

府 食 第 5 2 3 号
令和 7 年 7 月 23 日

農林水産大臣
小泉 進次郎 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 7 年 1 月 8 日付け 6 消安第 5647 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた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（フォーセリス注射液）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

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
(フォーセリス注射液)

令和7年(2025年)7月

食品安全委員会

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	5
1. 人に対する安全性	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤等	12
2. 残留試験	13
(1) 残留試験 (豚①)	13
(2) 残留試験 (豚②)	14
3. 対象家畜に対する安全性	15
(1) 安全性試験	15
(2) 臨床試験	16
III. 食品健康影響評価	19
〈別紙1 グレプトフェロン(水酸化鉄(Ⅲ)とデキストラングルコヘプトン酸 の高分子複合体)の概要〉	20
〈別紙2：検査値等略称〉	21
〈参照〉	22
 〈別添〉動物用医薬品評価書トルトラズリル(第4版)	

〈審議の経緯〉

- 2025年 1月 8日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5647号）、関係資料の接受
- 2025年 1月 14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
- 2025年 5月 27日 第984回食品安全委員会（報告）
- 2025年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年 7月 16日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2025年 7月 22日 第992回食品安全委員会
（7月23日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024年7月1日から）

山本 茂貴 （委員長）
浅野 哲 （委員長代理 第一順位）
祖父江 友孝 （委員長代理 第二順位）
頭金 正博 （委員長代理 第三順位）
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

石塚 真由美（座長*）	大山 和俊	平塚 真弘
小川 久美子（座長代理*）	熊本 隆之	内木 綾
石川 さと子	桑村 充	中西 剛
伊吹 裕子	齋藤 文代	山本 昌美
笛吹 達史	島田 美樹	*：2024年6月3日から

要 約

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（フォーセリス注射液）について、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。

本製剤は、グレプトフェロン及びトルトラズリルを主剤とする注射剤である。

グレプトフェロンは水酸化鉄（Ⅲ）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、鉄として評価することが適切と考えた。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、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

トルトラズリルは、食品安全委員会において ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤又は鉄単剤を用いた場合における主剤の薬物動態及びラットの急性毒性について比較検討した。薬物動態について、トルトラズリルは鉄の吸収・分布に影響しないことが示唆された。また、ラットの皮下投与による急性毒性試験の結果、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドを分析対象とし、子豚に本製剤を単回筋肉内投与した残留試験の結果、トルトラズリルは皮膚で、トルトラズリルスルホンは肝臓で最も高濃度検出された。トルトラズリルは投与 35 日後以降、トルトラズリルスルホンは投与 84 日後以降、全ての部位（筋肉、肝臓、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉）で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、全ての測定試料において検出されなかった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による豚に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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（別紙1）及びトルトラズリルである。本製剤 1 mL 中に鉄（グレプトフェロン 20%鉄として）133.4 mg 及びトルトラズリル 30.0 mg が含まれている。（参照1）

2. 効能・効果

子豚の *Cystoisospora suis* によるコクシジウム症の発症防止及びオーシスト排泄の減少並びに鉄欠乏性貧血の予防である。（参照1）

3. 用法・用量

1～4 日齢（生後 24 時間～96 時間）の子豚 1 頭当たり製剤として 1.5 mL（トルトラズリル：45 mg、鉄：200 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、保存剤、界面活性剤、消泡剤、懸濁化剤及び溶剤が使用されている。（参照1）

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、グレプトフェロンとトルトラズリルの配合注射剤であり、2022 年 4 月現在、海外では EU の他、29 か国で承認されている。日本では同種同効薬である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）について 2020 年に食品健康影響評価が行われ、2021 年に承認されている。

グレプトフェロンは、水酸化鉄（Ⅲ）とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体で、デキストラン鉄（鉄とデキストランの錯体）の一種であり、遊離鉄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、子豚の鉄欠乏性貧血の予防を目的としてデキストラン鉄の経口剤又は注射剤が使用されている。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、トリアジン化合物の 1 種で子豚のコクシジウム症の発症予防を効能・効果とする抗原虫薬であり、動物用医薬品として使用されている。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 年に承認され、2016 年に再審査期間が終了している。

今般、セバ・ジャパン株式会社より、本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の承認に係る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等を基に、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（フォーセリス注射液）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2に示した。

1. 人に対する安全性

(1) 主剤

① グレプトフェロン

日本では、2020年に食品安全委員会において、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）の評価の際、鉄として評価することが適切とされ、その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恐れのないことが明らかであるものであると評価された。（参照3）

その後、2024年にEFSAが評価を行い、安全な総摂取量を5~40 mg/日と設定したが、耐用上限摂取量はデータ不足のため設定できなかったとした。なお、安全な総摂取量を上回る摂取量は必ずしも有害影響のリスクがあることを意味しないとしている。（参照4）

本製剤は1~4日齢の子豚に単回筋肉内投与されるもので、1頭あたりの鉄投与量は既評価の製剤と概ね同等である。また、本製剤の投与後生体内で複合体から遊離した鉄¹は、後述の薬物動態試験の結果、投与約0.5日後にC_{max}に達しその後速やかに低下したこと、注射部位や主な鉄の貯蔵臓器である肝臓及び脾臓中の鉄濃度は、投与翌日に最高となり、21日後には投与翌日の約1/9~1/3に低下したこと、大部分は赤血球造血に利用されると考えられることから、人が食品を通じて摂取する本製剤由来の鉄は僅かと考えられる。

以上のことから、食品安全委員会は、グレプトフェロンが動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

② トルトラズリル

日本では、2007年に食品安全委員会においてADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定され、以降の食品健康影響評価においてもADIの変更はない。（別添）（参照5、6、7）

③ 薬物動態試験

a. トルトラズリル及び鉄の配合剤の薬物動態試験

豚（品種不明、2又は3日齢、体重：1.186~2.404 kg、雌雄計10~12頭/群）に、有効成分の含有量が異なる2種のトルトラズリル及び鉄の配合剤（投与量：トルトラズリル22 mg/kg 体重及び鉄138 mg/kg 体重又はトルトラズリル37 mg/kg 体重及び鉄124 mg/kg 体重）を頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。対照群には、バ

¹ 生体由来の鉄を含めて測定

イコックス®5%（トルトラズリルとして 21 mg/kg 体重）を強制経口投与すると共に、グレプトシル®（鉄として 118 mg/kg 体重）を単回筋肉内投与した。投与 4、10、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、816、984 及び 1,200 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度を HPLC-UV で、血清鉄濃度を自動生化学分析装置で測定した。

結果を表 1 に示した。

筋肉内投与におけるトルトラズリルの吸収は、経口投与と比較して緩徐であるが、AUC_{0-t}は、33%程度増加し、トルトラズリルスルホンは筋肉内投与と経口投与で類似の血中動態を示した。血漿鉄の C_{max} 及び AUC_{0-t}はトルトラズリルの投与経路に関わらず概ね同等であった。（参照 2、8）

表 1 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内又は経口投与後のトルトラズリル、トルトラズリルスルホン及び鉄の薬物動態パラメータ^a

