

(案)

動物用医薬品評価書

グレプトフェロン及びトルトラズリル
を有効成分とする豚の注射剤
(バイコックス アイアン注射液)

2020年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要 約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性.....	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤等	7
2. 薬物動態試験及び残留試験.....	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（豚）	8
(3) 残留試験（豚）	8
3. 豚に対する安全性	9
(1) 安全性試験	9
(2) 臨床試験.....	11
4. 非対象動物に対する安全性.....	12
(1) 急性毒性試験（ラット）	12
(2) 急性毒性試験（マウス）	12
III. 食品健康影響評価.....	14
<別紙：検査値等略称>	15
<参照>	16
<別添>動物用医薬品評価書 トルトラズリル（第3版）	

<審議の経緯>

- 2020年 2月 25日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（元消安第5240号）、関係資料の接受
- 2020年 3月 3日 第775回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 6月 24日 第231回動物用医薬品専門調査会
- 2020年 9月 1日 第788回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
吉田 充

*：2018年7月2日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2020年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	中西 剛
青木 博史	下地 善弘	能美 健彦
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

要 約

グレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルを有効成分とする子豚の配合注射剤（バイコックス アイアン注射液）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

製剤の主剤であるグレプトフェロン溶液及びトルトラズリルは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。

グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、生体内で鉄が放出・吸収されることから、鉄として評価することが適切と考えた。生体における必須微量元素である鉄は、ポジティブリスト制度における対象外物質であり、EUにおいても残留基準の設定は不要とされている。JECFAはPMTDIを0.8 mg/kg 体重/日と設定しており、食品安全委員会により、成人について鉄の摂取量の上限値は0.66 mg/kg 体重/日と判断されている。

トルトラズリルについては、食品安全委員会によりADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の子豚における単回筋肉内投与による薬物動態試験では、トルトラズリルの緩徐な吸収と、トルトラズリル並びに主要代謝物であるトルトラズリルスルホキシド（T スルホキシド）及びトルトラズリルスルホン（T スルホン）の血漿中における長時間の滞留が示された。また、本製剤の子豚における単回筋肉内投与による残留試験では、トルトラズリルは投与42日後以降、T スルホキシドは、投与28日後以降（肝臓及び腎臓は投与42日後以降）、全ての部位で検出限界未満あるいは定量限界未満となった。一方、T スルホンは比較的高い組織中濃度を示したが、投与56日後では肝臓及び腎臓以外は定量限界未満となり、投与75日後では全ての部位で検出限界未満となった。

本製剤の子豚における安全性試験では、推奨用量の5倍量の単回筋肉内投与における忍容性が確認され、本製剤の用法用量（生涯1回のみ単回投与）における安全性が示された。臨床試験では本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、グレプトフェロン溶液及びトルトラズリルである。本製剤 100 mL (130 g) 中にグレプトフェロン溶液 (鉄 18.2 g を含有) が 119.21 g 及びトルトラズリルが 3.64 g 含まれている。(参照1)

2. 効能・効果

効能・効果は、子豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止及び鉄欠乏性貧血の予防である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、1～3 日齢の子豚に体重 1 kg 当たり製剤として 0.55 mL (トルトラズリル：20 mg、鉄：100 mg) を頸部筋肉内に単回投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、保存剤、界面活性剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、グレプトフェロン溶液 (鉄を含有) 及びトルトラズリルの配合注射剤である。

グレプトフェロン溶液は、デキストラン水溶液に塩酸、シアン化ナトリウム塩化鉄 (Ⅲ) 水溶液、炭酸ナトリウム水溶液及びフェノール水溶液を加えて製造した水溶液である。グレプトフェロンは、デキストラン鉄 (鉄とデキストランの錯体) の一種であり、鉄を含有し、必須微量元素である鉄の供給により、鉄欠乏及びそれに伴う貧血を予防する。国内外ともに、以前から子豚の鉄欠乏性貧血の予防を目的としたデキストラン鉄の経口又は筋肉内投与が行われており、日本では、グレプトフェロンを有効成分とする注射剤 (グレプトシル) が 1985 年に承認され、1992 年 12 月に再審査期間が終了している。(参照2)

トルトラズリルは、コクシジウムに対する優れた殺滅的效果により、コクシジウム病の発症防止等を効能・効果とする動物用医薬品である。海外では、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚用経口懸濁液剤並びに鶏用飲水添加剤が、EU、中南米、アジア等の諸外国で承認されている。日本では、牛及び豚用経口懸濁液剤 (牛用バイコックス及び豚用バイコックス) が 2008 年 9 月に承認され、2014 年 12 月に再審査期間が終了している。(参照 2、3)

豚のコクシジウム病及び鉄欠乏性貧血はいずれも生後 1 週齢前後から発症するため、生後 3 日齢以内に既存の抗コクシジウム剤及び鉄剤の各単剤が投与されることが多い。複数回投与とそれに伴う保定による子豚へのストレスの軽減を目的として、抗コクシジウム剤及び鉄剤を 1 つの製剤に配合した本製剤の開発が行われた。なお、本製剤 (トルトラズリル/鉄配合注射液) は、2019 年 5 月にバイエル社 (Bayer Animal Health GmbH) が EU において承認を取得している。(参照 2、4)

今般、バイエル薬品株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日付け食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその分量を記載していない。

い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請書、清涼飲料水評価書「鉄」等を基に、グレプトフェロン溶液及びトルトラズリルを有効成分とする子豚の配合注射剤（バイコックス アイアン注射液）の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

① グレプトフェロン溶液

グレプトフェロン溶液は、デキストラン水溶液に塩酸を加えて加水分解し、シアン化ナトリウムを加えて生成したデキストランヘプトン酸に、塩化鉄（Ⅲ）水溶液及び炭酸ナトリウム水溶液を加えて錯体を形成させ、これにフェノール水溶液を加えたものである。グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、筋肉内投与後、複合体から鉄（ Fe^{3+} ）が放出され、生体に吸収される。また、鉄を放出した後の複合体は、デキストランとして代謝されるか排泄される。よって、畜産物を介したヒトへの健康影響について検討する場合は、鉄として評価することが適切と考えた。（参照 2、4、5、6）

鉄は生体にとって必須微量元素であり、日本においてはポジティブリスト制度における対象外物質²となっている。EU においては、2003 年に残留基準の設定は不要とされており、JECFA においては、1983 年に鉄の栄養学的必要性は証明されているが、最大耐量レベルには不確実性があるとして、PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定している。

また、日本においては、2017 年に清涼飲料水評価書「鉄」において、「本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL70 mg/人/日 (0.99 mg/kg 体重/日)

（鉄として）の根拠所見である胃腸への影響は頻度が低いこと、また、鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.99 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日（鉄として）を成人についての鉄の摂取量に関する上限値と判断した。」と評価されている。

食品安全委員会では、これまで鉄が動物用医薬品として使用された場合の畜産物を介したヒトの食品健康影響については評価していないが、本製剤は、生後間もない子豚に頻発する鉄欠乏性貧血の予防を目的に、鉄として 100 mg/kg 体重を 1～3 日齢の子豚に単回投与するものである。一方、清涼飲料水評価書「鉄」においては、鉄剤を経口摂取させたヒト介入研究での胃腸への影響から LOAEL70 mg/人/日としており、2003 年の WHO 報告書においては、鉄は植物や動物に含まれる自然の構成物であり、例えば、肝臓、腎臓及び緑黄色野菜には 20～150 mg/kg 含まれるとの記載があること等から、本製剤に含まれる鉄については、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えた。（参照 7、8、9、10、11）

② トルトラズリル

トルトラズリルは、トリアジン誘導体であり、国内外ともにコクシジウム病の発症予防等を目的とした動物用医薬品として使用されている。ヒトの医薬品としては使用されていない。

² 人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働省が指定する物質

日本では2007年に食品安全委員会によりADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定されており、2008年の牛用バイコックス及び豚用バイコックスの製造販売承認申請に伴うトルトラズリルの残留基準の設定に係る食品健康影響評価においてもADIは変更されていない。さらに、2016年に牛用バイコックス及び豚用バイコックスの再審査に伴う食品健康影響評価がなされたが、動物用医薬品評価書「トルトラズリル（第2版）」における変更はない。（参照3、4、12、13）

（2）添加剤等

本製剤に使用されている添加剤のうち、緩衝剤及び溶剤の成分は、食品として摂取される成分であり、動物用ワクチンの添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。保存剤の成分は、EUにおいてMRL設定不要とされており、動物用ワクチンの添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。界面活性剤の2成分は医薬品添加物や食品添加物として広く使用されており、過去に食品安全委員会でも評価され、その際に設定されたグループADIを大きく下回る。（参照14、15、16）

以上から、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 薬物動態試験及び残留試験

（1）薬物動態試験（ラット）

ラット（Wistar系、雄3又は4匹/群）に、トルトラズリル経口懸濁液5 mL/kg 体重を単回経口投与、又はトルトラズリル注射液若しくはトルトラズリル／鉄配合注射液各0.55 mL/kg 体重を単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。投与直前及び投与5分後から144時間後又は168時間後までの13時点で採取した血液について、トルトラズリル並びに主要代謝物であるトルトラズリルスルホキシド（Tスルホキシド）及びトルトラズリルスルホン（Tスルホン）の血漿中濃度を測定³し、薬物動態パラメータが算出された。

試験の設定を表1に、結果を表2に示した。

ラットでは、経口投与と比較して皮下投与でのトルトラズリルの吸収及び消失は緩徐であり、トルトラズリルに加え、主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度も長時間にわたって維持されることが示された。（参照17、18）

表1 試験の設定

トルトラズリル製剤 投与群	投与 経路	投与容量 (mL/kg 体重)	投与量 (mg/kg 体重)		供試匹数 (匹) 雄
			トルトラズ リル	グレプト フェロン	
トルトラズリル経口懸濁液	経口	5	10.0	—	4
トルトラズリル注射液	皮下	0.55	10.0	—	3
トルトラズリル／鉄配合注射液	皮下	0.55	10.0	10.0	4

³ 測定法の詳細不明

表2 ラットにおけるトルトラズリル製剤の単回経口投与又は単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^a	単位	測定対象物質								
		トルトラズリル			T スルホキシド			T スルホン		
		経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液	経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液	経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液
AUC	mg・h/L	294	294	474	180	130	221	359	152	492
AUC _{0-24h}	mg・h/L	129	29	34	62	13	14	34	7.9	6.9
AUC _{0-144h}	mg・h/L	289	141	228	177	85	133	330	100	155
C _{max}	mg/L	7.6	1.6	2.5	4.6	1.0	1.6	4.2	1.0	1.5
T _{max}	h	24	24	30	24	24	30	48	48	48
T _{1/2}	h	17	147	137	17	84	99	29	76	208

a: 各群3又は4匹の平均値

(2) 薬物動態試験 (豚)

子豚 (交雑種 (ジャーマンランドレース)、2日齢、雄6頭及び雌7頭) に、バイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液) 0.55 mL/kg 体重を単回筋肉内投与 (トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与直前及び投与6時間後から85日後までの22時点で採取した血液について、トルトラズリル並びに主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータが算出された (定量限界: 2 µg/L)。

結果を表3に示した。

本試験条件下において、トルトラズリルは投与113時間後でC_{max} 4.170 mg/Lを示し、AUC_{last}は1,040 mg・h/Lであった。主要代謝物であるTスルホキシドは投与154時間後でC_{max} 3.460 mg/Lを示し、AUC_{last}は796 mg・h/Lであった。一方、Tスルホンは、投与373時間後でC_{max} 6.230 mg/Lを示し、AUC_{last}は3,870 mg・h/Lであった。いずれの測定対象物質もC_{max}に達した後、漸減し、トルトラズリル、Tスルホキシド及びTスルホンのT_{last}はそれぞれ1,000時間、864時間及び2,040時間であった。(参照17、18)

表3 豚におけるバイコックス アイアン注射液の単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	測定対象物質		
		トルトラズリル	T スルホキシド	T スルホン
		幾何平均	幾何平均	幾何平均
AUC _{last}	mg・h/L	1,040	796	3,870
C _{max}	mg/L	4.170	3.460	6.230
T _{last}	h	1,000	864	2,040
T _{max}	h	113	154	373

