppm 投与群雌において悪性リンパ腫が増加したが、雄においては同群の発生頻度は対照群より低かったため、検体投与の影響によるものか断定できなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄でび慢性肝細胞壊死、び慢性肝細胞肥大等、1,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.09 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)②で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率減少</li> <li>・MCH 減少、WBC 増加</li> <li>・TP、ALP 及び BUN 増加</li> <li>・褐色尿</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝暗色化、腫大</li> <li>・心耳硬化/血栓</li> <li>・心房血栓</li> <li>・肺胞内組織球浸潤</li> <li>・肝胆管増生</li> <li>・腎褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、MCH 及び MCV 減少</li> <li>・ALP、ALT 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝暗色化、腫大、結節/腫瘍増加</li> <li>・腎暗色化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大、肝クッパー細胞褐色色素 (リポフスチン) 沈着</li> </ul>
100 ppm 以上	・Hb、Ht 及び MCV 減少	100 ppm 以下毒性所見なし

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST 及び ALT 増加</li> <li>・ 肝結節/腫瘤増加</li> <li>・ び慢性肝細胞壊死、び慢性肝細胞肥大、肝クッパー細胞褐色色素(リポフスチン) 沈着</li> </ul>
10 ppm 以下	毒性所見なし

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(マウス)における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄					雌				
	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	2	7	2	12**	16**	0	0	1	1	8*
肝細胞癌	3	1	4	11**	29**	1	0	0	1	7*

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、60 及び 200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、200 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌において、4~5 日の正常な性周期を示す動物数の減少、妊娠期間延長及び肝臓の比重量増加が認められた。同群雄においては、病理組織学的検査で小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。

児動物において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 群の親動物で正常な性周期を示す動物数減少、妊娠期間延長、肝比重量増加 (F<sub>1</sub> 雌)、小葉周辺性肝細胞肥大 (F<sub>1</sub> 雄) が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は、親動物の P 雄で 200 ppm (P 雄 14.3 mg/kg 体重/日)、F<sub>1</sub> 雄及び雌で 60 ppm (F<sub>1</sub> 雄 16.7 mg/kg 体重/日、P 雌 5.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 6.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 200 ppm (P 雄 14.3 mg/kg 体重/日、P 雌 16.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 16.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 20.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、3、12 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠最終時期に体重減少が認められた。同群においては、着床前、着床後損失及び吸収胚 (早期及び

後期)の増加傾向が認められた(有意差なし)。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群において、1 腹当たりの生存胎児数の減少傾向及び平均胎児体重減少が認められた。外表検査では小胎児(2.7 g 以下)の発現が増加傾向を示した。骨格検査では、骨化遅延が種々の骨に認められ、胎児重量の減少に伴った変化と考えられた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

### (3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 17~21 匹)の妊娠 6~19 日に強制経口(原体:0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒:1%MC 水溶液)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、180 mg/kg 体重/日投与群で排便量減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、180 mg/kg 体重/日投与群で着床後損失率が増加し、小胎児の増加傾向(有意差なし)が認められた。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

## 1.3. 遺伝毒性試験

オキサジアゾン(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験、マウス及びラットを用いた優性致死試験が実施された。試験結果は表 24 に示されている。

オキサジアゾンの原体(95.9%)及び純品(99.8%)を用いた復帰変異試験で、オキサジアゾン原体は TA100 株のみに復帰変異を誘発したがその活性は低く、オキサジアゾン純品では復帰変異数の増加は認められなかったことから、変異原性は原体混在物に起因するものであり、オキサジアゾンによるものではないと考えられた。また、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては全て陰性であったことから、オキサジアゾンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 24 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> DNA 修復 試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~2,000 µg/disc (-S9)	陰性
復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	125~1,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	1~125 µg/plate (+/-S9) スポットテスト: 1,000 µg/10 µL (+/-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 pKM101, WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	①1.6~5,000 µg/plate (+/-S9) ②51.2~5,000 µg/plate (+/-S9)	原体: TA100 株で陽性
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞(CHO 細胞)	①0.416~41.6 µg/mL (-S9) 1.25~125 µg/mL (+S9) ②12.5~50.0 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常 試験	ヒトリンパ球培養細胞	①73.4~179 µg/mL (-S9) 91.8~143 µg/mL (+S9) ②33.5~81.9 µg/mL (-S9) 81.8~184 µg/mL (+S9)	陰性
遺伝子突然 変異(HGPRT 遺伝子)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-細胞)	①15.6~1,000 µg/mL (-S9) 3.91~62.5 µg/mL (+S9) ②50~1,000 µg/mL (-S9) 20~100 µg/mL (+S9) ③100~200 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~50.0 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス(骨髄細胞)	500, 1,000, 2,000 mg/kg	陰性