測定対象	群	トルトラズリル・鉄配合注射液		対照
	供試頭数	10 (雄 8、雌 2)	12 (雄 8、雌 4)	11 (雄 7、雌 4)
	投与量	トルトラズリル 22 mg/kg 体重	37 mg/kg 体重	21 mg/kg 体重 ^b
	鉄	138 mg/kg 体重	124 mg/kg 体重	118 mg/kg 体重
トルトラズリル	C _{max} (mg/L)	6.239 ± 1.185	9.384 ± 1.697	7.829 ± 1.900
	T _{max} (h) ^c	120	132	24
	T _{1/2} (h)	101 ± 46	82 ± 34	92 ± 28
	AUC _{0-t} (h・mg/L)	1254.930 ± 337.291	1894.070 ± 580.691	916.403 ± 264.813
	AUC _{0-∞} (h・mg/L)	1281.093 ± 346.400	1921.580 ± 591.673	937.139 ± 266.949
トルトラズリル スルホン	C _{max} (mg/L)	6.794 ± 1.907	10.551 ± 3.489	4.646 ± 1.483
	T _{max} (h) ^c	384	348	168
	T _{1/2} (h)	111 ± 15	97 ± 17	112 ± 21
	AUC _{0-t} (h・mg/L)	3407.329 ± 705.849	5101.920 ± 1367.117	2302.708 ± 576.742
	AUC _{0-∞} (h・mg/L)	3476.654 ± 724.324	5144.697 ± 1347.279	2427.268 ± 560.477
鉄 ^d	C _{max} (µg/dL)	1673.850 ± 181.433	1338.767 ± 314.728	1770.282 ± 264.411
	T _{max} (h) ^c	9.4	9.5	10
	T _{1/2} (h)	696 ± 852	581 ± 969	276 ± 278
	AUC _{0-t} (h・µg/dL)	202731.7 ± 58082.5	211077.8 ± 49397.4	251155.6 ± 53979
	AUC _{0-∞} (h・µg/dL)	326698.1 ±	291794.9 ±	320701.9 ±

		195021.9	111244.1	129055.7
--	--	----------	----------	----------

a : 供試頭数の平均 ± 標準偏差

b : 強制経口投与

c : 中央値

d : 薬物動態パラメータは投与 600 時間後（離乳）までのデータから算出（飼料に鉄が含まれるため）

b. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験（鉄の動態①）

豚（品種不明、2 日齢、体重：1.10～2.69 kg、雌雄計 13 頭/群）に、トルトラズリル及び鉄の配合剤（投与量：トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭）又はグレプトシル®（鉄 200 mg/頭）を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、744、816、984、1,152 及び 1,320 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度（LOQ: 0.1 mg/L）を HPLC-UV で、鉄の血漿中濃度（LOQ: 0.5 µg/mL）を ICP-MS で測定した。

結果を表 2 及び表 3 に示した。

トルトラズリルは、投与 4～7 日後（中央値：6 日）に C_{max} に達した後、漸減し、投与 34 日後には全個体で血漿中濃度が LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 2～3 日後から検出され、投与 10～19 日後（中央値：13 日）に C_{max} に達した後、漸減し、投与 55 日後には 1 頭を除く全個体で血漿中濃度が LOQ 未満となった。

鉄単剤投与及びトルトラズリルと鉄の配合剤投与とも、血漿鉄濃度は投与 0.5 日後に C_{max} に達し、鉄単剤投与では、その後漸減し、投与 7 日後に 5 µg/mL 未満となった。トルトラズリルと鉄の配合剤投与における血漿鉄濃度の低下は速やかで、投与 3 日後に 5 µg/mL 未満となり、鉄単剤投与と比較して C_{max} は約 40%、AUC は約 70% 低値を示し、鉄の吸収が低下することが示唆されたが、申請者は、鉄の血管外コンパートメントへの分布亢進の可能性もあることから、さらなる検討が必要と考えられたとしている。（参照 2、9）

表 2 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル及びトルトラズリルスルホンの薬物動態パラメータ a

パラメータ	トルトラズリル	トルトラズリルスルホン
T_{max} (日) b	6.0 (4.0 - 7.0)	13.0 (10.0 - 19.0)
C_{max} (mg/L)	6.416 ± 1.536	8.456 ± 2.535
$AUC_{0-\infty}$ (日・mg/L)	53.36 ± 13.45	178.38 ± 48.95
$T_{1/2}$ (日)	3.46 ± 0.83	3.66 ± 0.64
$C_{max}/Dose$ (mg/L/mg)	0.14 ± 0.03	NA
$AUC_{0-\infty}/Dose$ (日・mg/L/mg)	1.15 ± 0.29	NA

a : 13 頭（雄 6 頭、雌 7 頭）の平均 ± 標準偏差

b : 中央値（括弧内は最小・最大）

NA : 未算出

表 3 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤又は鉄単剤の単回筋肉内投与後の

血漿鉄の薬物動態パラメータ^a

パラメータ	群 (供試頭数、投与量)	
	トルトラズリルと鉄の配合剤	鉄単剤 (グレプトシル®)
	13 頭 (雄 6 頭、雌 7 頭)	13 頭 (雄 5 頭、雌 8 頭)
	トルトラズリル : 45 mg/頭 鉄 : 200 mg/頭	鉄 : 200 mg/頭
T _{max} (日) ^b	0.50 (0.5 -0.5)	0.50 (0.50 -1.0)
C _{max} (µg/mL)	435 ± 116 ^c	706 ± 218
AUC _{0-t} (日・µg/mL)	461 ± 123 ^c	1538 ± 545
AUC _{0-∞} (日・µg/mL)	494 ± 97 ^c	1574 ± 533
T _{1/2} (日)	21.24 ± 27.16	18.27 ± 15.90
C _{max} /Dose (µg/mL/mg)	2.12 ± 0.57 ^c	3.29 ± 1.03
AUC _{0-∞} /Dose (日・µg/mL/mg)	2.41 ± 0.48 ^c	7.35 ± 2.55

a : 13 頭の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小 - 最大)

c : p<0.05 (vs. 鉄単剤群)

c. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験 (鉄の動態②)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.063~2.328 kg、雌雄各 4 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭、以下 A 群)、鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 B 群)、鉄単剤 (A 群に投与した配合剤からトルトラズリルを除いた剤 (鉄 200 mg/頭)、以下 C 群) 又はトルトラズリル単剤 (A 群に投与した配合剤から鉄を除いた剤 (トルトラズリル 45 mg/頭)) 及び鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 D 群) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 6、12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、504 時間後に採血を行い、鉄の血漿中濃度 (LOQ: 0.5 µg/mL) を ICP-MS で測定した。

結果を表 4 に示した。

A 群及び C 群の血漿鉄濃度は、投与 0.5 日後に C_{max} に達した後、速やかに低下し、投与 3 日後以降、定常状態となった。C_{max} 及び AUC に有意な差はみられなかった。B 群及び D 群の血漿鉄濃度は、投与 0.5 日後に C_{max} に達した後、漸減し、投与 7 日後以降は定常状態となった。C_{max} 及び AUC に有意な差はみられなかった。A 群及び C 群の AUC は、それぞれ D 群及び B 群と比較して有意に低値を示した。