(3) 残留試験 (豚)

子豚 (交雑種 (LW)、3日齢、雄7頭及び雌9頭) に、バイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液) 0.55 mL/kg 体重を単回筋肉内投与 (トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重) し、残留試験が

実施された。投与 28、42、56 及び 75 日後に雌雄各 2 頭⁴を剖検し、腰部筋肉、肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、小腸（内容物を除く）及び注射部位筋肉（注射部位を中心とするコア部分及びその周囲のリング部分の 2 検体）を採取し、各組織中のトルトラズリル並びに主要代謝物の T スルホキシド及び T スルホンの濃度が測定された。

結果を表 4 に示した。

トルトラズリルは、投与 28 日後において全部位で検出された。肝臓及び皮膚/脂肪の組織中濃度は、他の部位と比較してやや高く、注射部位を中心とするコア部分の筋肉及びその周囲のリング部分の筋肉並びに腰部筋肉の組織中濃度に顕著な差はみられなかった。投与 42 日後以降は、全部位で検出限界未満となった。

代謝物の T スルホキシドは、投与 28 日後において肝臓及び腎臓でのみ検出され、その他の部位では定量限界未満又は検出限界未満であり、投与 42 日後以降は全ての部位で検出限界未満であった。一方、T スルホンは、投与 28 日後において、全部位で検出され、トルトラズリル及び T スルホキシドと比較して高い組織中濃度を示し、肝臓で最も高く、次いで皮膚/脂肪及び腎臓で高かった。注射部位を中心とするコア部分の筋肉及びその周囲のリング部分の筋肉並びに腰部筋肉では、トルトラズリルと同様、各組織中濃度に顕著な差はみられなかった。投与 42 日後において、全部位で組織中濃度は顕著に減少し、投与 56 日後では、肝臓及び腎臓を除いて定量限界未満となり、投与 75 日後では全ての部位で検出限界未満であった。（参照 17、19）

表 4 豚におけるバイコックス アイアン注射液の単回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/kg)

測定対象物質	投与後時間 (日)	注射部位筋肉		腰部筋肉	肝臓	腎臓	皮膚/脂肪	小腸
		コア	リング					
トルトラズリル	28	17.5	19.5	16.9	52.0	28.3	38.6	23.6
	42	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	56	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T スルホキシド	28	<LOD	<LOD	<LOD	12.6	10.1	<LOQ	<LOQ
	42	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	56	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T スルホン	28	1,220	1,360	1,250	4,270	2,340	2,460	1,940
	42	78.5	83.8	76.9	301	166	134	104
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	24.0	10.1	<LOQ	<LOQ
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

LOD : 検出限界 (3 µg/kg) LOQ : 定量限界 (10 µg/kg)

3. 豚に対する安全性

(1) 安全性試験

新生子豚（交雑種（ジャーマンランドレース）、体重 0.9 kg 以上、雄 37 頭及び雌 44 頭）に、バイコックス アイアン注射液（トルトラズリル/鉄配合注射液）0.55

⁴ 投与 28 日後のみ雄 1 頭及び雌 3 頭を剖検

mL/kg 体重（トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重）の 1 倍量若しくは 3 倍量を各 3 回、又は 5 倍量を 1 回、頸部又は大腿部に筋肉内投与し、安全性試験が実施された。

試験の設定を表 5 に、結果を表 6 に示した。

1 倍量投与群では、3 倍量投与群と比較して忍容性は良好であった。血液生化学的検査における AST 上昇は、肝臓への鉄沈着によるものと推察され、病理学的検査において肝臓の色素沈着がみられた。投与局所の線維化を伴う炎症反応は、対照群と比較して顕著であった。

3 倍量投与群では、計画外死亡、罹患状態並びに臨床及び病理学的評価に関連した所見を反映し、雌雄ともに最大耐量を超えていた。13 頭には呼吸器系及び胃腸管の臨床所見、運動失調、嘔気、嘔吐等の一般状態低下がみられた。これらの動物から採取した組織の微生物学的検査では、*Escherichia coli*、*Staphylococcus spp.* 及び *Mycoplasma spp.* が検出され、細菌感染が示唆された。病理学的検査では、リンパ造血器系器官の萎縮並びに諸臓器及び組織の炎症がみられた。臨床的異常所見の大半は 2 回目又は 3 回目投与後に発現し、血液学的検査及び血液生化学的検査で好中球数増加及び AST 上昇がみられた。呼吸器系及び胃腸管の感染症を示唆する症状の初発は 3 回目の投与後にみられた。投与部位にも影響がみられ、肉芽腫、膿瘍、壊死及び/又は線維化を伴う化膿性炎症が、筋肉及び周辺皮膚並びに皮下組織にみられた。

5 倍量投与群では、特記すべき所見はみられず、新生子豚において良好な忍容性が確認された。

過去に実施されたトルトラズリル経口懸濁液の対象動物安全性試験において、2 週齢の子豚にトルトラズリル 60 mg/kg 体重/日を 3 日間経口投与（合計 180 mg/kg 体重）した際、臨床上重要な異常所見はみられなかった。したがって、試験者らは、3 倍量投与群の異常所見は、トルトラズリルではなく過剰な鉄負荷によるものと考えた。また、試験者らは、本試験結果及び文献報告から、トルトラズリル/鉄配合剤の 3 倍量投与による過剰な鉄負荷は、二次的感染及び臓器障害の要因となる病原性微生物の増殖を促す免疫不全を引き起こすと考察した。

以上から、1 倍量の 3 回投与群及び 3 倍量の 3 回投与群では投与局所に線維化を伴う炎症反応がみられ、3 倍量の 3 回投与群では蓄積性の高い鉄の過剰負荷による忍容性の低下がみられたが、推奨用量の 5 倍量の 1 回投与群での忍容性は良好であり、本製剤の用法・用量における安全性が示された。（参照 17、20）

表 5 試験の設定

投与群	投与回数 (回)	1 回当たりの投与容量 (mL/kg 体重)	総投与量 (mg/kg 体重)		供試頭数 (頭)		
			トルトラズリル	鉄	雄	雌	
対照群		2.8 ^c /1.7	0	0	14	15	
バイコックスアイアン注射液	1 倍量	3 ^a	0.6	60	300	6	6
	3 倍量		1.7	180	900	12	17
	5 倍量	1 ^b	2.8	100	500	5	6

a : 14 日間間隔 (2、16 及び 30 日齢時)、b : 2 日齢時、c : 初回のみ

表 6 安全性試験における毒性所見

投与群		雌雄
対照群		毒性所見なし
バイコックスアイアン注射液	1 倍量	<ul style="list-style-type: none"> ・線維化を伴う投与局所の炎症 ・AST 上昇（最終投与 13 日後）
	3 倍量	<ul style="list-style-type: none"> ・一般状態低下による死亡又は安楽死（13 頭） ・発育遅延、発熱、全身発赤、横臥、嘔気／嘔吐、粘膜蒼白、化膿性関節炎等 ・体重増加抑制（4～7 週齢） ・好中球数増加 ・AST 上昇（最終投与 13 日後） ・リンパ造血系器官の萎縮並びに諸臓器及び組織の炎症 ・肉芽腫、膿瘍、壊死及び/又は線維化を伴う化膿性炎症、投与局所の腫脹
	5 倍量	毒性所見なし

(2) 臨床試験

新生子豚（2 日齢、体重 0.9 kg 以上、雄 516 頭及び雌 452 頭）に、コクシジウム病の発症防止を目的としてバイコックス アイアン注射液（トルトラズリル／鉄配合注射液）を使用した際の有効性及び安全性を確認するため、コクシジウムへの感染歴が確認された海外施設において野外臨床試験が実施された。488 頭を対照薬群に、480 頭を被験薬群に無作為に割り付け、2 日齢時に単回筋肉内投与が行われた。一般状態観察は毎日実施され、有害事象、重篤な有害事象及び副作用が疑われる有害事象の発現が記録された。注射部位の評価は投与後 3±1 時間以内及び投与 1 日後に実施された。

試験の設定を表 7 に、有害事象発生頻度、注射局所部位評価及び赤血球パラメータの概要を表 8～10 に示した。

試験期間中に発生した死亡、有害事象及び重篤な有害事象の発生頻度（頭数又は件数）について、対照薬群と被験薬群間で統計学的に有意な差はみられなかった。投与後 3±1 時間以内に実施された注射局所部位の評価では対照薬群の 4.5%、被験薬群の 3.1%に腫脹、変色又は紅斑といった異常がみられたが、これらは投与 1 日後までに概ね消失し、投与 1 日後の発生頻度は両群とも 1.9%であった。腫脹や紅斑は筋肉内投与により一般的にみられる局所反応であり、変色は鉄の注射後に発現が予想される徴候であった。鉄補給による影響が予測された RBC 濃度、Hb 及び Ht について、両群間で有意な差はみられなかった。（参照 17、21）

表 7 試験の設定

投与群		投与容量	投与量		供試頭数 (頭)
			トルトラズリル	鉄	
対照薬	市販鉄剤	1 (mL/頭)		200 (mg/頭)	488
被験薬	バイコックスアイアン注射液	0.55 (mL/kg 体重)	20 (mg/kg 体重)	100 (mg/kg 体重)	480

表 8 有害事象発生頻度の概要

有害事象の項目	発生頻度 (%)		p 値 ^a
	対照薬群	被験薬群	
有害事象	7.8	7.9	1.0
重篤な有害事象	5.5	4.4	0.46
副作用が疑われる有害事象	0.2	0.0	1.0

a : フィッシャーの正確確率検定

表 9 注射局所部位評価の概要

評価時点 (投与後時間)	注射部位の評価	対照薬群 (%)	被験薬群 (%)
3±1 時間以内	異常	4.5	3.1
	正常	95.5	96.9
	合計	100.0	100.0
1 日	異常	1.9	1.9
	正常	98.1	98.1
	合計	100.0	100.0

表 10 赤血球パラメータの概要

測定項目	測定時点 (投与後時間)	対照薬群	被験薬群	p 値 ^a	基準値 下限/上限
		平均 / SD	平均 / SD		
RBC 濃度 ($\times 10^{12}/L$)	1 日	4.40 / 0.84	4.52 / 0.85	0.269	6.5 / 11.3
	14+1 日	5.50 / 0.80	5.37 / 0.77	0.207	
Hb (g/dL)	1 日	8.45 / 1.63	8.72 / 1.54	0.184	8.7 / 12.8
	14+1 日	11.5 / 1.32	11.3 / 1.37	0.124	
Ht (%)	1 日	30.4 / 5.90	31.4 / 6.01	0.193	30 / 38
	14+1 日	42.6 / 5.08	41.7 / 5.42	0.191	

a : ANOVA による群間差検定

4. 非対象動物に対する安全性

(1) 急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 1 又は 5 匹/群) にバイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液: 100 mL (130g) 中にトルトラズリル 3.64% 及び鉄 18.2% を含む) を単回経口投与 (バイコックス アイアン注射液として 300 mg/kg 体重又は 2,000 mg/kg 体重) し、急性毒性試験が実施された。

いずれの投与量でも死亡はみられず、体重増加量及び剖検所見に異常はみられなかった。2,000 mg/kg 体重投与群で糞便の着色 (黒色又は茶色) がみられた。

以上から、試験者らは雌性ラットの単回経口投与における LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重を超えるものと判断した。(参照 17、22)

(2) 急性毒性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系、雌雄各 5 匹/群) に Ursoferran 200⁵ を単回静脈内投与 (グレプトフェロンとして 1,750 mg/kg 体重) し、急性毒性試験が実施された。対照群が設けられた。

⁵ グレプトフェロンを有効成分とする市販鉄剤

死亡はみられなかった。投与直後に呼吸困難、一時的な腹臥位及び慢性けいれんが、投与 5 分後～30 分後に軽微な頻呼吸が、投与 5 分後～4 時間後には触れることによる発声あるいは軽微な過敏反応又は苦痛反応がみられたが、投与 24 時間後以降に症状は消失した。また、試験者らは、一過性の体重増加は明らかな被験薬投与の影響を示唆するものではないと考えた。摂餌量及び摂水量に影響はみられなかった。肉眼病理検査及び組織病理検査では被験薬投与群の雄 1 例で観察された脾臓の肥大及びうっ血を除いて、特記すべき所見はみられなかった。

