

(案)

動物用医薬品評価書

トルトラズリルを有効成分とする牛
及び豚の強制経口投与剤（牛用バイ
コックス、豚用バイコックス）
（第2版）

2016年8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	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. ヒトに対する安全性	7
2. 牛に対する安全性	7
(1) 子牛における安全性試験	7
(2) 牛の安全性に関する臨床試験	8
3. 豚に対する安全性	8
(1) 子豚における安全性試験	8
(2) 豚の安全性に関する臨床試験	9
4. 再審査期間における安全性に関する研究報告	9
5. 再審査期間における承認後の副作用報告	9
III. 食品健康影響評価	10
・ 別紙：検査値等略称	11
・ 参照	12

〈別添〉動物用医薬品評価書 トルトラリズル（第2版）

<審議の経緯>

第1版関係：製造販売の承認に係る食品健康影響評価

2008年 3月 11日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（19消安第14362号）、関係資料の接受

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 17日 第234回食品安全委員会（報告）

2008年 4月 17日から2008年5月16日まで 国民からの意見・情報の募集

2008年 6月 3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

2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（報告）

（同日付で農林水産大臣に通知）

第2版関係：再審査に係る食品健康影響評価

2016年 7月 19日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（28消安第1806号）、関係資料の接受

2016年 7月 26日 第616回食品安全委員会（要請事項説明）

2016年 8月 2日 第617回食品安全委員会（審議）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）

小泉 直子（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄**

本間 清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

三森 国敏（座長）

井上 松久（座長代理）

青木 宙

今井 俊夫

小川 久美子

下位 香代子

津田 修治

寺岡 宏樹

戸塚 恭一

中村 政幸

林 真

山崎 浩史

今田 由美子
江馬 眞

寺本 昭二
頭金 正博

吉田 緑

(2009 年 9 月 30 日まで)

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

小川 久美子
下位 香代子
津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

戸塚 恭一
中村 政幸
能美 健彦
山崎 浩史
吉田 緑

要 約

トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。今般、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）の再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤であるトルトラズリルは、ヒトの医薬品としての使用歴はないが、海外では動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会において 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。また、添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤はトルトラズリルである。本製剤¹100 mL中にトルトラズリルが5.00 g含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

牛用バイコックスの効能・効果は、牛の *Eimeria* 属原虫によるコクシジウム病の発症防止である。

豚用バイコックスの効能・効果は、豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止である。(参照 1、2)

3. 用法・用量

牛用バイコックスは、牛（3 か月齢を超える牛を除く）に体重 1 kg 当たりトルトラズリルとして 15 mg（製剤 0.3 mL）を単回経口投与する。

豚用バイコックスは、豚（7 日齢を超える豚を除く）に体重 1 kg 当たりトルトラズリルとして 20 mg（製剤 0.4 mL）を単回経口投与する。(参照 1、2)

4. 添加剤等

本製剤中には、凍結防止剤、pH 調整剤、懸濁化剤、界面活性剤、保存剤、消泡剤及び懸濁基剤が使用されている²。(参照 1、2)

5. 開発の経緯

トルトラズリルは、1970 年にドイツ・バイエル社で合成されたトリアジン誘導体の一つである。トルトラズリルは抗コクシジウム作用が認められ、毒性学的な基礎試験において問題となる所見は得られなかったことから動物用医薬品として開発された。トルトラズリルを有効成分とする動物用医薬品は 1985 年に鶏用 2.5%液がメキシコで承認取得され、2005 年の時点でヨーロッパ及び中南米など 47 か国で承認され販売されている。豚用 5%懸濁液は 1998 年にオーストラリアで承認され、2014 年 9 月の時点でヨーロッパ、中南米及びアジアなど 70 か国で承認されている。牛用 5%懸濁液は 2006 年にデンマーク及びニュージーランドの 2 か国で承認され、2014 年 9 月の時点でヨーロッパ、中南米及びアジアなど 67 か国で承認されている。(参照 3、17、20、23、26) EMEA では 1999 年に豚、2004 年に牛の残留基準を設定している。(参照 4～7)