トルトラズリルは、鉄の吸収に影響しないことが示された。申請者は、A 群及び C 群の血漿鉄濃度の速やかな低下と AUC 低値は、配合剤とグレプトシル®における鉄の製剤処方上の差異に起因している可能性が示唆されたとしている。(参照 2、10)

表 4 豚におけるトルトラズリルと鉄単剤併用又は鉄単剤の単回筋肉内投与後の血漿鉄の薬物動態パラメータ^a

パラメータ	群			
	A 群	B 群	C 群	D 群

T _{max} (日) ^b	0.50 (0.27 - 0.50)	0.50 (0.50 - 0.50)	0.50 (0.25 - 0.50)	0.50 (0.25 - 0.50)
C _{max} (μg/mL)	660.93 ± 205.52	718.45 ± 134.26	852.46 ± 326.18	757.66 ± 158.26
AUC _{0-t} (日・μg/mL)	681.49 ± 224.33 ^c	1,358.98 ± 230.23	782.97 ± 388.46 ^d	1,532.92 ± 346.57
AUC _{0-∞} (日・μg/mL)	699.10 ± 224.22 ^c	1,369.28 ± 229.39	793.34 ± 396.04 ^d	1,548.73 ± 341.16

a : 8 頭 (雄 4 頭及び雌 4 頭) の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小 - 最大)

c : p<0.05 (vs. D 群)

d : p<0.05 (vs. B 群)

d. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験 (鉄の分布)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.022~2.415 kg、雌雄計 18 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭、以下 A 群)、鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 B 群)、鉄単剤 (A 群に投与した配合剤からトルトラズリルを除いた剤 (鉄 200 mg/頭)、以下 C 群) 又はトルトラズリル (A 群に投与した配合剤から鉄を除いた剤 (トルトラズリル 45 mg/頭) 及び鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 D 群) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 1、4、10 及び 21 日後にそれぞれ各群 4 頭 (21 日後のみ 6 頭) から血清、肝臓、脾臓及び注射部位を採取し、鉄の組織中濃度 (LOQ: 1.25 μg/g) を ICP-MS で、血清中 TIBC を自動生化学分析装置で測定した。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

A 群及び C 群は、それぞれ D 群及び B 群と比較して、投与 1 及び 4 日後の肝臓及び投与 1 日後の脾臓において、鉄の組織中濃度が高値傾向を示した。注射部位で顕著な差はみられず、いずれの投与群においても経時的に減少した。TIBC に群間の差はみられなかった。

筋肉内投与後、鉄は比較的速やかに肝臓及び脾臓に分布し、注射部位から経時的に減少することが示された。申請者は、A 又は D 群と C 又は B 群において、鉄の組織中濃度推移に顕著な差は認められなかったことから、トルトラズリルは鉄の吸収、分布に影響しないことが示唆されたとしている。(参照 2、11)

表 5 豚における鉄単剤又はトルトラズリルと鉄単剤併用での単回筋肉内投与後の鉄の組織中濃度 (μg/g) ^a

対象臓器/ 組織	投与後日数	群			
		A 群	B 群	C 群	D 群
肝臓	1	435.3	162.3	654.3	186.8
	4	318.3	225.5	427.8	217.3
	10	172.3	118.2	182.0	172.1
	21	67.3	64.1	87.3	73.7
脾臓	1	1047.5	318.3	1161.8	292.5

	4	888.8	887.0	1082.3	469.8
	10	612.8	294.0	503.0	477.3
	21	116.7	65.7	133.3	63.0
注射部位	1	242.3	227.3	221.3	330.0
	4	215.0	145.0	208.9	183.3
	10	79.1	68.0	62.4	108.5
	21	83.0	26.5	26.8	25.2

a : 4 頭 (投与 21 日後のみ 6 頭) の平均

表 6 豚における鉄単剤又はトルトラズリルと鉄単剤併用での単回筋肉内投与後の TIBC ($\mu\text{mol/L}$)^a

投与後 日数	群			
	A 群	B 群	C 群	D 群
1	60.43 ± 6.62	51.26 ± 2.38	50.99 ± 10.85	52.71 ± 12.22
4	72.26 ± 19.09	65.40 ± 25.59	62.73 ± 13.68	85.05 ± 20.53
10	85.99 ± 11.27	87.70 ± 23.10	76.02 ± 17.41	70.76 ± 27.13
21	74.37 ± 10.11	80.78 ± 6.67	80.47 ± 8.57	80.91 ± 17.18

a : 4 頭 (投与 21 日後のみ 6 頭) の平均 ± 標準偏差

e. トルトラズリル及び鉄の配合剤の薬物動態試験 (用量相関性)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.09~2.61 kg、雌雄計 13~16 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤の通常投与量の 1/2 倍量 (トルトラズリル 22.5 mg/頭及び鉄 100 mg/頭)、通常投与量 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭) 又は 2 倍量 (トルトラズリル 90 mg/頭及び鉄 400 mg/頭) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、744、816、984、1,152 及び 1,320 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度 (LOQ: 0.1 mg/L) を HPLC-UV で、鉄の血漿中濃度 (LOQ: 0.5 $\mu\text{g/mL}$) を ICP-MS で測定した。

結果を表 7 に示した。

トルトラズリルの T_{max} は、いずれの用量においても投与 6 日後であった。 C_{max} は用量依存的に増加し、AUC は用量比をわずかに下回る増加を示した。トルトラズリルスルホンの T_{max} は投与 13~16 日後、 C_{max} は用量依存的に増加し、AUC は用量比を上回る増加を示した。鉄の T_{max} は、いずれの用量においても投与 12 時間後であった。 C_{max} 及び AUC とも用量比を上回る増加を示した。

以上の結果から、筋肉内投与におけるトルトラズリルの吸収は 22.5~90 mg/頭の投与量範囲において線形性かつ用量依存的であり、トルトラズリルの AUC は用量比を下回る一方、トルトラズリルスルホンの AUC の増加は用量比を上回ることが示された。申請者は、これはトルトラズリルの代謝が影響している可能性が示唆されたとしている。また、鉄の吸収と AUC の増加は 100~400 mg/頭の投与量範囲において線形性かつ用量

比を上回ることが示された。申請者は、これは体内の鉄貯蔵能との関連が推察されたとしている。(参照 2、12)

表 7 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル、トルトラズリルスルホン及び鉄の薬物動態パラメータ^a