以上から、雌雄マウスのグレプトフェロン 1,750 mg/kg 体重の単回静脈内投与における忍容性が確認された。(参照 17、23)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるグレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、生体内で鉄が放出・吸収されることから、鉄として評価することが適切と考えた。生体における必須微量元素である鉄は、ポジティブリスト制度における対象外物質であり、EUにおいても残留基準の設定は不要とされている。JECFA は PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定しており、食品安全委員会により、成人について鉄の摂取量の上限值は 0.66 mg/kg 体重/日と判断されている。

トルトラズリルについては、食品安全委員会により ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の子豚における単回筋肉内投与による薬物動態試験では、トルトラズリルの緩徐な吸収と、トルトラズリル並びに主要代謝物である T スルホキシド及び T スルホンの血漿中における長時間の滞留が示された。また、本製剤の子豚における単回筋肉内投与による残留試験では、トルトラズリルは投与 42 日後以降、T スルホキシドは、投与 28 日後以降（肝臓及び腎臓は投与 42 日後以降）、全ての部位で検出限界未満あるいは定量限界未満となった。一方、T スルホンは比較的高い組織中濃度を示したが、投与 56 日後では肝臓及び腎臓以外は定量限界未満となり、投与 75 日後では全ての部位で検出限界未満となった。

本製剤の子豚における安全性試験では、推奨用量の 5 倍量の単回筋肉内投与における忍容性が確認され、本製剤の用法用量（生涯 1 回のみの単回投与）における安全性が示された。臨床試験では本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=glutamic pyruvic transaminase: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	area under the blood concentration-time curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-144h}	0 から 144 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
EU	European Union：欧州連合
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
MRL	maximum residue limit：最大残留値
PMTDI	Provisional Maximum Tolerable Daily Intake：暫定最大耐容一日摂取量
RBC	red blood cell：赤血球
SD	standard deviation：標準偏差
T _{1/2}	half-life period：消失相半減期
T _{last}	定量可能最終時点までの時間
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<参照>

1. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 1（非公表）
3. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 28 年 8 月 2 日付け府食第 500 号）及び動物用医薬品評価書「トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）（第二版）」2016 年 8 月
4. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 3（非公表）
5. 山田 裕、岩淵成紘、古郡 浩 子豚の鉄欠乏性貧血に対するグレプトフェロンとデキストラン鉄の効果の比較 日獣会誌 1986; 39: 693-697
6. Plumb's Veterinary Drug Handbook Sixth Edition: Donald C. Plumb, Pharm.D.
7. WHO (World Health Organization) : Iron in Drinking-water, Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality* WHO 2003
8. 厚生労働省：食品に残留する農薬等に関する新しい制度（ポジティブリスト制度）について
9. EU : COMMISSION REGULATION (EU) No.37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin Official Journal of the European Union 20.1.2010
10. JECFA : World Health Organization Technical Report Series 696, 3.2.1 Metals, Evaluation of certain food additives and contaminants Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva 1983
11. 清涼飲料水中の鉄の規格基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果について（平成 29 年 4 月 19 日付け）別添 清涼飲料水評価書 鉄 食品安全委員会 清涼飲料水等に関するワーキンググループ 2017 年 4 月
12. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 5 月 10 日付け府食第 460 号）：別紙 動物用医薬品評価書「トルトラズリルの食品健康影響評価について」 2007 年 5 月
13. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 20 年 4 月 17 日付け府食第 428 号）：別紙 動物用医薬品評価書「トルトラズリル（第 2 版）」 2008 年 4 月
14. 食品安全委員会：「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」（平成 26 年 10 月 14 日食品安全委員会決定）
15. 食品安全委員会：「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果」（平成 30 年 10 月 30 日現在食品安全委員会）
16. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 6 月 7 日付け府食第 573 号）：別紙 添加物評価書 2007 年 6 月

17. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書概要書（非公表）
18. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 12（非公表）
19. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 15（非公表）
20. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 9（非公表）
21. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 14（非公表）
22. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 6（非公表）
23. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書参考資料 4（非公表）

動物用医薬品評価書

トルトラズリル

(第3版)

2020年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯等.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 薬物動態試験.....	9
(1) 薬物動態試験 (ラット①).....	9
(2) 薬物動態試験 (ラット②).....	9
(3) 薬物動態試験 (牛).....	10
(4) 薬物動態試験 (豚).....	11
(5) 薬物動態試験 (鶏).....	12
(6) 薬物動態試験 (七面鳥).....	12
2. 残留試験.....	12
(1) 残留試験 (牛).....	12
(2) 残留試験 (豚).....	13
(3) 代謝/残留試験 (豚).....	13
(4) 残留試験 (羊).....	14
(5) 残留試験 (鶏).....	15
(6) 残留試験 (七面鳥).....	15
3. 遺伝毒性試験.....	15
4. 急性毒性試験 (ラット).....	16
5. 亜急性毒性試験.....	17
(1) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット).....	17
(2) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ).....	17
(3) 13週間亜急性毒性試験 (Tスルホン、イヌ).....	18
(4) 15週間亜急性毒性試験 (Tスルホン、ラット) <参考資料>.....	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	19
(1) 24か月間慢性毒性/発がん性試験 (マウス).....	19
(2) 30か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット).....	19
(3) 内分泌系への影響を検討した特殊試験 (ラット).....	21
7. 生殖発生毒性試験.....	21
(1) 2世代繁殖試験 (ラット).....	21
(2) 催奇形性試験 (ラット).....	22
(3) 催奇形性試験 (ウサギ).....	23

8. 一般薬理試験	24
(1) トルトラズリル	24
(2) Tスルホン	25
9. その他	26
Ⅲ. 食品健康影響評価	28
<別紙：検査値等の略称>	31
<参照>	32

<審議の経緯>

第1版関係

- 2006年10月23日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第1023008号）、関係書類の接受
- 2006年10月26日 第165回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年11月17日 第64回動物用医薬品専門調査会
- 2006年12月15日 第65回動物用医薬品専門調査会
- 2007年2月23日 第69回動物用医薬品専門調査会
- 2007年3月15日 第182回食品安全委員会（報告）
- 2007年3月15日より2007年4月13日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年5月9日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年5月10日 第189回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）
- 2007年12月18日 残留基準値の設定

第2版関係

- 2008年3月11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第0311016号）関係書類の接受
- 2008年3月13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年3月25日 第91回動物用医薬品専門調査会
- 2008年4月16日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年4月17日 第234回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

第3版関係

- 2020年6月24日 第231回動物用医薬品専門調査会（グレプトフェロン及びトルトラ
ズリルを有効成分とする豚の注射剤（バイコックス アイアン注射
液）の製造販売承認申請に係る評価要請に伴う審議）
- 2020年8月26日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年9月1日 第788回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

（2006年12月20日まで）

- 寺田 雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

第2版関係

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

第3版関係

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長*)
山本 茂貴 (委員長代理*)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

第1版関係

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬 眞	津田 修治	吉田 緑
大野 泰雄	寺本 昭二	

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	渋谷 淳	中村 政幸
井上 松久 (座長代理)	嶋田 甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木 勝士	平塚 明
明石 博臣	津田 修治	藤田 正一
江馬 眞	寺本 昭二	吉田 緑
小川 久美子	長尾 美奈子	

第2版関係

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
------------	--------	-------

井上 松久 (座長代理)
青木 宙
今井 俊夫
今田 由美子
江馬 眞

下位 香代子
津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

中村 政幸
林 眞
山崎 浩史
吉田 緑

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙
今井 俊夫
今田 由美子
江馬 眞

小川 久美子
下位 香代子
津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

戸塚 恭一
中村 政幸
能美 健彦
山崎 浩史
吉田 緑

第3版関係

(2020年4月1日から)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
中西 剛

能美 健彦
宮田 昌明
山本 昌美

要 約

寄生虫駆除剤である「トルトラズリル(Toltrazuril) (CAS No. 69004-03-1)」について、各種試験成績等(EMEA 評価書、動物用医薬品製造販売承認申請時の添付資料等)を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、グレプトフェロン溶液(鉄を含有)及びトルトラズリルを有効成分とする製剤(バイコックスアイアン注射液)の製造販売承認に伴い、ラットを用いた薬物動態試験及び豚を用いた代謝/残留試験の成績が新たに提出された。

評価に供した試験成績は動物動態(ラット、牛等)、残留(牛、豚等)、遺伝毒性、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、その他の毒性試験等の試験成績である。

トルトラズリルは動物体内で代謝され、通常トルトラズリルスルホン(Tスルホン)が主要な存在形態であることが判明している。このため、Tスルホンについても遺伝毒性、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット)試験等が実施されているが、いずれもトルトラズリルと比較して弱い毒性影響しか示さなかった。

トルトラズリルには雌ラットで子宮内膜の腫瘍発生頻度の増加がみられている。この腫瘍発生の明らかな作用機序は不明であるものの、遺伝毒性試験、内分泌系への影響に関する試験の結果から、遺伝毒性ではなくホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆されている。繁殖への影響及び催奇形性はみられなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた30か月慢性毒性/発がん性併合試験、ラットを用いた催奇形性試験の1 mg/kg 体重/日であった。

トルトラズリルの食品健康影響評価については、評価結果に変更はなく、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日をADIとして設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：トルトラズリル

英名：Toltrazuril

3. 化学名

IUPAC

英名：1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-(trifluoromethylsulfanyl)phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione

CAS(No.69004-03-1)

英名：1-Methyl-3-[3-methyl-4-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

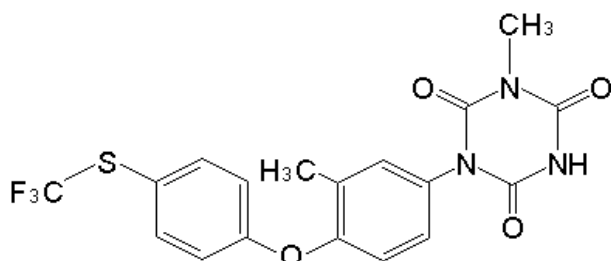
4. 分子式

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$

5. 分子量

425.38

6. 構造式



7. 開発の経緯等

トルトラズリルはトリアジントリオン誘導体に属し、コクシジウム病の予防及び治療のための抗コクシジウム薬として、鶏、七面鳥、豚及び牛で経口的経路により広く使用されている。EMEAのSummary Reportにはトルトラズリルの効果について「コクシジウム原虫の発育ステージの微細構造における変化、主として小胞体の腫脹及びゴルジ装置の腫脹並びに核膜腔の異常を引き起こし、核分裂を阻害する。また寄生虫の呼吸酵素の活性低下を導く。さらにアイ

メリア属コクシジウム類のマクロガモントのオーシスト壁形成小体¹の阻害を引き起こす。トルトラズリルの生化学的作用機序については、現在のところ説明することができない。」と記されている。

トルトラズリルを主剤とする動物用医薬品は、日本においては、牛及び豚用経口懸濁液（牛用バイコックス及び豚用バイコックス）が2008年9月に承認され、2014年12月に再審査期間が終了している。諸外国においては、牛及び豚用経口懸濁液並びに鶏用飲水添加剤が、EU、中南米、アジア等で承認されている（参照72）。

今回、グレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルを有効成分とする製剤（バイコックス アイアン注射液）の製造販売承認に伴い、農林水産省から、トルトラズリルについての試験成績が提出された。

¹ Wall forming bodies ; オーシスト壁を形成する前のマクロガモント（マクロガメトサイト）の細胞質内、特に細胞膜近くに見られる顆粒小体

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書では、EMEA 評価書、動物用医薬品製造販売承認申請書等を基に、トルトラズリルの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット①）

