

府 食 第 3 8 5 号
令 和 7 年 5 月 2 8 日

内閣総理大臣
石破 茂 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に伴い実施した、トルトラズリルの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のとおりです。

記

トルトラズリルの許容一日摂取量を0.01 mg/kg体重/日とする。

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

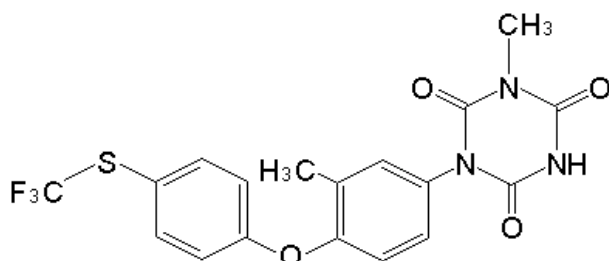
4. 分子式

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$

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