測定対象	群	1/2 倍量	通常投与量	2 倍量
	供試頭数	14 (雄 4、雌 10)	16 (雄 6、雌 10)	13 (雄 6、雌 7)
	投与量	トルトラズリル 鉄	22.5 mg/頭 100 mg/頭	45 mg/頭 200 mg/頭
トルトラズリル	C _{max} (mg/mL)	3.185 ± 0.784	7.263 ± 2.707	12.881 ± 3.941
	T _{max} (日) ^b	6.0 (4.0-7.0)	6.0 (5.0-7.0)	6.0 (5.0-7.0)
	AUC _{0-t} (日・mg/L)	26.19 ± 6.40	56.36 ± 19.79	98.38 ± 35.01
	AUC _{0-∞} (日・mg/L)	26.94 ± 6.37	57.07 ± 19.84	99.05 ± 35.06
	C _{max} /Dose (µg/L/mg)	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.14 ± 0.04
	AUC _{0-∞} /Dose (日・µg/L/mg)	1.15 ± 0.27	1.24 ± 0.43	1.08 ± 0.39
トルトラズリルスルホン	C _{max} (mg/mL)	4.151 ± 1.403	9.974 ± 4.527	20.511 ± 6.598
	T _{max} (日) ^b	16.0 (10.0-25.0)	13.0 (10.0-19.0)	13.0 (10.0-19.0)
	AUC _{0-t} (日・mg/L)	81.60 ± 23.33	182.14 ± 74.94	399.59 ± 133.42
	AUC _{0-∞} (日・mg/L)	82.70 ± 23.15	183.03 ± 74.71	400.69 ± 133.33
鉄	C _{max} (µg/mL)	172 ± 60.6	645 ± 270	1470 ± 387
	T _{max} (日) ^b	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)
	AUC _{0-t} (日・µg/L)	189.88 ± 47.87	653.73 ± 288.29	1,652.81 ± 590.38
	C _{max} /Dose (µg/mL/mg)	1.67 ± 0.59	3.18 ± 1.33	3.64 ± 0.97
	AUC _{0-t} /Dose (日・µg/mL/mg)	1.84 ± 0.47	3.22 ± 1.41	4.10 ± 1.49

a : 供試頭数の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小-最大)

④ トルトラズリル及び鉄の単剤又は配合剤を用いた急性毒性試験 (ラット、皮下投与)

ラット (CrI: CD(SD) 系、雌、8 週齢、投与時体重 : 196.7~225.9 g、5 匹/群) に、トルトラズリル (225 mg/kg 体重)、グレプトフェロン 20%鉄 (鉄 : 1,000 mg/kg 体重) 又はトルトラズリル及びグレプトフェロン 20%鉄の配合剤 (低用量配合 : トルトラズリル (135 mg/kg 体重) 及び鉄 (600 mg/kg 体重)、高用量配合 : トルトラズリル (225 mg/kg 体重) 及び鉄 (1,000 mg/kg 体重)) を、単回皮下投与した。対照群には媒体 (プロピレングリコール) のみを投与した。死亡率及び一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定を行い、投与 14 日後に剖検を実施した。瀕死動物は安楽死後、剖検を実施した。結果を表 8 に示した。

低用量配合剤及び高用量配合剤群で、投与 10~11 日後にそれぞれ 1 匹及び 2 匹が瀕死となった。鉄単剤群では臨床的に顕著な異常はみられなかった。トルトラズリル単剤

群では、自発運動の低下及びよろめき歩行が投与 2～3 時間後からみられたが、投与翌日には消失した。投与翌日までの体重減少の程度は対照群とほぼ同等であったことから、当該症状は投与直後の一過性の影響であり、軽度な反応と考えられた。剖検においてトルトラズリル単剤群及び両配合剤群でみられた腺胃における暗赤色巣、胸腺の萎縮及び副腎の肥大は、体重又は摂餌量の減少とそれに伴うストレス性の変化と考えられ、トルトラズリル投与による二次的な影響と考えられた。また、投与部皮下にみられた白色凝固物はトルトラズリル単剤群及び両配合剤群にみられたことから、投与したトルトラズリルの残渣と推測された。鉄単剤群及び両配合剤群では剖検において鉄の沈着に起因すると考えられる全身皮下及び諸臓器（腸管、膵臓、副腎、頸部又は腸間膜リンパ節）の褐色化が観察された。

申請者は、トルトラズリルと鉄を配合したことによる体重、摂餌量への影響はトルトラズリル単剤と同等であり、さらに剖検所見において、配合剤に特異的な変化は認められず、局所影響については配合による増強は無いと考察している。

食品安全委員会は、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。（参照 2、13）

表 8 ラットにおけるトルトラズリル及び鉄の単剤又は配合剤の皮下投与による急性毒性試験成績

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	所見
トルトラズリル	225	自発運動減少 ^a 、よろめき歩行 ^a 体重減少、摂餌量低値（投与 1～3 日後及び 7～14 日後） 胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣
鉄	1,000	摂餌量低値（投与 1～3 日後） 褐色化（全身皮下、腸管、膵臓、副腎、頸部又は腸間膜リンパ節）
低用量配合剤 トルトラズリル 鉄	135 600	瀕死（1 例） 自発運動減少 ^b 、削瘦 ^b 、被毛粗剛 ^b 体重減少、摂餌量低値（投与 1～14 日後） 褐色化（全身皮下、胃腸管、頸部又は腸間膜リンパ節）、胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣、暗赤色腸管内容物 ^b
高用量配合剤 トルトラズリル 鉄	225 1,000	瀕死（2 例） 自発運動減少 ^b 、よろめき歩行 ^b 、削瘦 ^b 、体温低下 ^b 体重減少、摂餌量低値（投与 1～14 日後）、褐色化（全身皮下、胃腸管、膵臓、唾液腺、頸部又は腸間膜リンパ節）、胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣、暗赤色腸管内容物 ^b

a：投与 2～3 時間後からみられたが、投与翌日には消失した。

b：瀕死動物のみでみられた。

（2）添加剤等

本製剤に使用されている保存剤（フェノール）、消泡剤 2 成分のうち 1 成分（塩化ナ

トリウム)、懸濁化剤 2 成分 (無水コロイド状シリカ及びポビドン) 及び溶剤 (注射用水) 並びに消泡剤 2 成分のうちもう 1 成分 (シメチコンエマルジョン) に含まれる消泡剤 (シメチコン)、保存剤 (ソルビン酸) 及び溶剤 (水) は、「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 日委員会決定)」 (以下「考え方」という。) に基づき、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤又は 1 用量中の含有量が所定の量を超えなければ人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤である。

界面活性剤 (ドクサートナトリウム) は、過去に食品安全委員会が評価をした動物用医薬品製剤に添加物として含まれており、当該製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤であり、本製剤 1 用量中の含有量が、過去に評価した製剤 1 用量中に含まれる量以下である添加剤である。

残りの消泡剤 (シメチコンエマルジョン) に含まれる乳化剤 (メチルセルロース) は、「考え方」 2 (1) に該当する。(参照 14、15、16)

以上のことから、食品安全委員会は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①)

子豚 (品種不明、3 日齢、24 頭 (雌雄各 12 頭)) に、本製剤 1.7 mL/kg 体重 (トルトラズリルとして 50 mg/kg 体重及び鉄として 222 mg/kg 体重) を左頸部に単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 28、35、42、56、70 及び 80 日後に雌雄各 2 頭から、皮膚 (左背部、脂肪を含む)、筋肉 (左側背最長筋)、腎臓、肝臓、小腸及び注射部位筋肉 (注射針先端を中心に 100~500 g) を採取し、トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの組織中濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 9 に示した。