なお、トルトラズリルはヒトの医薬品としての使用歴はない。

本製剤は、2008 年 9 月に製造販売承認を受けた後、所定（6 年間³）の期間が経過し

¹ 「牛用バイコックス」及び「豚用バイコックス」をいう。

² 本剤の添加剤の具体的な物質名については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には記載していない。

³ トルトラズリルを有効成分とした動物用医薬品は承認されていなかったため、新動物用医薬品としての再審査期間は 6 年とされた。(参照 8)

たため、再審査申請（2014 年 12 月）が行われたものである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるトルトラズリルは、上記のように国際的に使用されており、EMEA で 0.002 mg/kg 体重/日 (1998 年) の一日摂取許容量 (ADI) が設定されている。わが国においては 2007 年に食品安全委員会で ADI (0.01 mg/kg 体重/日) が設定されている。(参照 4~8) また、2008 年に本製剤の製造販売承認の申請に伴い厚生労働省からトルトラズリルの残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請され、食品健康影響評価が実施されたが ADI は変更されていない。(参照 15)

本製剤の添加剤として用いられている凍結防止剤は、食品添加物としても使用されており、過去に食品安全委員会で評価した製剤の溶剤としても使用されている。その他の添加剤等についても、食品添加物あるいは医薬品添加物として使用されているものである。以上のことから本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 牛に対する安全性

(1) 子牛における安全性試験

子牛 (3 か月齢、雌雄、10 頭/群) を用いて本製剤の単回経口投与 (トルトラズリルとして、0、常用量 : 15、3 倍量 : 45 mg/kg 体重) 試験が実施された。一般状態の観察、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学検査が実施されている。

一般状態の観察では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、増体量の測定、剖検、病理組織学的検査に被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められていないとされている。なお、常用量及び 3 倍量投与群で認められた血清 Bil 濃度の一過性の上昇は、投与との関係を完全に除外することはできないが、常用量群については、投与前の検査値の範囲内であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。(参照 9)

ホルスタイン種子牛 (26~29 日齢、去勢雄、3 頭/群) を用いて本製剤の 1 日 1 回 3 日間反復強制経口投与 (トルトラズリルとして、0、常用量 : 15、3 倍量 : 45 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。観察期間は第 1 回投与前日から第 3 回投与後 28 日間の計 31 日とし、一般状態の観察、体温、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量の測定、剖検及び病理組織学検査が実施されている。

一般状態の観察、体温、血液学検査、剖検、器官重量では、投与に起因する臨床所見は認められなかったが、投与群では血清 T.Bil 及び T.Chol については用量依存的な高値が認められた。また、3 倍量投与群では、体重増加抑制、飼料摂取量の低値、血清 Cre 及び BUN の有意な高値が認められた。

しかしながら、血液生化学的变化、飼料摂取量の低値、体重増加抑制は最終投与後 1 か月以内に概ね回復し、一般状態、体温及び血液学検査所見に変化が認められていないことからいずれも一過性の軽度の変化と考えられ、安全性に問題はないものと結論づけられている。(参照 10)

(2) 牛の安全性に関する臨床試験

雑種及びホルスタイン種の牛（0～3 か月齢、84 頭/群、4 農場）を用いて本製剤の単回強制経口投与（トルトラズリルとして、0、15 mg/kg 体重/日）試験が実施され、被験薬投与後 6 週間まで臨床症状が観察されている。

治験期間中に投与群において 2 頭が死亡したが、いずれも肺炎が原因と判断され、投与に起因する影響と認められなかった。また、対照群及び投与群でみられた有害事象のほとんどが呼吸器疾患及びそれに伴うと考えられる症状であったが、発現頻度に群間で有意差は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 11）

3. 豚に対する安全性

(1) 子豚における安全性試験

John Simens Reimes-Zuchtung 種子豚（7 日齢、雌雄、12～15 頭/群）を用いて本製剤の単回経口投与（トルトラズリルとして、0、常用量：20、3 倍量：60、5 倍量：100 mg/kg 体重）試験及び 1 日 1 回 2 日間反復経口投与（1.5 倍量：30 mg/kg 体重/日）試験が実施された。一般状態の観察、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査が実施されている。

一般状態の観察及び体重では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査においては一部に対照群との間に統計学的有意差が認められる所見があったが、いずれも正常範囲内であった。