ラットに ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与（20 mg/kg 体重）し、血漿中濃度、尿及び糞中排泄率、糞中排泄における未変化体及び代謝物の割合を測定した。血漿中濃度の C_{\max} は雌雄それぞれ 25 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、36 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 24 時間、8 時間で、 $T_{1/2}$ は 76.0 時間、23.7 時間であった。投与 168 時間後までに投与された量のほとんどが糞を主要経路として排泄され、糞便中への排泄は 80%以上、尿中への排泄は 2~6%程度であった。糞及び胆汁中の代謝物が解析されたところ、主要なものは未変化体であったが、その他には未変化体と 4 つの代謝物がみられ、トルトラズリルスルホキシド（T スルホキシド）、トルトラズリルスルホン（T スルホン）、トルトラズリルヒドロキシメチル化合物、トルトラズリルヒドロキシメチル化合物のスルホン（雄のみ）及びトルトラズリルヒドロキシメチル化合物のスルホキシドが同定された。存在比は T スルホンが 4.6~16.0%、ヒドロキシメチル化合物のスルホンが 12.1%、T スルホキシド及びヒドロキシメチル化合物のスルホキシドは 1%未満であった。組織中の分布では肝臓が最も高い濃度を示した。（参照 1）

(2) 薬物動態試験（ラット②）

ラット（Wistar 系、雄 3 又は 4 匹/群）に、トルトラズリル経口懸濁液 5 mL/kg 体重を単回経口投与、又はトルトラズリル注射液若しくはトルトラズリル/鉄配合注射液各 0.55 mL/kg 体重を単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。投与直前及び投与 5 分後から 144 時間後又は 168 時間後までの 13 時点で採取した血液について、トルトラズリル並びに主要代謝物である T スルホキシド及び T スルホンの血漿中濃度を測定²し、薬物動態パラメータが算出された。

試験の設定を表 1 に、結果を表 2 に示した。

ラットでは、経口投与と比較して皮下投与でのトルトラズリルの吸収及び消失は緩徐であり、トルトラズリルに加え、主要代謝物である T スルホキシド及び T スルホンの血漿中濃度も長時間にわたって維持されることが示された。（参照 73、74）

² 測定法の詳細不明

表 1 試験の設定

トルトラズリル製剤 投与群	投与 経路	投与容量 (mL/kg 体重)	投与量 (mg/kg 体重)		供試匹数 (匹)
			トルトラ ズリル	グレプト フェロン	雄
トルトラズリル経口懸濁液	経口	5	10.0	—	4
トルトラズリル注射液	皮下	0.55	10.0	—	3
トルトラズリル／鉄配合注射液	皮下	0.55	10.0	10.0	4

表 2 ラットにおけるトルトラズリル製剤の単回経口投与又は単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パ ラメータ ¹⁾	単位	測定対象物質								
		トルトラズリル			T スルホキシド			T スルホン		
		経口 懸濁液	注射 液	鉄配合 注射液	経口 懸濁液	注射 液	鉄配合 注射液	経口 懸濁液	注射 液	鉄配合 注射液
AUC	mg・h/L	294	294	474	180	130	221	359	152	492
AUC _{0-24h}	mg・h/L	129	29	34	62	13	14	34	7.9	6.9
AUC _{0-144h}	mg・h/L	289	141	228	177	85	133	330	100	155
C _{max}	mg/L	7.6	1.6	2.5	4.6	1.0	1.6	4.2	1.0	1.5
T _{max}	h	24	24	30	24	24	30	48	48	48
T _{1/2}	h	17	147	137	17	84	99	29	76	208

1). 各群 3 又は 4 匹の平均値

(3) 薬物動態試験 (牛)

子牛 (雌雄各 8 頭) に ¹⁴C 標識トルトラズリルを単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、投与 28、56、84 及び 91 日後に雌雄各 2 頭から組織を採取した。さらに、投与 21 日後までの尿及び糞並びに投与 28 日後までの血液が採取され、体内動態が調べられた。血漿中濃度の C_{max} は雄 27.08 µg-eq/L、雌 39.74 µg-eq/L であり、T_{max} は雌雄とも 120 時間、T_{1/2} は雄 155 時間、雌 154 時間であった。投与 168 時間後までの排泄率は尿で雄 3.5%、雌 3.1%、糞で雄 5.2%、雌 5.4%、ケージ洗浄液で雄 1.0%、雌 1.1%であった。血漿、排泄物及び組織における標識物は当初主に未変化体であったが、経時的に代謝され、血漿、尿、糞では投与 7 日後以降は T スルホンが主要となった。投与 28 日後における組織の比較で放射活性が最も高濃度に分布したのは雌雄とも肝臓、次いで腎臓、脂肪で、そのほとんどは T スルホンであった。(参照 8)

子牛 (3~4 か月齢、雌雄各 5 頭) にトルトラズリル 5%懸濁液を単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、投与 80 日後までの血液が採取され、血漿中濃度が測定された。トルトラズリルの血清中濃度の C_{max} は雄 37.3 mg/L、雌 36.5 mg/L、T_{max} は雄 31.7 時間、雌 36.4 時間、MRT は雄 126 時間、雌 127 時間、T_{1/2} は雄 65.9 時間、雌 62.6 時間で、投与 0.5 時間後から 37 日後まで血清中に検出された。投与 60 日後以降は血清試料中から検出されなくなった。

(参照 9)

(4) 薬物動態試験 (豚)

新生豚(雌雄各 14 頭)に ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与(20 mg/kg 体重)し、投与 70 日後までの血液及び組織中濃度並びに投与 21 日後までの尿及び糞が調べられた。血漿中放射活性の C_{\max} は雌雄とも約 14 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ で、 T_{\max} は雄で 72 時間³、雌で 48 時間であった。雌雄いずれとも投与 70 日後には検出されなくなった。代謝物別の解析は雌雄平均して実施されているが、投与 72 時間後まではトルトラズリルが最も多く、その後は T スルホンが主要となり、投与 28 日後ではほぼ 100%となった。排泄率は雌雄平均で、投与 21 日後までに糞中に約 36%、尿中に約 12%が排泄され、この他ケージ洗浄液、ケージ残屑が合わせて 10%であった。投与 14 日後の組織中残留濃度は肝臓で雄 10.7 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 8.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓で雄 5.7 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 6.0 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉で雄 3.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 3.2 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚で雄 4.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 3.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、脂肪で雄 5.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 6.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ で、ほとんどが T スルホン由来であった。投与 70 日後には 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 程度かそれ未満に減少した。(参照 4)

子豚 (6 頭/群、雌雄未分別) にトルトラズリルを単回静脈内又は強制経口投与 (各 20 mg/kg 体重) し、投与 28 日後までの血液を採取してトルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの体内動態が調べられた。トルトラズリルの C_{\max} は静脈、経口投与でそれぞれ約 20.0、9.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 10.2、34.7 時間、 $T_{1/2}$ は 3.1、3.0 日、T スルホキシドの C_{\max} は約 5.4、3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 2.7、2.5 日、 $T_{1/2}$ は 3.0、2.8 日、T スルホンの C_{\max} は約 12.9、7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 8.7、8.3 日、 $T_{1/2}$ は 10.3、16.9 日であった。AUC から求められたバイオアベイラビリティは、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンでそれぞれ 69、66 及び 63%であった。(参照 5)

子豚 (雌 3 頭) に ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、投与 24 及び 72 時間後に 2 及び 1 頭から、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪を採取した。1 頭について投与 72 時間後までの血液、尿及び糞を採取した。血漿中放射活性の C_{\max} は 22.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 24 時間であった。投与 72 時間後までに尿中に 3.4%、糞中に 47.4%が排泄された。投与 24 時間後の各組織中で血漿より放射活性が高かったのは肝臓、脂肪及び腎臓であった。代謝物の比較では未変化体が主要で 64~79%、T スルホキシドは 4~20%、T スルホンは 4~13%であった。(参照 6)

子豚 (8 頭/群、雌雄未分別) に ^{14}C 標識トルトラズリルを単回静脈内又は

³ 72 時間の次の採取が 6 日

強制経口投与（各 20 mg/kg 体重）し、投与 60 日後までの血液を採取してトルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの体内動態が調べられた。トルトラズリルの C_{max} は静脈、経口投与でそれぞれ約 29.1、14.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は、投与直後、13.4 時間、 $T_{1/2}$ は 43.1、54.6 時間、MRT は 62.2、83.5 時間、T スルホキシドの C_{max} は約 6.79、5.52 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 36.5、36.8 時間、 $T_{1/2}$ は 39.5、47.6 時間、MRT は 81.7、90.7 時間、T スルホンの C_{max} は約 16.1、12.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 154、156 時間、 $T_{1/2}$ は 215、246 時間、MRT は 398、439 時間であった。AUC から求められたバイオアベイラビリティは、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンでそれぞれ 76.2、84.9 及び 86.4% であった。（参照 7）

（5）薬物動態試験（鶏）

肉用鶏（雄 4 羽）に ^{14}C 標識トルトラズリルを 2 日間経口投与（4 mg/kg 体重を 1 日 2 回）し、体内動態を調べた。また、最終投与 0.5、4.5、8.5 及び 15.5 日後に各 1 羽が剖検され組織中濃度が測定された。最終投与 4.5 日後までに投与量の約 72% が排泄され、最終投与 15.5 日後では約 94% が排泄された。血漿中濃度の C_{max} は 21.0～28.9 $\mu\text{g-eq/mL}$ の範囲で、 T_{max} は 0.5 日であった。血漿中の消失は最終投与 15.5 日後に剖検された 1 羽を用いて解析されており、2 相性の消失を示した。最終投与 0.5 日後から約 8 日後までの $T_{1/2}$ は 1.19 日、最終投与 8 日後から 15.5 日後までの $T_{1/2}$ は 3.27 日であった。組織中の分布では、肝臓及び腎臓がやや高めであったが、各組織とも 2 日前後の $T_{1/2}$ で減少し、特に残留はみられていない。（参照 2）

（6）薬物動態試験（七面鳥）

七面鳥（雌雄不明）にトルトラズリルを 25ppm の濃度で 2 日間飲水投与（目標は 7 mg/kg 体重/日）し、最終投与後 120 時間の血液が採取され、未変化体、T スルホキシド及び T スルホンをマーカーとして血漿中濃度が測定された。未変化体、T スルホキシドの C_{max} はそれぞれ約 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ で T_{max} は最終投与直後であった。T スルホンは最終投与 24 時間後まで約 5 $\mu\text{g/mL}$ を示したが、その後低下し、最終投与 120 時間後には 2 $\mu\text{g/mL}$ 程度まで減少した。（参照 3）

2. 残留試験

（1）残留試験（牛）

子牛にトルトラズリルを単回経口投与（15 mg/kg 体重）し、投与 28、42、56、70 及び 84 日後に 4 頭⁴から試料が採取され、主要な残留物である T スルホンの濃度が測定された。組織中濃度の比較では、雌雄とも肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の順であったが、投与 70 日後には全試料が定量限界（0.03～

⁴ 28 日は雌 4 頭、他は雌雄各 2 頭あるいは雄 3 雌 1 頭

0.04ppm) 未満となった。(参照 15)

子牛 (ホルスタイン交雑種、2~3 週齢) にトルトラズリルを単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、投与 28、42、56 及び 70 日後に組織を採取し、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの濃度を測定した⁵。2 試験⁶が実施されているが、試験期間を通じて雌雄とも T スルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。未変化体、代謝物とも濃度は経時的に低下し、投与 70 日後までには T スルホンを除き、定量限界 (0.01ppm) 未満となった。(参照 16,17)

(2) 残留試験 (豚)

豚 (5 日齢、雌雄不明、24 頭) にトルトラズリルを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、投与 14、28、49、70 及び 91 日後に組織を採取し、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの濃度を測定した。試験期間を通じて T スルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。いずれも経時的に低下し、投与 91 日後には定量限界 (0.01~0.02ppm) 未満となった。(参照 12)

豚 (3 及び 5 日齢) にトルトラズリルを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、投与 28、49、70 及び 91 日後に雌雄各 2 頭から組織を採取し、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの濃度を測定した⁷。2 試験が実施されているが、いずれも雌雄とも試験期間を通じて T スルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。T スルホン濃度も経時的に低下し、投与 70 又は 91 日後には定量限界 (0.02ppm) 未満となった。(参照 13,14)

(3) 代謝/残留試験 (豚)