トルトラズリルは、筋肉及び肝臓において投与 28 日後以降、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉では投与 35 日後以降、全頭で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 56 日後まで全ての部位で検出されたが、投与 70 日後以降は全頭の全ての部位で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、投与 28 日後以降から全頭の全ての部位で LOQ 未満であった。(参照 2、17)

表 9 豚におけるフォーセリス注射液の単回筋肉内投与後のトルトラズリルと代謝物の組織中濃度 (µg/g) ^a

測定対象	投与後 日数	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	小腸	注射部位 筋肉
トルトラズリル	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ ~ 0.1	<LOQ ~ 0.24	<LOQ ~ 0.07	<LOQ ~ 0.08

	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホン ^b	28	2.59	12.7	7.6	8.43	4.34	4.71
	35	0.82	4.7	2.4	2.18	1.34	1.46
	42	0.30	2.1	1.1	0.90	0.55	0.54
	56	<LOQ ~ 0.10	<LOQ ~ 0.9	<LOQ ~ 0.3	0.12	<LOQ ~ 0.13	<LOQ ~ 0.15
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホキシド ^b	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭（雄1頭が死亡したため、投与84日後のみ3頭を割付）の平均値又は個別値の範囲

b : 値はトルトラズリルへの換算値

<LOQ : 定量限界（筋肉、皮膚及び小腸 : 0.05 µg/g、肝臓 : 0.2 µg/g、腎臓 : 0.1 µg/g）未満

(2) 残留試験（豚②）

子豚（品種不明、3日齢、24頭（雌雄各12頭））に、本製剤 1.7 mL/kg 体重（トルトラズリルとして 50 mg/kg 体重及び鉄として 222 mg/kg 体重）を左頸部に単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 28、35、42、56、70 及び 84 日後に雌雄各 2 頭から、皮膚（脂肪を含む）、筋肉、腎臓、肝臓、小腸及び注射部位筋肉を採取し、トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの組織中濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 10 に示した。

トルトラズリルは、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位筋肉において投与 28 日後以降、皮膚は投与 35 日後以降、全頭で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 70 日後まで全ての部位で検出されたが、投与 84 日後は全頭の全ての部位で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、投与 28 日後以降から全頭の全ての部位で LOQ 未満であった。（参照 2、18）

表 10 豚におけるフォーセリス注射液の単回筋肉内投与後のトルトラズリルと代謝物の組織中濃度 (µg/g) ^a

測定対象	投与後 日数	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	小腸	注射部位 筋肉
------	-----------	----	----	----	----	----	------------

トルトラズリル	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ~ 0.07	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホン ^b	28	2.80	11.9	6.7	7.50	4.45	4.32
	35	1.43	7.7	4.1	3.11	2.41	1.90
	42	0.62	3.9	2.1	1.61	1.15	0.96
	56	<LOQ ~ 0.23	0.8	0.4	0.33	0.20	<LOQ ~ 0.31
	70	<LOQ ~ 0.05	<LOQ ~ 0.5	<LOQ ~ 0.1	<LOQ ~ 0.13	<LOQ ~ 0.08	<LOQ ~ 0.07
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホキシド ^b	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4 頭の平均値又は個別値の範囲

b : 値はトルトラズリルへの換算値

<LOQ : 定量限界 (筋肉、皮膚及び小腸 : 0.05 µg/g、肝臓 : 0.2 µg/g、腎臓 : 0.1 µg/g) 未満

3. 対象家畜に対する安全性

(1) 安全性試験

豚 (ラージホワイト種、1 日齢、体重 : 0.95~2.30 kg、雌雄計 10 頭/群) に、本製剤の常用量、2 又は 3 倍量 (トルトラズリルとして 45、91 又は 136 mg/頭、鉄として 201、402 又は 603 mg/頭) を単回筋肉内投与²した。対照群にはグレプトシル^{®3}のみ 1 又は 3 mL (鉄として 201 又は 603 mg/頭) を同様に投与した。臨床観察、詳細な身体検査、注射部位観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を行い、投与 28±1 日後に剖検、臓器重量測定を実施し、主要臓器・組織を病理組織学的検査に供した。

試験設定概要を表 11 に示した。

試験期間中、死亡又は安楽死となった常用量群の雌 2 頭、2 倍量群の雌雄各 1 頭及び

² 通常投与量対照群及び本製剤通常投与量群は左側頸部の 1 か所に、3 倍量対照群及び本製剤 2 倍量群は 1.5 mL を左側頸部の 2 か所に、本製剤 3 倍量群は 1.5 mL を左側頸部の 2 か所及び右側頸部の 1 か所に投与した。

³ グレプトシル[®] (有効成分 : グレプトフェロン)

3 倍量群の雄 1 頭については、細菌感染を示唆する所見がみられ、投与後初期の死亡又は安楽死個体では投与前の血液生化学検査においてグルコース及び総胆汁酸の低値を示していたことから、初乳の摂取不足といった被験薬投与以前の健康状態が関与した可能性が考えられ、被験薬投与の影響ではないと判断された。本製剤の 3 倍量群の雄で体重増加抑制が認められ、関節炎の発生頻度 (5/10 頭) は他の群 (1~2/10 頭) より高かった。申請者は、子豚の関節炎は一般的な事象であり、関節炎がみられた 5 頭のうち 4 頭は、0 日齢において血中グルコース又は総胆汁酸の低値を示していたことから、初乳摂取量が少なかったと考えられたとしている。病理組織学的検査では、肝臓小葉辺縁帯のヘモジデリン沈着が本製剤の 2 倍量及び 3 倍量投与群並びに 3 倍量対照群で高頻度に認められ、過量の鉄投与に起因するものと推察された。直腸温、詳細な身体検査、注射部位観察、血液検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び臓器重量測定では被験薬投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会は、3 倍量投与における関節炎発生増加は、栄養不足に起因すると推測されたが、投与との関連性が完全には否定できないと考えた。豚の常用量及び 2 倍量投与においては安全性に問題はないと考えた。(参照 2、19)

表 11 安全性試験設定概要

群	被験薬	投与容量 (mL/頭)	トルトラズリル相当量 (mg/頭)	鉄相当量 (mg/頭)	供試頭数 (雄/雌)
常用量対照	グレプトシル ^{®a}	1	-	201	10 (4/6)
3 倍量対照		3	-	603	10 (5/5)
常用量	フォーセリス注 射液 ^b	1.5	45	201	10 (5/5)
2 倍量		3	91	402	10 (5/5)
3 倍量		4.5	136	603	10 (5/5)

a : 鉄 201 mg/mL

b : トルトラズリル 30.3 mg/mL + 鉄 134.0 mg/mL

(2) 臨床試験

① 野外臨床試験 (国内施設)