剖検では、投与に起因する影響とは認められなかった。

病理組織学的検査では、投与群 46 頭中 11 頭で尿細管遠位部の上皮の軽度の空胞化が認められたが、追加試験を実施した結果、尿細管遠位部の空胞化は確認できず、単発的な空胞化は可逆的であると判断している。

以上のことから被験物質は治療的に用いた場合に十分な忍容性を示すと評価されている。（参照 12）

LWD 系子豚（3 日齢、6 頭/群）を用いて本製剤の 1 日 1 回 3 日間反復経口投与（トルトラズリルとして、0、常用量：20、3 倍量：60 mg/kg 体重/日）試験が実施された。観察期間は第 1 回投与日から第 3 回投与後 28 日間の 31 日間とし、一般状態の観察、体温及び体重の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量の測定、病理組織学的検査が実施された。

一般状態の観察、体温、体重、剖検、器官重量、肝臓、腎臓及び脾臓の病理組織学的検査では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。

血液学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群で MCV の低値、60 mg/kg 体重/日投与群の第 3 回投与 1 日後で Hb、Ht、血小板数の高値が認められた。

血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日以上投与群で Cre の高値、60 mg/kg 体重/日投与群で T.Chol、尿素窒素及び T.Bil の高値が認められたが、投与 7 日後の検査以降の検査では概ね回復し、いずれも軽微な変化であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において腎臓及び肝臓機能に対する影響を示唆する所見が認められたが、投与 7 日後の検査以降の検査では概ね回復し、いずれも軽微な変化であり、一般状態、体温、体重増加、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の所見に変化が認められなかったことから、安全性に問題はないものと結論された。(参照 13)

(2) 豚の安全性に関する臨床試験

豚(76~77 頭/群、3 農場)を用いて本製剤の単回強制経口投与(トルトラズリルとして、0、20 mg/kg 体重/日)試験が実施され、被験薬投与後 6 週間まで臨床症状が観察されている。

治験期間中に投与群において 2 頭が死亡したが、1 例は母豚による圧死、1 例は授乳不足による衰弱が原因と考えられ、投与に起因する影響と認められなかった。有害事象の発現頻度に群間で有意差は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 14)

4. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間(2008 年 9 月~2014 年 9 月)中に JSTPlus、Medline を含むデータベース検索を行った結果、安全性に関する報告は認められなかった。(参照 17、19、23、25)

5. 再審査期間における承認後の副作用報告

牛に対する安全性について、調査期間(2009 年 1 月~2014 年 9 月)中に延べ 16 施設、364 頭の調査が実施され、全症例において副作用の発現は認められなかった。(参照 17、18)

豚に対する安全性について、調査期間(2009 年 1 月~2014 年 9 月)中に延べ 14 施設、364 頭の調査が実施され、全症例において副作用の発現は認められなかった。(参照 23、24)

牛用バイコックスについては、上記以外に本剤投与後に突然死亡した症例が 2 例報告されている。いずれの症例もスルファモノメトキシシン製剤、生菌製剤及び胆汁酸が投与されていた。

申請者は斃死に至るまでの経緯が明らかでないこと、剖検所見からも有意な所見は得られず、当該症例に何らかの基礎疾患が存在したか否かについても明らかでなく、斃死と牛用バイコックスの因果関係は不明と判断し、新たな注意喚起等は不要としている。

なお、牛用バイコックスの承認時から、添付文書の使用上の注意に本剤とサルファ剤を併用しないよう注意喚起がなされている。(参照 23、27)

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるトルトラズリルは、ヒトの医薬品としての使用歴はないが、国外では動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会において 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。また、添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

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

＜別紙：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Bil	ビリルビン
BUN	尿素窒素
Cre	クレアチニン
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁 (欧州医薬品審査庁)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MCV	平均赤血球容積
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール

<参照>

1. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））：動物用医薬品製造販売承認申請書 牛用バイコックス（未公表）
2. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））：動物用医薬品製造販売承認申請書 豚用バイコックス（未公表）
3. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：概要書Ⅰ．起源又は発見（開発）の経緯、外国での使用状況等に関する資料（未公表）
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL, SUMMARY REPORT (1), 1998
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL (Extension to pigs), SUMMARY REPORT (2), 1999
6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL (Extension to pigs), SUMMARY REPORT (3), 2000
7. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, TOLTRAZURIL (Extension to cattle), SUMMARY REPORT (4), 2004
8. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 5 月 10 日付け府食第 460 号）：別添 動物用医薬品評価書「トルトラズリルの食品健康影響評価について」
9. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX. 1 子牛におけるトルトラズリル 5%懸濁液経口投与後の対象動物の安全性に関する試験【ID 29971】（未公表）
10. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX. 2 PNR140/1348 の子牛における安全性試験（未公表）
11. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：XIV. 1 PNR140/1348 の牛コクシジウム病に対する有効性及び安全性に関する臨床試験（未公表）
12. バイエル薬品株式会社. 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関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX. 3 子豚における Baycox

vet. (5%懸濁液) の忍容性【ID 17924】(未公表)

13. バイエル薬品株式会社. 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関する資料(トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤(牛用バイコックス)及び豚の経口投与剤(豚用バイコックス)) 添付資料: IX. 4 PNR140/1348 の子豚における安全性試験(未公表)
14. バイエル薬品株式会社. 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関する資料(トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤(牛用バイコックス)及び豚の経口投与剤(豚用バイコックス)) 添付資料: XIV. 2 PNR140/1348 の豚コクシジウム病に対する有効性及び安全性に関する臨床試験(未公表)
15. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 20 年 4 月 17 日付け府食第 428 号): 別添 動物用医薬品評価書「トルトラズリル」(第 2 版)
16. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書(非公表)
17. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 1 (非公表)
18. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 2 (非公表)
19. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 3 (非公表)
20. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 4 (非公表)
21. バイエル薬品株式会社. 「牛用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 5 (非公表)
22. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書(非公表)
23. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 1 (非公表)
24. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 2 (非公表)
25. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 3 (非公表)
26. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 4 (非公表)
27. バイエル薬品株式会社. 「豚用バイコックス」再審査申請書: 動物用医薬品再審査申請書 添付資料 5 (非公表)

動物用医薬品評価書

トルトラズリル

(第2版)

2008年4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	5
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯等	6
 II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験 (ラット)	7
(2) 投与試験 (鶏)	7
(3) 投与試験 (七面鳥)	7
(4) 投与試験 (豚)	8
(5) 投与試験 (牛)	9
2. 残留試験	9
(1) 残留試験 (鶏)	9
(2) 残留試験 (七面鳥)	10
(3) 残留試験 (豚)	10
(4) 残留試験 (牛)	10
(5) 残留試験 (羊)	11
3. 急性毒性試験	11
4. 亜急性毒性試験	11
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)	11
(2) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	12
(3) 13週間亜急性毒性試験 (Tスルホン、イヌ)	12
(参考) 15週間亜急性毒性試験 (Tスルホン、ラット)	13
5. 慢性毒性/発がん性試験	13
(1) 24ヶ月慢性毒性/発がん性試験 (マウス)	13
(2) 30ヶ月慢性毒性/発がん性試験 (ラット)	14
(3) 内分泌への影響を検討した特殊試験 (ラット)	15
6. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	16
(2) 催奇形性試験 (ラット)	16
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	17

7. 遺伝毒性試験	18
(1) 遺伝毒性に関する各種試験	18
8. 一般薬理試験	19
(1) トルトラズリル	19
(2) Tスルホン	20
9. その他	22
(1) 皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性	22
(2) 皮膚感作性試験（モルモット）	22
Ⅲ. 食品健康影響評価	23
1. 毒性学的影響について	23
(1) 亜急性毒性試験	23
(2) 生殖発生毒性試験	23
(3) 遺伝毒性/慢性毒性/発がん性	23
(4) 毒性学的影響のエンドポイント	24
2. 一日摂取許容量（ADI）の設定について	24
3. 食品健康影響評価について	24
・ 別紙1：検査値等の略称	25
・ 参照	26

〈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 国民からの御意見・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（報告）
（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（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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

(2006 年 12 月 21 日から)

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

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

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

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 真
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