豚 (交雑種 (LW)、雌雄計 18 頭) に ¹⁴C 標識トルトラズリルを単回筋肉内投与 (20 mg /kg 体重) し、代謝/残留試験が実施された。投与 14、28、56 及び 75 日後に、血液、肝臓、腎臓、皮膚及び皮下脂肪、小腸 (内容物を除く)、注射部位筋肉並びに腰部筋肉を採取し、放射能濃度が測定された。また、投与 24 時間前から投与 14 日後まで及び投与 75 日後に採取した尿及び糞中の放射能濃度を測定し、排泄率を求めた。なお、尿及び糞採取後にケージを水洗し、その洗浄液についても放射能濃度が測定された。

単回筋肉内投与後の排泄は緩慢で、投与後 14 日間の尿中排泄は、雌雄とも 1 日あたり 0.1~0.3% であり、総排泄率は雄で 1.8%、雌で 2.5% であった。糞中排泄は、雌雄とも投与日は 0.3% であったが、投与 14 日後には 1.4~1.5%

⁵ 対照群 1 頭は投与 28 日後に測定

⁶ 1 試験は雌雄同数、1 試験は雄のみ

⁷ 対照群 1 頭は投与 28 日後に測定

まで漸増し、総排泄率は雄で 11.5%、雌で 15.3%であった。投与 75 日後において、尿中排泄は雌雄とも 0.1%未満、糞中排泄は雄で 0.1%、雌で 0.1%未満であった。

平均放射能濃度は、投与 14 日後において注射部位筋肉（雄 181 $\mu\text{g eq/g}$ 、雌 104 $\mu\text{g eq/g}$ ）及び肝臓（雄 17.0 $\mu\text{g eq/g}$ 、雌 12.0 $\mu\text{g eq/g}$ ）で高く、以後、各臓器及び組織とも漸減した。投与 75 日後において、雄は全臓器及び組織で検出され、特に肝臓（0.311 $\mu\text{g eq/g}$ ）、皮膚（0.194 $\mu\text{g eq/g}$ ）及び腎臓（0.173 $\mu\text{g eq/g}$ ）で高かった。雌の全血、血漿、腰部筋肉及び注射部位筋肉では未検出となり、それ以外の組織ではいずれも 0.111 $\mu\text{g eq/g}$ 以下であった。

各臓器及び組織中の残留分析において、放射性残留物の抽出率及び主要代謝物の比率を表 3 に示した。

トルトラズリル未変化体の放射能濃度は注射部位筋肉で最も高く、TRR の 80.2~98.5%を示した。T スルホンは注射部位筋肉を除く試料で最も高い放射能濃度を示し、投与 28 日後における T スルホンの残留放射能濃度は投与 14 日後と比較して増加した。T スルホキシドは注射部位筋肉を除く試料で低濃度検出された。

排泄、各代謝物の分布及び残留に性差はみられなかった。（参照 73、75）

表 3 豚における ^{14}C 標識トルトラズリル単回筋肉内投与後の各臓器及び組織中の放射性残留物の抽出率及び主要代謝物の比率¹⁾ (%TRR)

試料	測定対象				
	抽出物	トルトラズリル	T スルホン	T スルホキシド	その他
肝臓	93.6 ~ 98.3	6.9 ~ 38.3	53.4 ~ 84.7	2.4 ~ 5.8	≤ 3.2
腎臓	95.2 ~ 98.9	10.8 ~ 33.3	48.1 ~ 70.2	2.7 ~ 11.3	≤ 6.8
腰部筋肉	91.2 ~ 100.0	13.8 ~ 34.3	51.1 ~ 78.7	2.0 ~ 10.2	≤ 1.4
皮膚/ 皮下脂肪	81.6 ~ 93.9	17.4 ~ 45.7	31.0 ~ 67.7	1.7 ~ 5.2	≤ 3.7
小腸	98.6 ~ 99.8	16.3 ~ 43.1	45.5 ~ 73.4	3.5 ~ 6.7	≤ 4.7
注射部位 筋肉	98.8 ~ 99.7	80.2 ~ 98.5	1.0 ~ 10.0	ND	ND

1). 投与 14 及び 28 日後における値の範囲

ND：未検出（検出限界値不明）

(4) 残留試験（羊）

子羊(雄 2~3 頭/群、雌 3~4 頭/群)にトルトラズリルを単回経口投与（20 mg/kg 体重）し、投与 35、38、40、42、44、46、48 及び 50 日後に主要な残留物である T スルホンの組織中濃度が測定された。試験期間を通じて雌雄

とも肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。濃度は経時的に低下したが、一部の個体では、投与 50 日後においても 0.04~0.18ppm 程度の残留がみられた。(参照 18)

(5) 残留試験 (鶏)

肉用鶏 (12 日齢、雄) にトルトラズリルを 7 mg/kg 体重/日になるように 16~28ppm の濃度に調製した飲料水を 2 日連続投与 (実際の投与量は 7.7~10.8 mg/kg 体重/日) し、最終投与後 20 日の動態が T スルホンをマーカーとして測定された。最終投与 1 日後における T スルホン濃度は組織の比較では肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であった。最終投与 14 日後には、全組織が定量限界 (筋肉: 0.05ppm、皮膚/脂肪: 0.1ppm、肝臓: 0.3ppm、腎臓: 0.2ppm) 未満となった。(参照 10)

(6) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (雄) にトルトラズリルを 2 日間飲水投与 (目標は 7 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、4、8、10、12、14、18 及び 20 日後に 10 羽から肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取し、T スルホンの消長が測定された。最も高い濃度がみられたのは最終投与 1 日後で、組織の比較では肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であった。これらは経時的に減少し、最終投与 14 日後には全て定量限界 (筋肉: 0.05ppm、皮膚/脂肪: 0.1ppm、肝臓: 0.3ppm、腎臓: 0.2ppm) 未満となった。(参照 11)

3. 遺伝毒性試験

トルトラズリル及び T スルホンの遺伝毒性試験結果を表 4 及び 5 に示した。

表 4 トルトラズリルの遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	
in vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	20~12,500 µg/plate (±S9) ¹⁾	陰性 (参照 40)	
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	3.1~12,500 µg/plate (±S9) ¹⁾	陰性 (参照 41)	
	<i>S. typhimurium</i> TA1538	3.1~200 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照 42)	
	遺伝子突然変異試験	CHO/HGPRT	30~80 µg/mL(±S9) ²⁾	陰性 (参照 43)
			60~80 µg/mL(±S9) ³⁾	陰性 (参照 44)
	染色体異常試験	CHO-WBI	10~100 µg/mL(-S9) ⁴⁾ 5.0~50 µg/mL(+S9) ⁵⁾	陰性 (参照 45)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	0.1~25.1 µg/mL ⁶⁾	陰性 (参照 46)	

検査項目		試験対象	用量	結果
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	5,000 mg/kg 体重 単回経口	陰性 (参照 51)
	³² P ポスト ラベル試験	雌 Wistar ラット子宮 DNA	30 mg/kg 体重/日 7 日間	陰性 (参照 31)
			300、600 mg/kg 体重/日 単回経口	陰性 (参照 31)

- 1). それぞれについて毒性がみられる用量まで試験が実施されている。
- 2). 予備試験で 100 µg/mL 以上で細胞毒性。また処理については、代謝活性化の存在化及び非存在化において、37±1.0℃で 5 時間ばく露、翌日処理細胞をトリプシン処理して、再播種した。その後 7~10 日間培養後、コロニー形成率を測定した。
- 3). 予備試験で 80 µg/mL 以上で細胞毒性。S9 は 1、2.5% を使用。2) と同様の処理を行った。
- 4). 予備試験で 125 µg/mL 以上で細胞毒性
- 5). 予備試験で 125 µg/mL 以上で細胞毒性。本試験で 100 µg/mL で細胞毒性
- 6). 25.1 µg/mL で細胞毒性

表 5 T スルホンの遺伝毒性試験結果

検査項目		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535,TA1537,TA98 5,TA100	20~12,500 µg/plate (±S9) ¹⁾	陰性 (参照 47)
		<i>S. typhimurium</i> TA1538	31.3~500 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照 48)
	遺伝子突然 変異試験	CHO/HGPRT	100~350 µg/mL(-S9) ²⁾ 50~350 µg/mL(+S9) ³⁾	陰性 (参照 49)
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	1.0~25.1 µg/mL ⁴⁾	陰性 (参照 50)
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	25,000 mg/kg 体重 単回経口	陰性 (参照 52)

- 1). それぞれについて毒性がみられる用量まで試験が実施されている。
- 2). 300 µg/mL 以上で著しい細胞毒性
- 3). 250 µg/mL 以上で著しい細胞毒性
- 4). 25.1 µg/mL で細胞毒性

トルトラズリル及び T スルホンについて、*in vitro* 及び *in vivo* 試験が実施されたが、いずれも陰性であった。食品安全委員会は、トルトラズリル及び T スルホンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

また、トルトラズリルについて、II. 6. (2) 及び (3) に記載のとおり、ラットの発がん性試験において子宮内膜がんの増加がみられたが、ラットの子宮における DNA 付加体の形成は ³²P-ポストラベル試験においてみられなかった。

4. 急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌) にトルトラズリルを経口投与した急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上であった。(参照 19,20)

ラット (雌雄) に T スルホンを経口投与した急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は雌雄で 5,000 mg/kg 以上であった。(参照 21)

5. 亜急性毒性試験

(1) 3か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、雌雄各15匹/群）を用いたトルトラズリルの混餌投与（雄：0、1.1、4.2又は16.6 mg/kg 体重/日、雌：0、1.2、4.7又は17.4 mg/kg 体重/日）における3か月間亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中の投与に関連した死亡はみられなかった。

一般的な臨床症状観察及び飲水量に異常はみられなかった。

摂餌量及び体重変化では高用量群の雌雄で低値がみられた。

眼検査では異常はみられなかった。

血液学的検査では高用量群の雄及び中用量群以上の雌で軽度なRBC、Hb及びHtの低値が試験期間中一貫してみられ、高用量群の雌雄に白血球数の低値及び網状赤血球の高値がみられた。血液像では高用量群の雌に分節核球の高値及びリンパ球の低値がみられた。

雌の低用量群において、投与8週後の検査時にRBC、Hb及びHtの軽度の低値がみられたが、その他の検査項目において貧血を示唆するような毒性変化はみられず、また、より長期の30か月の試験においても同用量では影響はみられていなかったことから、これらの血液学的検査における変動が投与に関連している可能性は低いと考えた。

血液生化学的検査では、中用量群以上の雄及び高用量群の雌に総タンパク質の低値、高用量群の雄にビリルビン及び尿素の高値、高用量群の雌にコレステロールの高値がみられた。中用量群以上の雌でCl⁻濃度の低値がみられた。

尿検査では高用量群でケトン体排泄の増加がみられた。潜血便はみられなかった。

臓器重量では中用量群以上の雌及び高用量群の雄で肝臓及び腎臓の比重量⁸の高値、高用量群の雄で精巣の比重量の高値がみられた。

剖検では異常はみられなかった。

病理組織学的検査では全投与群の数例に肝細胞のグリコーゲン蓄積に関連すると考えられる変化がみられ、高用量群で程度が増加した。しかし、同様の変化は対照群の雌数例にもみられ、ほぼ同じ投与量を同系統に投与した後述の慢性毒性／発がん性試験の12か月中間計画殺では観察されなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験におけるNOAELは雄で1.1 mg/kg 体重/日、雌で1.2 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 22）

(2) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各4頭/群）を用いたトルトラズリルの経口投与（0、

⁸ 体重比重量を比重量という。

1.5、4.5 又は 13.5 mg/kg 体重/日) における 13 週間亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に 13.5 mg/kg 体重/日投与群で雄の 1 例が投与 5 週目に腸重積のため切迫と殺された。

一般的な臨床症状観察に異常はみられなかった。

体重変化、摂餌量及び飲水量は 13.5 mg/kg 体重/日投与群で低値がみられた。

眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では異常はみられなかった。

臓器重量では 13.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓の絶対重量の高値、13.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の平均値で心臓の比重量の高値がみられた。4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で前立腺の絶対・比重量の低値、13.5 mg/kg 体重/日投与群で精巣の絶対・比重量の低値がみられた。