新生子豚 (三元豚 (LWD)、1~3 日齢、体重 : 0.9~2.3 kg) の鉄欠乏性貧血及びコクシジウム症の予防を目的としてフォーセリス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、コクシジウム症の発生が確認された国内 2 施設において野外臨床試験が実施された。1 施設当たり母豚 12 頭を 1、2 及び 3 日齢群に各 4 頭を無作為に割り付け、同腹子豚 8 頭から被験薬群と対照薬群に各々 3 頭を、無処置群には 2 頭を無作為に割り付けた。被験薬群には、本製剤 1.5 mL (トルトラズリルとして 45 mg/頭、鉄として 200 mg/頭) を頸部に単回筋肉内投与した。対照薬群には豚用バイコックス 0.4 mL/kg 体重 (トルトラズリルとして 20 mg/kg 体重) を単回経口投与し、さらに鉄剤 (トンキー 200) を 1 mL (鉄として 200 mg/頭)、頸部に単回筋肉内投与した。一般臨床観察⁴、

⁴ 呼吸状態、活力、食欲、被毛及び皮膚・粘膜の状態をスコア化

便性状観察⁵、注射部位観察⁶、体重測定、糞便中オーシスト数計測及び血液中 Hb 測定を実施し、有害事象の発現を観察した。安全性に関して有害事象及び投与局所反応の成績を評価した。

試験設定概要を表 12 に示した。

両施設とも、瀕死又は死亡等の重篤な有害事象はみられなかった。主な有害事象として下痢、活力減退及び食欲不振がみられたが、発現頻度や程度に群間の有意差は認められず、無処置群にも高率に発現していることから、被験薬等投与との因果関係はないと判断された。投与局所反応として、1 施設の被験薬群及び対照薬群の各 1 頭に投与翌日に軽度（スコア 1）の腫脹が認められたが、硬結、熱感の異常は両群ともにみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会は、本製剤の子豚に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、20）

表 12 臨床試験設定概要（1 施設あたり）

群	治験薬	トルトラズリル相当量	鉄相当量	投与日齢	供試頭数 ^a
被験薬	フォーセリス注射液	45 mg/頭	200 mg/頭	1	24 (12)
				2	24 (12)
				3	24 (12)
対照薬	豚用バイコックス ^a 及びトンキー200 ^b	20 mg/kg 体重	200 mg/頭	1	24 (12)
				2	24 (12)
				3	24 (12)
無処置	-	-	-	1	16 (8)
				2	16 (8)
				3	16 (8)

a：括弧内は 1 施設あたりの頭数

② 野外臨床試験（海外施設）

新生子豚（1～3 日齢、体重：0.500～3.050 kg）におけるコクシジウム症及び貧血の予防効果を目的として本製剤を使用した際の有効性及び安全性を確認するため、コクシジウム症の発生が確認された海外 5 施設（フランス 2 か所、ドイツ 2 か所、スペイン 1 か所）において野外臨床試験が実施された。5 施設合計 122 頭の母豚由来の新生子豚 1508 頭（フランス：271 又は 226 頭/施設、ドイツ：291 又は 357 頭/施設、スペイン：363 頭/施設）が供試された。被験薬群には、フォーセリス注射液 1.5 mL（トルトラズリルとして 45 mg/頭、鉄として 200 mg/頭）を、対照薬群にはグレプトシル[®]1 mL（鉄として 200 mg/頭）を、単回筋肉内投与した。一般状態観察、便性状観察⁷、投与局所観察、体重測定、糞便中オーシスト数計測及び血液中 Hb 測定を実施し、有害事象の発現

⁵ 固形、軟便、泥状、水様又は糞便なしをスコア化

⁶ 腫脹、硬結及び熱感の程度をスコア化

⁷ 固形、軟便、泥状、水様又は糞便なしをスコア化

を観察した。安全性に関して、有害事象及び投与局所反応の成績を評価した。

試験設定概要を表 13 に示した。

有害事象の発現は、被験薬群で 117 頭 (15.4%)、対照薬群で 168 頭 (22.5%) にみられた。死亡は、被験薬群で 58 頭 (7.6%)、対照薬群で 79 頭 (10.6%) にみられ、主な原因は母豚による圧死及び餓死であった。その他の主な有害事象は、下痢、関節炎、跛行及び食欲不振で、いずれの発現頻度も被験薬群と対照薬群で顕著な差はみられなかった。投与局所反応は 2 日齢から 6 日齢の 5 頭でみられ、内訳は被験薬群で 3 頭 (0.4%)、対照薬群で 2 頭 (0.3%) であった。

以上の結果から、食品安全委員会は、本製剤の子豚に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2、21)

表 13 臨床試験設定概要

群	治験薬	トルトラズリル相当量	鉄相当量	投与日齢	供試頭数	総頭数
被験薬	フォーセリス注射液	45 mg/頭	200 mg/頭	1	266	1508
				2	253	
				3	242	
対照薬	グレプトシル®	-	200 mg/頭	1	747	

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤は、グレプトフェロン及びトルトラズリルを主剤とする注射剤である。

グレプトフェロンは水酸化鉄（Ⅲ）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、生体内で鉄が遊離する。食品安全委員会は 2020 年にグレプトフェロンについて鉄として評価することが適切とし、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評価している。本製剤の子豚 1 頭あたりの鉄投与量は既評価の製剤と概ね同等である。また、薬物動態試験の結果を踏まえると、人が食品を通じて摂取する本製剤由来の鉄は僅かと考えられた。したがって、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、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

トルトラズリルは、食品安全委員会において ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤又は鉄単剤を用いた場合における主剤の薬物動態及びラットの急性毒性について比較検討した。薬物動態について、トルトラズリル及び鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル及び代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度は、それぞれ投与 4～7 又は 10～19 日後に C_{max} に達した後、漸減し、投与 34 又は 55 日後には概ね LOQ 未満となった。トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤を単回筋肉内投与後の鉄の血漿中濃度は、投与 0.5 日後に C_{max} に達し、比較的速やかに肝臓及び脾臓に分布し、注射部位から経時的に減少し、投与 3～7 日後以降、定常状態又は 5 µg/mL 未満となった。トルトラズリルは鉄の吸収・分布に影響しないことが示唆された。また、ラットの皮下投与による急性毒性試験の結果、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