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 レポート、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。

評価に供した試験成績は動物代謝・残留 (ラット、豚、牛、羊、鶏、七面鳥)、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性 (マウス及びラット)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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が主要な存在形態であることが判明している。このため、トルトラズリルスルホンについても急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性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認められている。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認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた 30 ヶ月慢性毒性/発がん性併合試験、ラットを用いた催奇形性試験の 1mg/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、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01mg/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

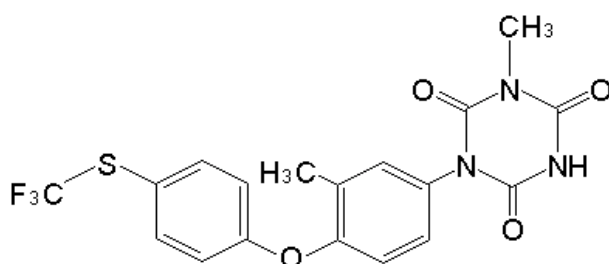
4. 分子式

C₁₈H₁₄F₃N₃O₄S

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。EMA 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

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

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これまで国内での使用はない。諸外国においては EU をはじめオーストラリア、ニュージーランド及びアジア等で家禽、豚、牛等を対象として使用されている。米国及びカナダでは承認された製剤はない。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験（ラット）（参照 1）

ラットに ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与（20mg/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、36 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\max}$ は 24、8 時間で、 $T_{1/2}$ は 76.0、23.7 時間であった。投与後 168 時間までに投与された量のほとんどが糞を主要経路として排泄され、糞便中への排泄は 80%以上、尿中への排泄は 2-6%程度であった。糞及び胆汁中の代謝物が解析されたところ、主要なものは未変化体であったが、その他には未変化体と 4つの代謝物がみられ、トルトラズリルスルホキシド(以降；T スルホキシド)、同スルホン（以降；T スルホン）、同ヒドロキシメチル化合物、同ヒドロキシメチル化合物のスルホン(雄のみ)、同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。

(2) 投与試験（鶏）（参照 2）

雄ブロイラー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、15.5 日後に各 1 羽が剖検され組織中濃度が測定されている。最終投与後 4.5 日までに投与量の約 72%が排泄され、15.5 日では約 94%が排泄された。血漿中濃度の $C_{\max}$ は 21.0~28.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ の範囲で、 $T_{\max}$ は最終投与 0.5 日後であった。血漿中の消失は 15.5 日に剖検された 1 羽を用いて解析されており、2 相性の消失を示した。0.5 から約 8 日までの $T_{1/2}$ は 1.19 日、8 から 15.5 日までの $T_{1/2}$ は 3.27 日であった。組織中の分布では肝臓、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、特に残留は認められていない。

(3) 投与試験（七面鳥）（参照 3）

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 7mg/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

内、特に細胞膜近くに見られる顆粒小体

スルホキシド、T スルホンをマーカーとして血漿中濃度が測定されている。未変化体、T スルホキシドの C_{max} はそれぞれ約 $0.6\mu\text{g/mL}$ 、 $2\mu\text{g/mL}$ で T_{max} は最終投与直後であった。T スルホンでは最終投与後 24 時間まで約 $5\mu\text{g/mL}$ を示したがその後低下し、120 時間には $2\mu\text{g/mL}$ 程度まで減少した。

(4) 投与試験 (豚) (参照 4-7)

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 (20mg/kg 体重) し、70 日までの血液、組織中濃度、21 日までの尿、糞が調べられている。血漿中放射活性の C_{max} は雌雄とも約 $14\mu\text{g-eq/g}$ で、 T_{max} は雄 72 時間～6 日²、雌 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、72 時間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、28 日ではほぼ 100%となった。排泄率は雌雄平均で、21 日までに糞中に約 36%、尿中に約 12%が排泄され、その他ケージ洗浄液、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 $10.7\mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $8.4\mu\text{g-eq/g}$ 、腎臓で雄 $5.7\mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $6.0\mu\text{g-eq/g}$ 、筋肉で雄 $3.1\mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $3.2\mu\text{g-eq/g}$ 、皮膚で雄 $4.8\mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $3.9\mu\text{g-eq/g}$ 、脂肪で雄 $5.8\mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $6.1\mu\text{g-eq/g}$ で、ほとんどが T スルホン由来であった。70 日後には $0.1\mu\text{g-eq/g}$ 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 20mg/kg 体重) し、28 日までの血液を採取してトルトラズリル、T スルホキシド、T スルホンの体内動態が調べられている。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 、 $9.5\mu\text{g/mL}$ 、 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 、 $3.4\mu\text{g/mL}$ 、 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 、 $7.5\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 8.7 、 8.3 日、 $T_{1/2}$ は 10.3 、 16.9 日であった。AUC から求められた生物学的利用率はそれぞれ 69、66、63%であった。(参照 5)