剖検では異常はみられなかった。

病理組織学的検査では未成熟な前立腺 (0、1.5、4.5 及び 13.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1/4、1/4、3/4、3/3 例)、未成熟な精巣 (0/4、0/4、0/4、2/3 例) がみられた。未成熟期の検査では、精巣・前立腺の成熟度は個体差が大きいことが知られている。本試験での前立腺及び精巣の変化も個体差による可能性も考えられたが、本試験では体重増加抑制の観察されなかった中間投与量群にもこれらの変化がみられていることから、投与との関連性を否定できなかった。

本試験における NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 24)

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (T スルホン、イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) を用いた T スルホンの混餌投与 (0、200、1,000 又は 5,000ppm ; 雄 : 8.3、41.2 又は 209.2 mg/kg 体重/日、雌 : 8.6、43.3 又は 203.3 mg/kg 体重/日) における 13 週間亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般的な臨床症状観察及び飲水量に異常はみられなかった。

摂餌量は 5,000ppm 投与群で減少がみられた。

体重変化は 1,000ppm 以上投与群で体重増加量の低値がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、体温、脈拍数、反射、眼検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は雄で 8.3 mg/kg 体重/日、雌で 8.6 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 25)

(4) 15 週間亜急性毒性試験 (T スルホン、ラット) <参考資料>⁹

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた T スルホンの混餌投与 (雄 : 0、3.8 又は 11.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0、4.8 又は 14.7 mg/kg 体重/日) における 15 週間亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中の投与に関連した死亡はみられなかった。

一般的な臨床症状観察及び体重変化に異常はみられなかった。

摂餌量及び飲水量については、高用量群の雌で高値がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検に異常はみられなかった。

眼検査及び病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 23)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 24 か月間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

マウス (B6C3F₁ 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたトルトラズリルの混餌投与 (0、20、80 又は 180ppm ; 雄 : 0、9.9、41.4 又は 95.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0、11.9、47.2 又は 106.1 mg/kg 体重/日) における 24 か月間慢性毒性/発がん性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。なお、衛星群 (雌雄各 10 匹/群) は 12 か月投与の後、中途剖検に供した。

死亡率、一般的な臨床症状観察、摂餌量及び飲水量に異常はみられなかった。

体重変化では、中用量群以上の雄で体重増加量の低値がみられた。

血液学的検査では、中用量群以上で雌雄とも RBC 数、Ht 及び Hb の低値がみられた。

血液生化学的検査では、中用量群以上で雌雄とも TBIL の高値がみられた。

臓器重量では、投与 12 及び 24 か月後において高用量群の雌雄に肝臓絶対・比重量の高値がみられた。

剖検では異常はみられなかった。

病理組織学的検査では、高用量群の雄にリンパ腫がみられたが、背景対照の範囲内であった。

本試験における NOAEL は雄で 9.9 mg/kg 体重/日、雌で 11.9 mg/kg 体重/日と設定した。また、発がん性はみられなかった。(参照 26)

(2) 30 か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたトルトラズリルの混餌投与 (0、20、60 又は 180ppm ; 雄 : 0、1.0、3.0 又は 10.3 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1.3、4.3 又は 16.2 mg/kg 体重/日) における 30 か月間慢性毒性/発がん性試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。なお、衛星群 (雌雄各 10 匹/群) は 12 か月投与の後、中途剖検に供した。

⁹ 病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

死亡率は高用量群の雌に高値がみられた。

一般的な臨床症状観察では高用量群の雌に一般状態の悪化、膣出血、蒼白及び被毛の乱れがみられた。雄では後躯の筋力低下が進行した。

摂餌量は高用量群の雌雄で増加がみられた。飲水量に異常はみられなかった。体重変化では、中用量群以上の雌雄で体重増加量の低値がみられた。

血液学的検査では、高用量群の雄で白血球数の低値、雌で RBC 数、Hb 及び Ht の低値がみられた。

血液生化学的検査では、高用量群の雄でグルコース濃度及びトリグリセライド濃度、雌で総タンパク質及び Alb の低値がみられた。投与群の雌雄に ALP 活性の高値傾向がみられた。

尿検査では、高用量群の雌雄でケトン体の増加がみられた。

眼検査では、高用量群の雄でレンズ混濁の増加傾向がみられた。

剖検では、12 か月での中途剖検では特に異常はみられなかった。死亡時、瀕死時及び試験終了後に実施した剖検では、中用量群以上の雌で、腹腔内及び子宮腔内の結節性病変の出現、拡張及び貯留液の増加、子宮脂肪組織の増加、削瘦を示す動物が増加した。高用量群の雌の膣では 2 例に液体貯留がみられた。

臓器重量について、投与 12 か月後において、高用量群の雌雄に肝臓比重量の高値、雄に精巣比重量の高値、中用量群以上の雄に腎臓比重量の高値がみられた。投与 30 か月において、高用量群の雌雄に脳及び腎臓絶対・比重量の高値、雄に脾臓絶対・比重量の低値、雌に肝臓比重量の高値、中用量群以上の雄で精巣絶対・比重量の高値がみられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変について、投与 12 か月後では、高用量群の雄に脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着減少がみられた。中用量群以上の雌で小黄体の増加がみられた。投与 30 か月後では、中用量群以上の雄に肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、胃の腺管拡張、精巣に間細胞の限局性過形成がみられた。高用量群の雄に副腎皮質過形成の減少、網膜変性の増加がみられた。高用量群の雌に黄体数の増加、乳腺、下垂体及び副腎に過形成の減少、乳腺の乳汁分泌の低下（高用量群 3 例）がみられた。中用量群以上の雌に大腿、胸骨及び脊髄の骨髄過形成の増加がみられた。

腫瘍性病変について、投与 12 か月後では異常はみられなかった。投与 30 か月後では、高用量群の雌で子宮腺腫及び腺癌の増加並びに未分化癌の増加傾向がみられた。良性、悪性を合わせた子宮内膜の総腫瘍発生数は高用量群で有意に高かった。これら腫瘍の発生は対照群、投与群とも投与 631 日以降に増加する傾向がみられ、特に高用量群の雌で投与 631～720 日に多くみられた。また、雌で下垂体腺腫、乳腺腫瘍、雄で副腎褐色細胞腫、甲状腺の C-細胞腺腫の減少がみられた。

本試験における NOAEL は雄で 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 1.3 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 27)

(3) 内分泌系への影響を検討した特殊試験（ラット）

ラット 30 か月間慢性毒性／発がん性試験の高用量群の雌に下垂体、乳腺、副腎及び甲状腺で自然腫瘍発生率の低下、乳腺で分泌活性の低下、子宮内膜の上皮系腫瘍頻度の増加がみられたことから、内分泌系への影響を検討するために複数の試験が実施された。

高齢ラット（Wistar系、15 か月齢、雌）を用いた 49 週間混餌投与試験では 180ppm (16.9 mg/kg 体重/日) 群で血漿中プロゲステロン濃度、エストロゲン濃度及びプロラクチン濃度の低下等がみられ、特にエストロゲン濃度に比較し、プロゲステロン濃度の低下が明らかであった。また 180ppm 群では卵巣重量の増加もみられた（参照 28）。妊娠ラット（Wistar系）を用いた約 4 週間の混餌投与試験（妊娠 20 日に解剖）では、180ppm 群でプロラクチン濃度の低下がみられた（参照 29）。しかし、ラット（Wistar系、14 週齢、雌）を用いた 12 週間混餌投与試験ではプロラクチンの変化はみられず、180ppm (10.9mg/kg 体重/日) 群以上で LH 及びエストロゲン濃度の低下がみられた（参照 30）。

これらの LH、エストロゲン、プロゲステロン及びプロラクチンの低下並びにラットを用いた 30 か月間慢性毒性／発がん性試験でみられた乳腺等の変化は、本剤による下垂体及び卵巣ホルモンの変調を示している。特に高齢ラット（Wistar系、15 か月齢、雌）を用いた 49 週間混餌投与試験におけるエストロゲン及びプロゲステロンの低下、特にプロゲステロンの低下は、エストラジオール／プロゲステロン比のシフトをもたらし、エストロゲンが優位となるため、エストロゲン標的臓器である子宮内膜の上皮系腫瘍発生増加をもたらす可能性がある。一方、トルトラズリルの経口投与はラット子宮の DNA に付加体形成を起こさない（参照 31）。これらのことを考慮すると、明らかな作用機序は不明であるものの、トルトラズリルの子宮内膜発がん作用としてホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆された。また、げっ歯類にみられるプロラクチンの卵巣への影響はヒトではみられないことが知られている（参照 30）。

さらに、*in vitro* でヒトのエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体にトルトラズリル及び T スルホンは作用しないことが報告されている（参照 32）。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

ラット（CD系）を用いた混餌投与（0、4、15 又は 60ppm）による 2 世代繁殖試験が実施された。交配は F₀ 及び F₁ 世代で各 2 回行い、それぞれ F_{1a}、F_{1b} 児及び F_{2a}、F_{2b} 児を得た。被験物質の投与は、F₀ 世代の親動物（雌雄各 30 匹/群）には、交配開始 14 日前から 2 回目の交配終了後又は F_{1b} 児離乳後まで行い、F_{1b} 世代の親動物（雌雄各 25 匹/群）には、離乳時から 2 回目の交配終了後又は F_{2b} 児の最終剖検時（哺育 4 日）まで投与した。

一般的な臨床症状観察、体重変化及び摂餌量に特に被験物質の投与に伴う異常はみられなかった。剖検についても特に被験物質の投与に伴う異常はみ

られなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査は実施されていない。

繁殖に関する影響のパラメータ(発情周期、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、産児数)には、F₀、F₁ともに投与の影響はみられなかった。

60ppm 投与群で F_{1a} 及び F_{2b} 児の哺育 4 日までの生存率に有意な低下がみられた。15ppm 以下の投与群ではこれらの異常はみられなかった。分娩 4 日後以降の生存児はその後正常に発育した。

本試験における生殖発生毒性に対する NOAEL は 15ppm (1.25 mg/kg 体重/日) と設定した。(参照 33)

(2) 催奇形性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 25 匹/群) を用いたトルトラズリルの経口投与 (0、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日及び 0 又は 1 mg/kg 体重/日) による試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日までの間行い、20 日に帝王切開した。

投与に関連した死亡はみられなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察に投与の影響はみられなかった。

3 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加量の低値がみられた。

妊娠率、着床数、吸収胚数及び胎児の性比に投与の影響はみられなかった。

30 mg/kg 体重/日投与群に胎児体重の低値並びに骨格変異胎児数及び矮小胎児数の増加がみられたが、これらは母体毒性の影響による可能性が考えられた。

これらの試験における NOAEL は母動物に対して 1 mg/kg 体重/日、胎児に対して 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。(参照 34,35)

ラット (SD 系、雌 25~28 匹/群) を用いたトルトラズリルの経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日までの間行い、20 日に帝王切開及び剖検を行った。

投与に関連した死亡はみられなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察では、30 mg/kg 体重/日投与群に自発運動抑制、衰弱及び退色便がみられた。

10mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重の低値がみられ、30 mg/kg 体重/日投与群では摂餌量の低下もみられた。

剖検及び臓器重量では、30 mg/kg 体重/日投与群に副腎の肥大、喉頭に多発性の黒色帯がみられ、純体重増加量¹⁰に低値がみられた。

受精率、交尾率、妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、同腹児数、性比及

¹⁰ [妊娠 20 日の体重 - (胎児も含めた) 子宮] - 妊娠 0 日の体重

び胎児体重に投与の影響はみられなかった。胎盤重量の減少が 30 mg/kg 体重/日投与群でみられた。

30 mg/kg 体重/日投与群の胎児に骨格変異の増加がみられたが、外表、内臓及び骨格奇形の頻度に投与の影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は母動物に対して 3 mg/kg 体重/日、胎児に対して 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。(参照 36)

ラット (Wistar 系、雌 25 匹/群) を用いた T スルホンの経口投与 (0、10、30 又は 90 mg/kg 体重/日及び 0 又は 300 mg/kg 体重/日) による試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日までの間行い、21 日に帝王切開した。

投与に関連した死亡はみられなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察に投与の影響はみられなかった。