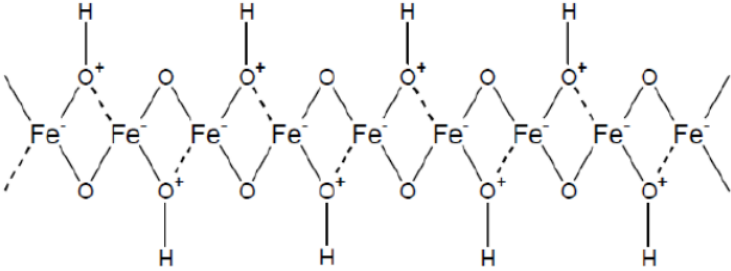
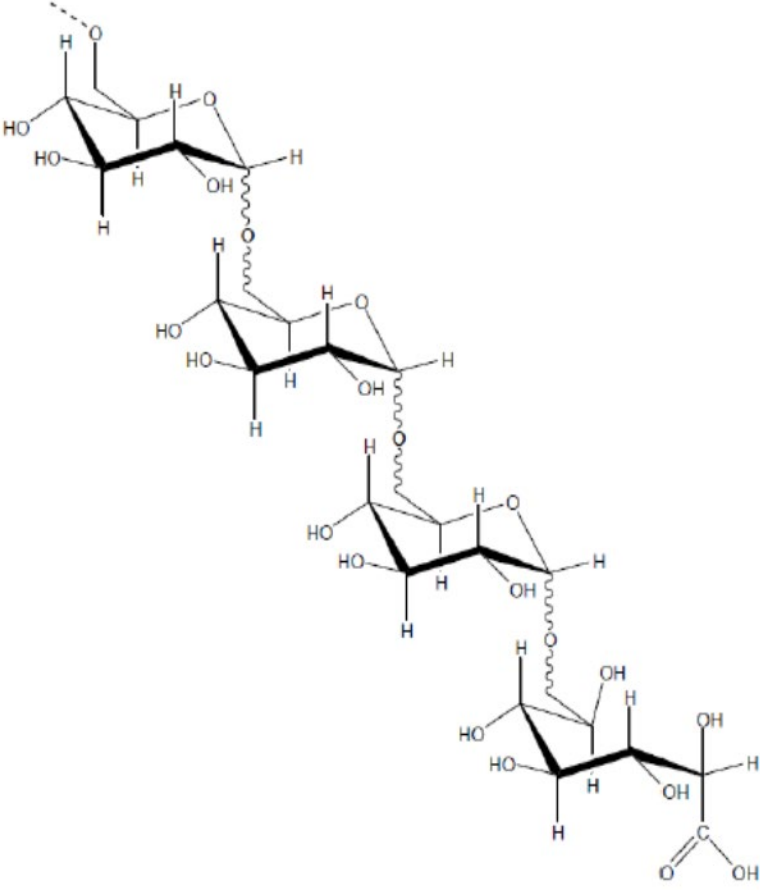
本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドを分析対象とし、子豚に本製剤を単回筋肉内投与した残留試験の結果、トルトラズリルは皮膚で、トルトラズリルスルホンは肝臓で最も高濃度検出された。トルトラズリルは投与 35 日後以降、トルトラズリルスルホンは投与 84 日後以降、全ての部位（筋肉、肝臓、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉）で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、全ての測定試料において検出されなかった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による豚に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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1 グレプトフェロン（水酸化鉄（Ⅲ）とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体）の概要〉

和名	グレプトフェロン
英名	Gleptoferron、Gleptoferronum
CAS	No. 57680-55-4
分子式	$x\text{FeHO}_2 \cdot n\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 \cdot \text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_8 \cdot y\text{H}_2\text{O}$
分子量	477.17
水酸化鉄（Ⅲ） の構造配列	 <p>The diagram illustrates the structure of iron(III) hydroxide. It shows a linear chain of iron (Fe) atoms. Each iron atom is coordinated to two hydroxyl (OH) groups, one positioned above and one below the chain. The iron atoms are connected to each other through the oxygen atoms of these hydroxyl groups, forming a continuous zig-zag chain. Dashed lines extend from the ends of the chain, indicating its polymeric nature.</p>
デキストラン グルコヘプトン酸の末端構造	 <p>The diagram shows the terminal structure of a dextran glucoheptonic acid chain. It consists of four pyranose rings (glucose units) linked together by alpha-1,6 glycosidic bonds. The top three rings are in their cyclic pyranose form. The bottom ring is in its open-chain form, with a carboxylic acid group (-COOH) attached to the C5 position, representing the terminal glucoheptonic acid unit. Wavy lines at the top and bottom indicate the continuation of the polymer chain.</p>

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
AUC	area under the blood concentration-time curve : 血中薬物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	maximum drug concentration : 最高血 (漿) 中濃度
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HPLC-UV	high performance liquid chromatography - ultraviolet detector : 紫外吸光検出器付き高速液体クロマトグラフィー
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography/ tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOQ	limit of quantification : 定量限界
T _{1/2}	half-life : 消失半減期
TIBC	total iron binding capacity : 総鉄結合能
T _{max}	maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間

〈参照〉

1. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液（非公表）
2. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 製造販売承認申請添付資料概要（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 府食第 696 号 令和 2 年 10 月 20 日
4. EFSA: Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron, 2024
5. 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 府食第 460 号 平成 19 年 5 月 10 日
6. 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 府食第 428 号 平成 20 年 4 月 17 日
7. 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 府食第 596 号 令和 2 年 9 月 1 日
8. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-1（非公表）
9. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-2（非公表）
10. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-3（非公表）
11. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-4（非公表）
12. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-5（非公表）
13. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 6-1（非公表）
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 令和 6 年 12 月 4 日現在
16. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 各添加物の使用基準及び保存基準（令和 5 年 11 月 7 日改正まで記載）
17. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 15-2（非公表）
18. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 15-3（非公表）
19. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 9-1（非公表）
20. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 14-1（非公表）
21. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 14-2（非公表）

別添

動物用医薬品評価書
トルトラズリル
(第4版)

令和7年(2025年)5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>	4
<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)	18
(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)	20
(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.....	27
III. 国際機関等における評価	28
1. EMEA の評価（1998 年）	28
2. APVMA の評価（2019 年）	28
IV. 食品健康影響評価	29
<別紙：検査値等の略称>	33
<参照>	34

<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）

第4版関係

- 2025年1月8日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5647号）、関係資料の接受
- 2025年1月14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年3月24日 第278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（フォーセリス注射液）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品トルトラズリルについて審議
- 2025年5月21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2025年5月27日 第984回食品安全委員会
（5月28日付で内閣総理大臣に通知）

<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

第3版関係

(2021年6月30日まで)

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

第4版関係

(2024年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
祖父江 友孝 (委員長代理 第二順位)
頭金 正博 (委員長代理 第三順位)
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

<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)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	林 真
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑

江馬 眞

頭金 正博

(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

(2021年9月30日まで)

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

第4版関係

(2024年4月1日から)

石塚 真由美 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

石川 さと子

伊吹 裕子

笛吹 達史

大山 和俊

熊本 隆之

桑村 充

齋藤 文代

島田 美樹

平塚 真弘

内木 綾

中西 剛

山本 昌美

*: 2024年6月3日から

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(フォーセリス注射液)の製造販売承認に伴い、ラットを用いた急性毒性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

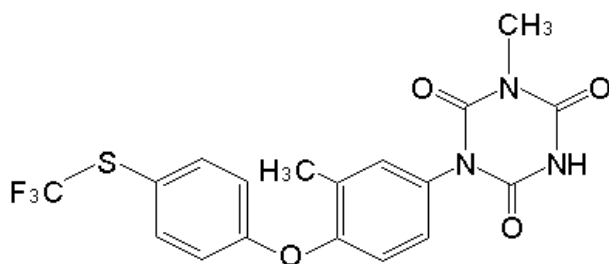
4. 分子式

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$

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）が承認されている。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）。また、日本では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）が承認されている。

第4版改訂に際して、セバ・ジャパン株式会社から農林水産省へ、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（フォーセリス注射液）について製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

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 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）