雌子豚 3 頭に ^{14}C トルトラズリルを単回経口投与 (20mg/kg 体重) し、投与後 24 及び 72 時間に 2 頭、1 頭から、腎臓、肝臓、筋肉、脂肪を採取した。1 頭について 72 時間までの血液、尿及び糞を採取した。血漿中放射活性の C_{max} は $22.3\mu\text{g-eq/mL}$ 、 T_{max} は 24 時間後であった。投与後 72 時間までに尿中に 3.4%、糞中に 47.4%が排泄された。投与後 24 時間の各組織中で血漿より高かったのは肝臓、脂肪、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 トルトラズリルを単回静脈内又は強制経口投与 (各 20mg/kg 体重) し、60 日までの血液を採取してトルトラズリル、T スル

² 72 時間の次の採取が 6 日

ホキシド、T スルホンの体内動態が調べられている。トルトラズリルの $C_{\max}$ は静脈、経口投与でそれぞれ約 29.1、14.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は、投与直後、13.4 時間、 $T_{1/2}$ は 43.1、54.6 時間、平均滞留時間 (MRT) は 62.2、83.5 時間、T スルホキシドの $C_{\max}$ は約 6.79、5.52 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 36.5、36.8 時間、 $T_{1/2}$ は 39.5、47.6 時間、MRT は 81.7、90.7 時間、T スルホンの $C_{\max}$ は約 16.1、12.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 154、156 時間、 $T_{1/2}$ は 215、246 時間、MRT は 398、439 時間であった。AUC から求められた生物学的利用率はそれぞれ 76.2、84.9、86.4%であった。(参照 7)

(5) 投与試験(牛) (参照 8-9)

子牛(雌雄各 8 頭)に ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与(15 mg/kg 体重)し、28、56、84、91 日に雌雄各 2 頭から組織を採取した。さらに 21 日までの尿及び糞、28 日までの血液が採取され、体内動態が調べられている。血漿中濃度の $C_{\max}$ は雄 27.08 $\mu\text{g-eq/L}$ 、雌 39.74 $\mu\text{g-eq/L}$ 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 時間までの排泄率は尿で雄 3.5、雌 3.1%、糞で 5.2%、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 7 日以降は T スルホンが主要となった。投与後 28 日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)

3-4 ヶ月齢の子牛(雌雄各 5 頭)にトルトラズリル 5%懸濁液を単回経口投与(15mg/kg 体重)し、投与後 80 日までの血液が採取され、血漿中濃度が測定されている。トルトラズリルの血清中濃度の $C_{\max}$ は雄 37.3、雌 36.5mg/L、 $T_{\max}$ は雄 31.7、雌 36.4 時間、MRT は雄 126、雌 127 時間、 $T_{1/2}$ は雄 65.9、雌 62.6 時間で投与後 0.5 時間-37 日まで血清中に検出された。投与後 60 日以降は血清試料中から検出されなくなった。(参照 9)

2. 残留試験

(1) 残留試験(鶏) (参照 10)

12 日齢の雄ブロイラー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 7.7-10.8mg/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ている。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。14 日後には全組織が定量限界(筋肉：0.05 ppm、皮膚/脂肪：0.1 ppm、肝臓：0.3 ppm、腎臓：0.2ppm)未満となった。

(2)残留試験(七面鳥) (参照 11)