300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量及び体重の低値がみられた。

着床数、同腹児数、吸収胚数、性比及び胎児体重に投与の影響はみられなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の胎児に骨化不全の増加がみられたが、母体毒性の影響による可能性が考えられた。

本試験における NOAEL は母動物及び胎児に対して 90 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。(参照 37)

(3) 催奇形性試験 (ウサギ)

ウサギ (雌 15 匹/群) を用いたトルトラズリルの経口投与 (0、1、3 又は 10 mg/kg 体重/日) による試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日までの間行い、29 日に帝王切開及び剖検を行った。

10 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の死亡が 2 例みられ、残りの母動物も帝王切開までに全て流産した。

3 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流産、体重増加量の低値がみられ、吸収胚数が増加した。

胎児体重、平均胎盤重量、骨格変異胎児数及び奇形胎児数に投与の影響はみられなかった。(参照 38)

ウサギ (雌 16 匹/群) を用いたトルトラズリルの経口投与 (0、0.5、0.75、1 又は 2 mg/kg 体重/日) による試験においてみられた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日までの間行い、29 日に帝王切開及び剖検を行った。

投与に関連した死亡はみられなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量、体重、排泄物、胎盤重量、胎児数、吸収胚数、性比、胎児体重及び奇形発生率に投与の影響はみられなかった。

これらの試験における NOAEL は母動物及び胎児に対して 2 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。(参照 39)

8. 一般薬理試験

(1) トルトラズリル

① 中枢神経系への作用

ヘキソバルビタール睡眠(マウス)、中枢性協調能(マウス; 平行棒法)、鎮痛作用(マウス; 熱板法)、抗痙攣作用(マウス; 電気刺激、ペントテトラゾール痙攣)、懸垂能(マウス; 水平棒)、カタレプシー(マウス、ラット)、探索行動(マウス; Hoffmeister らの方法)、自発運動(マウス)及び反射(ラット; 舌下顎反射、神経伝達阻害)において、100 mg/kg までの経口投与で影響はみられなかった。(参照 53)

② 平滑筋に対する作用

摘出気管(モルモット; 自発収縮)においては、 10^{-7} g/mL までの濃度で摘出気管の固有緊張(トーン)並びにヒスタミン及びロイコトリエン D₄ による収縮に影響を及ぼさなかったが、 10^{-5} g/mL では、ヒスタミン及びロイコトリエン D₄ による収縮を低下させた。(参照 54)

③ 呼吸循環器系への作用

100 mg/kg までの経口投与における、血圧、心拍数、心拍出量(CO)、1回拍出量(SV)、末梢抵抗(TPR)、拡張終期圧、左心室内圧及び動脈血 CO₂/O₂ 圧(いずれも麻酔イヌ)を観察したが、一過性の血圧上昇、CO 及び SV の低下傾向、TPR の上昇傾向等の弱い昇圧効果が 100 mg/kg でみられた(30 mg/kg 以下では影響なし)。(参照 55)

④ 消化器官系に対する作用

腸管輸送能(ラット; 炭末移動)及び胃忍容性(ラット; 損傷測定)においては、8 mg/kg までの濃度の経口投与で影響を及ぼさなかった。胃酸基礎分泌(ラット; 胃管流液の測定)においては、8 mg/kg までの用量の十二指腸内投与で影響を及ぼさなかった。(参照 56)

⑤ 血液系への作用

血液系への作用は、トロンボエラストグラフ、Ht、Hb、血小板凝集、血小板数、血液沈降速度、フィブリノーゲン、トロンビン時間及びトロンボプラスチン時間(いずれもラット)について実施されたが、100 mg/kg までの経口投与では影響はみられなかった。(参照 57)

⑥ その他

尿排泄への作用(ラット; 尿量、Na⁺、K⁺測定)においては、100 mg/kg の

経口投与で Na^+ の排泄が増加した。30 mg/kg までの濃度では影響はみられなかった。(参照 58)

血糖値及び血清トリグリセライド値(ラット)においては、摂食、絶食ラットともに 100 mg/kg までの経口投与で影響はみられなかった。耐糖能(絶食ラット；グルコース経口負荷試験)においては、100 mg/kg までの経口投与では影響はみられなかった。(参照 59)

抗アレルギー(ラット末梢肥満細胞；抗原誘導ヒスタミン放出阻害)及び仮性アレルギー作用(ラット末梢肥満細胞；ヒスタミン放出)においては、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの濃度では影響はみられなかった。(参照 60)

(2) T スルホン

① 一般症状及び行動

Irwin の多次元観察法(マウス)において、100 mg/kg 体重までの経口投与では一般症状及び行動に影響はみられなかった。(参照 61)

オープンフィールドテスト(ラット)において、100 mg/kg 体重の経口投与で立ち上がりの頻度が一過的に増加した。(参照 62)

② 中枢神経系への作用

ヘキソバルビタール睡眠(マウス)、抗痙攣作用(マウス；ペントテトラゾール痙攣)、鎮痛作用(マウス；tail clip、熱板法)及びカタレプシー(ラット)において、100 mg/kg までの経口投与で影響はみられなかった。中枢性協調能(マウス；平行棒法)においては、100 mg/kg 体重の経口投与でバランス保持時間の一時的な短縮がみられ、体温測定(ラット)においては、一時的な軽度の低下がみられた。(参照 62)

③ 平滑筋に対する作用

摘出回腸(モルモット；アセチルコリン誘導れん縮)について実施された。 $1 \times 10^{-5} \sim 10^{-8} \text{ mol/L}$ の濃度では影響はみられなかった。(参照 63)

④ 呼吸循環器系への作用

自発呼吸、気道抵抗及び動肺コンプライアンス(いずれも麻酔モルモット)に 100 mg/kg 体重までの静脈投与で影響はみられなかった。ヒスタミンで誘発した気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対しても影響はみられなかった。(参照 62)

100 mg/kg までの経口投与における、血圧、心拍数、心拍出量(CO)、1回拍出量(SV)、末梢抵抗(TPR)、拡張終期圧、左心室内圧及び動脈血 CO_2/O_2 圧(いずれも麻酔イヌ)を観察したが、30 mg/kg 体重で一過性のTPRの低下がみられた。これに対応して心拍数、CO及びSVの一過性の増加がみられている。(参照 64)

⑤ 消化器官系に対する作用

腸管輸送能（ラット；炭末移動）においては、100 mg/kg までの濃度の経口投与で影響はみられなかった。胃忍容性（ラット；損傷測定、インドメタシン誘導潰瘍モデル）においては、30 mg/kg 以上の濃度の経口投与で病変がみられた。胃酸基礎分泌（ラット；胃管流液の測定）においては、100 mg/kg までの用量の十二指腸内投与で影響はみられなかった。（参照 63,65）

⑥ 血液系への作用

血液系への作用は、トロンボエラストグラフ、Ht、Hb、血小板凝集、血小板数、血液沈降速度、フィブリノーゲン、トロンビン時間及びトロンボプラスチン時間(いずれもラット)について実施された。100 mg/kg 体重の経口投与で弱い血小板凝集の抑制がみられた（30 mg/kg 体重では影響なし）。他はいずれも影響はみられなかった。（参照 66）

⑦ その他

神経筋収縮(麻酔ラット；電気収縮)においては、100 mg/kg の経口投与で神経を介した間接直接刺激による収縮に影響はみられなかった。（参照 61）

尿排泄への作用（ラット；尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定）においては 100 mg/kg までの濃度では影響はみられなかった。（参照 58）

血糖値及び血清トリグリセライド値（ラット）においては、摂食ラットでは 100 mg/kg までの経口投与で影響はみられなかった。絶食ラットでは 100 mg/kg の投与で一過的なトリグリセライド値の低下がみられた（30 mg/kg 以下では影響なし）。耐糖能（絶食ラット；グルコース経口負荷試験）においては、10 mg/kg 以上の経口投与で血糖値の上昇がみられた。（参照 67）

ラット（HsdCpb:WU、約 6 週齢、雄 8 匹/群）に T スルホンを単回経口投与（0、3、10、30 又は 100 mL/kg 体重）し、尿量及び尿中電解質排泄に対する影響の有無が検討された。

投与群では対照群と比較して、尿量及び尿中電解質排泄（Na⁺、Cl⁻、K⁺）に対する有意な影響はみられなかった。（参照 68）

9. その他

（1）皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性

ウサギ（HC:NZW 白色）を用いて、皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性が検討された。皮膚については、除毛部に 500 mg のトルトラズリルをペースト状にして 4 時間閉塞貼付し、被験物質除去 1、24、48 及び 72 時間後並びに 7 及び 14 日後の皮膚の紅斑、鱗屑及び浮腫を、眼については 30 mg を含

む溶液を結膜のうに適用し、24 時間後に洗眼して、その後 1、24、48 及び 72 時間後並びに 7、14 及び 21 日後の状態が観察された。本試験系において皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性はみられなかった。(参照 69)

(2) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットに 0.2%のトルトラズリル 0.1 mL を皮内投与し、1 週後さらに除毛したその周辺部の皮膚に 25%溶液 0.5 mL を適用したプラスターを 48 時間閉塞添付し感作を行い、その 2 週間後に 25%溶液 0.5 mL を適用したプラスターを用いて誘発が実施された。本試験条件下で感作性はみられなかった。(参照 70)

モルモット (Crl:HA 系 SPF、20 匹/投与群及び 10 匹/対照群) に 5%のトルトラズリル製剤 0.1 mL/部位を頸背部より脊椎の両側部位にかけて 3 箇所 (それぞれ 1 列) に皮内投与した。1 週後さらに除毛した皮内感作部位周辺に 50%のトルトラズリル製剤 0.5 mL を低刺激性パッチで 48 時間閉塞貼付して局所感作し、皮内感作の 3 週後に 25%のトルトラズリル製剤 0.5 mL を低刺激性パッチで右側腹部に 24 時間閉塞貼付し局所感作誘発が実施された。

その結果、25%被験薬剤投与液での誘発において、被験動物の皮膚に何ら影響はみられず、皮膚感作性は示さないと考えられた。(参照 71)

Ⅲ. 食品健康影響評価

寄生虫駆除剤である「トルトラズリル」について、食品健康影響評価を実施した。今回、グレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルを有効成分とする製剤（バイコックス アイアン注射液）の製造販売承認に伴い、ラットを用いた薬物動態試験及び豚を用いた代謝／残留試験の成績が新たに提出された。

亜急性毒性試験については、トルトラズリルによるラット及びイヌを用いた 3 か月間及び 13 週間の試験が実施されており、最も低い NOAEL は 3 か月間亜急性毒性試験で得られた雄ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。また、T スルホンについてもイヌを用いた 13 週間の試験が実施されており、トルトラズリルよりも高い NOAEL が得られた。

生殖発生毒性については、トルトラズリルについて、ラットの 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギの催奇形性試験が実施されており、親動物の生殖能に影響はみられず、催奇形性もみられなかった。これらの試験で得られた最も低い NOAEL はラット催奇形性試験の母動物に対する 1 mg/kg 体重/日であった。また、T スルホンについてもラットの催奇形性試験が実施されており、催奇形性はみられなかった。

遺伝毒性試験については、トルトラズリルについて、*in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の小核試験及び ³²P ポストラベル試験（ラット子宮 DNA）、T スルホンについて *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* の小核試験が実施されている。これらのいずれもが陰性であり、トルトラズリル及び T スルホンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

発がん性試験については、慢性毒性との併合試験であるマウスの 24 か月間及びラットの 30 か月間の 2 試験が実施されている。マウスの試験では発がん性はみられなかったが、ラットの試験においては、16.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で子宮腺腫及び腺癌の増加並びに未分化癌の増加傾向がみられ、良性、悪性を合わせた子宮内膜の総腫瘍発生数が有意に増加した。この子宮内膜の腫瘍頻度の増加のメカニズムを検討するため、内分泌系への影響に関する複数の試験が実施されている。その結果、トルトラズリルの投与は、雌ラットのエストラジオール／プロゲステロン比をエストロゲン優位にシフトさせ、エストロゲン標的臓器である子宮内膜の腫瘍発生増加をもたらす可能性があることが示された。また、ラットの 30 か月間慢性毒性／発がん性試験では、下垂体、副腎及び乳腺に投与に関連した影響がみられ、ホルモン測定結果からも本剤による内分泌・ホルモン依存性臓器への影響が強く示唆されている。一方、トルトラズリルの経口投与は、ラット子宮の DNA に付加体形成を起こさないことが報告されている。これらを考慮すると、明らかな作用機序は不明であるものの、トルトラズリルの子宮内膜発がんに関与している可能性が示唆された。また、最も低い NOAEL はラットを用いた 30 か月間慢