表 1 試験の設定

トルトラズリル製剤	投与	投与容量	投与量 (mg/kg 体重)	供試匹数
-----------	----	------	----------------	------

² 測定法の詳細不明

投与群	経路	(mL/kg 体重)			(匹)
			トルトラズリル	グレプトフェロン ³	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 mg-eq/L、雌 39.74 mg-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、血清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。

³ 水酸化鉄 (III) とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体

(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⁴、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

⁴ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 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 $\mu\text{g}\text{-eq}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示したが、その後低下し、最終投与 120 時間後には 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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⁵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～

⁵ 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⁶。2 試験⁷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⁸。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%

⁶ 対照群 1 頭は投与 28 日後に測定

⁷ 1 試験は雌雄同数、1 試験は雄のみ

⁸ 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不検出となり、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分布率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分布率を示し、投与 28 日後における T スルホンの残留放射能分布率は投与 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検出され、低い分布率であった。

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：不検出（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

マウス又はラット (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 はマウスで 5,000 mg/kg 以上、ラットで 2,000 mg/kg 以上であった。ラットでは死亡はみられず、外観及び行動に異常はみられなかった。体重は投与 3~4 日後まで増加抑制傾向がみられたが、その後順調な増加推移を示した。剖検においても異常はみられなかった。(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。死

亡はみられず、LD₅₀は雌雄で 5,000 mg/kg 以上であった。一般状態、体重及び剖検においても異常はみられなかった。(参照 21)

ラット (SD 系、雌) にトルトラズリルを皮下投与した急性毒性試験が実施された。死亡はみられず、LD₅₀は 225 mg/kg 以上であった。投与 2~3 時間後に自発運動の低下及び/又は歩行異常が、投与 1~3 日後及び 7 日後以降に体重減少及び摂餌量減少がみられた。投与 14 日後の剖検では、胸腺萎縮、副腎肥大及び腺胃の暗赤色巣がみられたが、体重や摂餌量減少及びそれに伴うストレス性の変化と考えられた。(参照 76、77)

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⁹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

⁹ 体重比重量を比重量という。

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 19, 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、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 19, 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 19, 25)

(4) 15 週間亜急性毒性試験 (T スルホン、ラット) <参考資料>¹⁰

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 19, 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 19, 26)

¹⁰ 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。

(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。

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 19, 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 19, 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 19, 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¹¹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 19, 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 19, 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 19, 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

¹¹ [妊娠 20 日の体重 - (胎児も含めた) 子宮] - 妊娠 0 日の体重

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 19, 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 µg/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。1×10⁻⁵～10⁻⁸ 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 CO₂/O₂ 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 週間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 (CrI: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 週間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. 国際機関等における評価

1. EMEA の評価 (1998 年)

EMEA は、ラットを用いた発がん性試験でみられた子宮の前腫瘍性病変の閾値 1 mg/kg 体重/日に、前腫瘍性病変であることを考慮した安全係数 500 を適用し、ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と設定した。子宮の腫瘍発生には遺伝毒性は関与しておらず、げっ歯類はヒトよりホルモン変動に敏感であることが知られており、発がん性試験の所見はラットに特異的としている。(参照 19)

2. APVMA の評価 (2019 年)

APVMA は、ラットを用いた混餌投与試験でみられた子宮の前腫瘍性病変に基づく LOAEL 1 mg/kg 体重/日に、不確実係数 500 を適用し、ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 78)

IV. 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、グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする製剤（フォーセリス注射液）の製造販売承認に伴い、ラットを用いた急性毒性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、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 EMEA 及び食品安全委員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)	
			EMEA	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)	設定なし	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)	1	雄：1.1 雌：1.2
	15 週間亜急性 5. (4)	雄：0、3.8、11.2 雌：0、4.8、14.7 (混餌投与)※Tス ルホン	11.2	設定なし
	30 か月間慢性 毒性／発がん 性併合 6. (2)	0、20、60、180ppm (混餌投与)	1 (threshold dose)	雄：1.0 雌：1.3
	2 世代繁殖 7. (1)	0、4、15、60ppm (混餌投与)	0.3 (LOAEL)	1.25
	催奇形性 7. (2) ①	0、3、10、30 及び 0、1	1 (LOAEL)	母：1 胎児：10
	催奇形性 7. (2) ②	0、1、3、10、30	母：3 胎児：10	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	30	母：90 胎児：90
イヌ	13 週間亜急性 5. (2)	0、1.5、4.5、13.5	1.5	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	8.3	雄：8.3 雌：8.6
ウサギ	催奇形性 7. (3) ①	0、1、3、10	1 (LOAEL)	母：2 胎児：2
	催奇形性 7. (3) ②	0、0.5、0.75、1、2	0.5	
毒性学的 ADI			0.002 mg/kg 体重/ 日 NOAEL：1 SF：500	0.01 mg/kg 体重/日 NOAEL：1.0 SF：100

<p>毒性学的 ADI 設定根拠資料</p>	<p>ラット 30 か月間慢性毒性／発がん性併合試験</p>	<p>ラット 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</p>
<p>ADI</p>	<p>0.002 mg/kg 体重/日</p>	<p>0.01 mg/kg 体重/日</p>

<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
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority： オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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巣由来細胞
C _{max}	maximum drug concentration：最高血(漿)中濃度
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products： 欧州医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
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式会社, [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式会社, [¹⁴]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式会社, 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式会社, (¹⁴C)-Toltrazuril: Depletion and metabolism study in neonatal pigs, 社内資料
5. バイエルメディカル株式会社, 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式会社, [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式会社, 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式会社, [¹⁴C]Toltrazuril: Tissue depletion and metabolism in calves, 社内資料
9. バイエルメディカル株式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, Toltrazuril: Micronucleus test in mice (study no. 5008 MAS), 社内資料
52. バイエルメディカル株式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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式会社, 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. バイエル薬品株式会社, 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式会社, 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式会社, Bay Vi 9142: Investigations for skin-sensitizing effects in guinea-pigs (study no. T 4024981), 社内資料
71. バイエル薬品株式会社, 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)
73. 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)
74. 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)
75. 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)
76. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 製造販売承認申請添付資料概要 (非公表)
77. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーセリス注射液」添付資料 6-1 (非公表)
78. Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crop or Animals: Edition 2/ 2024 current as of 30 June 2024

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（フォーセリス注射液）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和7年5月28日～令和7年6月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び食品安全委員会の回答

	頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
1	<ol style="list-style-type: none"> 1 個人情報提供については、各人の判断によるものです。 2 e-Gov パブリック・コメントで意見登録ができるのが当たり前だと思います。 3 リスク管理において、問題発生時の行動指針を設けるべき。 	<ol style="list-style-type: none"> 1 個人情報は、必要に応じ当方からお問い合わせをさせていただく場合や意見・情報がどのような立場からのものかを確認するためにお尋ねしております。取得した情報は利用目的の範囲内で適切に取り扱います。 2 食品安全委員会ではe-GOVパブリック・コメントでも意見・情報を募集しています。 3 リスク管理に関するご意見は、リスク管理機関である消費者庁及び農林水産省に情報提供いたします。

※頂いたものをそのまま掲載しています。