雄七面鳥にトルトラズリルを 2 日間飲水投与(目標は 7mg/kg 体重/日)し、1、4、8、10、12、14、18、20 日後に 10 羽から肝臓、腎臓、筋肉、脂肪を採取し、T スルホンの消長が測定されている。最も高い濃度が認められたのは投与 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、14 日後には全て定量限界(筋肉:0.05 ppm、皮膚/脂肪:0.1 ppm、肝臓:0.3 ppm、腎臓:0.2ppm)未満となった。

(3)残留試験(豚) (参照 12-14)

5 日齢の豚 24 頭(雌雄不明)にトルトラズリルを単回経口投与(20 mg/kg 体重)し、投与後 14、28、49、70 及び 91 日に組織を採取しトルトラズリル、T スルホキシド、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、91 日には定量限界(0.01-0.02ppm)未満となった。(参照 12)

3 日及び 5 日齢の豚にトルトラズリルを単回経口投与 (20mg/kg 体重) し、投与後 28、49、70 及び 91 日に雌雄各 2 頭から組織を採取しトルトラズリル、T スルホキシド、T スルホンの濃度を測定した³。2 試験が実施されているが、いずれも雌雄共に試験期間を通じて 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、70 あるいは 91 日には定量限界(0.02ppm)未満となった。(参照 13,14)

(4)残留試験(牛) (参照 15-17)

子牛にトルトラズリルを単回経口投与 (15mg/kg 体重) し、28、42、56、70、84 日後に 4 頭⁴から試料が採取され主要な残留物である T スルホンの濃度が測定されている。組織中濃度の比較では雌雄共に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の順であったが、70 日には全試料が定量限界 (0.03-0.04ppm) 未満となった。(参照 15)

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

³ 対照群 1 頭は投与 28 日後に測定

⁴ 28 日は雌 4 頭、他は雌雄各 2 頭あるいは雄 3 雌 1 頭

⁵ 対照群 1 頭は投与後 28 日に測定

⁶ 1 試験は雌雄同数、1 試験は雄のみ

(5) 残留試験(羊) (参照 18)

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 (20mg/kg 体重) し、35、38、40、42、44、46、48、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ている。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、50 日においても 0.04~0.18ppm 程度の残留が認められた。

3. 急性毒性試験 (参照 19-21)

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 22)

Wistar 系ラット (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、16.6mg/kg 体重/日、雌 : 0、1.2、4.7、17.4mg/kg 体重/日) における 3 ヶ月間亜急性毒性試験において認め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認められなかった。

一般的な臨床症状観察、飲水量に異常は認められなかった。

摂餌量、体重変化では高用量群の雌雄で低値が認められた。

眼検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では高用量群の雄、中用量群以上の雌で軽度の 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、網状赤血球の高値がみられた。血液像では高用量群雌に分節核球の高値と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 週の検査時に RBC、Hb 及び Ht の軽度の低値が認められたが、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認められず、またより長期の 30 ヶ月の試験においても同用量では影響は認め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られた。

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、高用量群雄にビリルビン、尿素の高値、高用量群雌にコレステロールの高値が認められた。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認められた。潜血便は認められなかった。

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⁷の高値、高用量群の雄で精巣の比重量の高値が認められた。

剖検では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では全投与群の数例に肝細胞のグリコーゲン蓄積に関連すると考えられる変化が認められ、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認められ、ほぼ同じ投与量を同系統に投与した後述の慢性毒性・発癌試験の12ヶ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/日であった。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 24)

ビーグル犬(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、13.5mg/kg 体重/日)における13週間亜急性毒性試験において認め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 投与群で雄の1例が投与5週目に腸重積のため切迫屠殺された。

一般的な臨床症状観察に異常は認められなかった。

体重変化、摂餌量、飲水量は13.5 mg 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、尿検査では異常は認められなかった。

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

剖検では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では未成熟な前立腺(0、1.5、4.5、13.5 mg 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)が認められた。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認め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/日であった。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (Tスルホン、イヌ) (参照 25)

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

⁷ 体重比重量を比重量という。

た。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、飲水量に異常は認められなかった。

摂餌量は 5,000ppm 投与群で減少が認められた。

体重変化は 1,000ppm 以上投与群で体重増加量の低値が認められた。

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、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は雄 8.3、雌 8.6 mg/kg 体重/日であった。