性毒性／発がん性試験における雄の 1.0 mg/kg 体重/日であった。

これらのことから、トルトラズリルについては遺伝毒性、発がん性を示さず、ADI が設定できると判断した。

毒性学的影響について最も低い NOAEL は、ラットの 30 か月間慢性毒性／発がん性試験及びラットの催奇形性試験における 1 mg/kg 体重/日であった。

この知見から ADI を設定するに当たっては、安全係数としては種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上より、トルトラズリルの食品健康影響評価については、評価結果に変更はなく、ADI として次の値を採用することが適当と考えた。

ADI 0.01 mg/kg 体重/日

表 6 食品安全委員会専門調査会における各試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
			食品安全委員会
マウス	24 か月間慢性毒性 ／発がん性併合 6. (1)	0、20、80、180ppm (混餌投与)	雄：9.9 雌：11.9
ラット	3 か月間亜急性 5. (1)	雄：0、1.1、4.2、16.6、 雌：0、1.2、4.7、17.4 (混餌投与)	雄：1.1 雌：1.2
	30 か月間慢性毒性 ／発がん性併合 6. (2)	0、20、60、180ppm (混餌投与)	雄：1.0 雌：1.3
	2 世代繁殖 7. (1)	0、4、15、60ppm (混餌投与)	1.25
	催奇形性 7. (2) ①	0、3、10、30 及び 0、1	母：1 胎児：10
	催奇形性 7. (2) ②	0、1、3、10、30	母：3 胎児：10
	催奇形性 7. (2) ③	0、10、30、90 及び 0、300 ※T スルホン	母：90 胎児：90
イヌ	13 週間亜急性 5. (2)	0、1.5、4.5、13.5	1.5
	13 週間亜急性 5. (3)	0、200、1,000、5,000ppm (混餌投与) ※T スルホン	雄：8.3 雌：8.6
ウサギ	催奇形性 7. (3) ②	0、0.5、0.75、1、2	母：2 胎児：2
毒性学的 ADI			0.01 mg/kg 体重/日 NOAEL：1.0 SF：100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラットの 30 か月間慢性毒性 ／発がん性併合試験及び ラットの催奇形性試験
ADI			0.01 mg/kg 体重/日

<別紙：検査値等の略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
Alb	Albumen：アルブミン
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリフォスファターゼ
AUC	area under the blood concentration-time curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-144h}	0 から 144 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CHO	Chinese Hamster Ovary cells：チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
C _{max}	maximum drug concentration：最高血(漿)中濃度
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量(血色素量)
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
LH	Luteinizing hormone：黄体形成ホルモン
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
RBC	red blood cell：赤血球
T _{1/2}	half-life period：消失相半減期
TBIL	total bilirubin：総ビリルビン
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血(漿)中濃度到達時間
TRR	total radioactive residue：総残留放射能

<参照>

1. バイエルメディカル (株), [Triazine-2-¹⁴C]Toltrazuril: General study of the metabolism in the rat, 社内資料
2. バイエルメディカル (株), [¹⁴C]BAY Vi 9142: Pharmacokinetics (distribution, elimination and residues) in male broiler chickens after four oral doses of 4 mg/kg (two times a day). Pilot study, 社内資料
3. バイエルメディカル (株), Pharmacokinetics of toltrazuril (Baycox 2, 5% solution buvable) in turkeys, 社内資料
4. バイエルメディカル (株), (¹⁴C)-Toltrazuril: Depletion and metabolism study in neonatal pigs, 社内資料
5. バイエルメディカル (株), Kinetic studies of Baycox vet. (50 mg/ml toltrazuril) after oral and intravenous administration in piglets, 社内資料
6. バイエルメディカル (株), [Triazine-2-¹⁴C]Toltrazuril: Absorption, distribution, excretion and metabolism in piglets, 社内資料
7. バイエルメディカル (株), Study of the kinetics of toltrazuril (50 mg/ml toltrazuril) after oral and intravenous administration to piglets, 社内資料
8. バイエルメディカル (株), [¹⁴C]Toltrazuril: Tissue depletion and metabolism in calves, 社内資料
9. バイエルメディカル (株), Study on the kinetics of toltrazuril (50 mg/ml toltrazuril) after oral administration to calves, 社内資料
10. バイエルメディカル (株), Residue analysis on Baycox 2.5% solution (toltrazuril) in broilers (study no. V99-003), 社内資料
11. バイエルメディカル (株), Residue analysis of 7 mg/kg Baycox[®]2.5% w/v solution (toltrazuril) in skin, fat, muscle, liver and kidney of turkeys (study no. V02-005), 社内資料
12. バイエルメディカル (株), Baycox[®] (toltrazuril) residue study with unweaned piglets under field conditions from a farrowing farm over a period of 3 months, 社内資料
13. バイエルメディカル (株), PNR140/1348 の子豚における残留試験 (I) (試験番号 04-120-1), 社内資料
14. バイエルメディカル (株), PNR140/1348 の子豚における残留試験 (II) (試験番号 04-120-2), 社内資料
15. バイエルメディカル (株), Residue analysis of 15 mg/kg Baycox[®] 5% oral suspension (toltrazuril) in muscle, fat, liver and kidney of dairy calves (study no. V03-006), 社内資料
16. バイエルメディカル (株), PNR140/1348 の子牛における残留試験 (I) (試験番号 04-119-1), 社内資料
17. バイエルメディカル (株), PNR140/1348 の子牛における残留試験 (II)

- (試験番号 04-119-2), 社内資料
18. バイエルメディカル (株), Baycox[®] 5% oral suspension (toltrazuril): residue analysis in lambs after single oral administration of 20 mg/kg toltrazuril 5% (study no. V05-005), 社内資料
 19. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL, SUMMARY REPORT(1), 1998
 20. バイエルメディカル (株), PNR188 のラットにおける急性経口毒性試験 (試験番号: 0435), 社内資料
 21. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Study of acute oral toxicity in rats (study no. T 0037244), 社内資料
 22. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Subchronic toxicological studies on rats (three-month feeding test), 社内資料
 23. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Subchronic toxicity studies in rats (feeding study over 15 weeks), 社内資料
 24. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Subchronic toxicity study on dogs after oral administration (13 week capsule study), 社内資料
 25. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Subchronic toxicity study in dogs – oral administration – (13 week feeding study) (study no. T8021735), 社内資料
 26. バイエルメディカル (株), Bay I 9142: Oncogenicity study in B6C3F1 mice (administration in feed over 24 months) (study no. T7021798), 社内資料
 27. バイエルメディカル (株), Bay I 9142: Study of chronic toxicity and carcinogenicity in Wistar rats (administration in feed over 30 months) (study no. T1018930), 社内資料
 28. バイエルメディカル (株), Bay i 9142: Study to determine any influence on the female hormone system in old Wistar rats (administration in the feed for 49 weeks) (study no. T6033037), 社内資料
 29. バイエルメディカル (株), Bay I 9142: Pilot study to determine any influence on the hormonal system in pregnant Wistar rats (administration via the feed for up to 28 days) (study no. T2033088), 社内資料
 30. バイエルメディカル (株), Bay i 9142: Investigations on hormonal effects of Bay i 9142 in female Wistar rats (administration in the diet for 12 weeks) (study no. T2058207), 社内資料
 31. バイエルメディカル (株), ³²P postlabeling assay for detection of adduct formation by toltrazuril in rat uterus, 社内資料
 32. バイエルメディカル (株), Effects of toltrazuril and ponazuril on the human estrogen and androgen receptor in vitro (study no. T9063479/ T2063490/ T4063500), 社内資料

33. バイエルメディカル (株), A two-generation reproduction study in rats with Bay Vi 9142, 社内資料
34. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Studies for embryotoxic effects after oral administration, 社内資料
35. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Study of the embryotoxic effects in rats following oral administration (supplement to study no. T5016710), 社内資料
36. バイエルメディカル (株), A developmental toxicity study with Bay Vi 9142 in the Sprague-Dawley rat (study no. 94-612-CG), 社内資料
37. バイエルメディカル (株), Embryotoxicity (including teratogenicity) study with Bay Vi 9143 in the rat. Report part I, 社内資料
38. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Studies for embryotoxic effects in rabbits after oral administration, 社内資料
39. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Developmental toxicity study in rabbits after oral administration (study no. T6058030), 社内資料
40. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for the investigation of point mutagenic effects, 社内資料
41. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action (study no. T1024249), 社内資料
42. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024249), 社内資料
43. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T5351.332), 社内資料
44. バイエルメディカル (株), Bay VI 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T8203.332020), 社内資料
45. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: In an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells, 社内資料
46. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay (study no. T4008736), 社内資料
47. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenicaction (study no. T 1024276), 社内資料
48. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024276), 社内資料
49. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the CHO-HGPRT assay in vitro (study no. T 3039768), 社内資料
50. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay, 社内資料
51. バイエルメディカル (株), Toltrazuril: Micronucleus test in mice (study

- no. 5008 MAS), 社内資料
52. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects (study no. T 9025525), 社内資料
 53. バイエルメディカル (株), CNS safety pharmacology study with Bay Vi 9142 on oral administration, 社内資料
 54. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: General/safety respiratory pharmacology: Evaluation of bronchoactivity in the guinea-pig isolated trachea, 社内資料
 55. バイエルメディカル (株), Bay VI 9142: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 5010806), 社内資料
 56. バイエルメディカル (株), Safety pharmacology on Bay VI 9142 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and basal gastric acid secretion in rats, 社内資料
 57. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Blood-pharmacological investigations (study no. P 3010796), 社内資料
 58. バイエルメディカル (株), Test for diuretic activity in rats (study no. P 2010795), 社内資料
 59. バイエルメディカル (株), Effect of orally administered Bay Vi 9142 on the blood glucose and serum triglyceride concentrations in fed rats and fasted rats and on the glucose tolerance of fasted rats, 社内資料
 60. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: General respiratory pharmacology: anti-allergic and pseudo-allergic activity, 社内資料
 61. バイエルメディカル (株), Bay VI 9143: CNS safety pharmacology after a single oral administration, 社内資料
 62. バイエルメディカル (株), Bay vi 9143: Effects of oral administration on bronchoactivity in the anaesthetised spontaneously-breathing guinea-pig, 社内資料
 63. バイエルメディカル (株), General pharmacology of Bay Vi 9143 in the gastrointestinal tract: its effects on acetylcholine induced ileal spasms, on the stimulated gastric acid secretion and on indomethacin-induced ulcers, 社内資料
 64. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 701 1294), 社内資料
 65. バイエルメディカル (株), Safety pharmacology of Bay Vi 9143 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and on basal gastric acid secretion in rats, 社内資料
 66. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Blood-pharmacological investigations (study no. P 5011292), 社内資料

67. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Influence on the blood glucose and serum triglyceride concentrations of fasted or fed rats and on the oral glucose tolerance of fasted rats after oral administration (study no. P 1011298), 社内資料
68. バイエル薬品 (株), Toltrazuril-Sulfone Effect of a single oral administration on diuresis in rats (Study T 6065140), 社内資料
69. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Investigations into the irritancy/corrosivity potential for skin and eye (rabbit) (study no. T5027141), 社内資料
70. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Investigations for skin-sensitizing effects in guinea-pigs (study no. T 4024981), 社内資料
71. バイエル薬品 (株), STUDY FOR THE SKIN SENSITIZATION EFFECT IN GUINEA PIGS (Guinea Pig Maximization Test according to Magnusson and Kligman)(Report No. PH-33498), 社内資料
72. バイエル薬品 (株) 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 1 (非公表)
73. バイエル薬品 (株)：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 概要書 (非公表)
74. バイエル薬品 (株) 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12 (非公表)
75. バイエル薬品 (株) 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15 (非公表)