(参考) 15 週間亜急性毒性試験 (T スルホン、ラット) (参照 23)

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

試験期間中投与に関連した死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、体重変化に異常は認められなかった。

摂餌量、飲水量で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、剖検に異常は認められなかった。

眼検査、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験における NOAEL は雄で 11.2 mg/kg 体重/日、雌で 14.7 mg/kg 体重/日であった。

5. 慢性毒性/発がん性試験

(1) 24 ヶ月慢性毒性/発がん性試験 (マウス) (参照 26)

B6C3F₁ 系マウス (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、180 ppm ; 雄 : 0、9.9、41.4、95.2mg/kg 体重/日、雌 : 0、11.9、47.2、106.1mg/kg 体重/日) における 24 ヶ月慢性毒性/発がん性試験において認め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 ヶ月投与の後、中途剖検に供した。

死亡率、一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量に異常は認められなかった。

体重変化では、中用量群以上の雄で体重増加量の低値が認められた。

血液学的検査では、中用量群以上で雌雄とも赤血球数、Ht 値、Hb 値の低値が認められた。

血液生化学的検査では、中用量群以上で雌雄とも総ビリルビンの高値が認められた。

臓器重量では、投与 12 及び 24 ヶ月において高用量群雌雄に肝臓絶対及び比重量の高値が認められた。

剖検では異常は認められなかった。

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 9.9mg/kg 体重/日、雌で 11.9mg/kg 体重/日であった。また発がん性は認められなかった。

（２）30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験（ラット）（参照 27）

Wistar 系ラット（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、180 ppm； 雄：0、1.0、3.0、10.3mg/kg 体重/日、雌：0、1.3、4.3、16.2mg/kg 体重/日）における 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験において認め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 ヶ月投与の後、中途剖検に供した。

死亡率は高用量群雌に高値が認められた。

一般的な臨床症状観察では高用量群雌に一般状態の悪化、膣出血、蒼白及び被毛の乱れが認められた。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。飲水量に異常は認められなかった。

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認められた。

血液学的検査では、高用量群雄で白血球数、雌で赤血球数、Hb 値、Ht 値の低値が認められた。

血液生化学的検査では、高用量群雄でグルコース濃度、トリグリセライド濃度、雌で総タンパク質、Alb の低値が認められた。投与群雌雄に AP 活性の高値傾向が認められた。

尿検査では、高用量群雌雄でケトン体の増加が認められた。

眼検査では、高用量群雄でレンズ混濁の増加傾向が認められた。

剖検では、12 ヶ月での中途剖検では特に異常は認められなかった。死亡時、瀕死時、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、消瘦を示す動物が増加した。高用量群雌の膣では 2 例に液体貯留がみられた。

臓器重量について、投与 12 ヶ月において、高用量群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認められた。投与 30 ヶ月において高用量群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・比重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変について、投与 12 ヶ月では、高用量群雌に脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着減少が認められた。中用量群以上の雌で小黄体の増加が認められた。投与 30 ヶ月では、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認められた。高用量群雄に副腎皮質過形成の減少、網膜変性の増加が認められた。高用量群雌に黄体数の増加、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、有意差なしのため削除）が認められた。中用量群以上

の雌に大腿、胸骨及び脊椎の骨髓過形成の増加が認められた。腫瘍性病変について、投与 12 ヶ月では異常は認められなかった。投与 30 ヶ月では、高用量群の雌で子宮腺腫、腺癌の増加、未分化癌の増加傾向が認められた。良性、悪性をあ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、特に高用量群雌で投与 631-720 日に多く認められた。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-細胞腺腫の減少が認められた。

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/日であった。

(3) 内分泌系への影響を検討した特殊試験（ラット）（参照 28-32）

ラット 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験高用量群雌に下垂体、乳腺、副腎、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認められことから、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ている。

15 ヶ月齢の高齢 Wistar 系雌ラットを用いた 49 週間混餌投与試験では 180ppm(16.9mg/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認められ、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 群では卵巢重量の増加も認められた（参照 28）。妊娠 Wistar 系ラットを用いた約 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認められている（参照 29）。しかし、14 週齢の Wistar 系雌ラットを用いた 12 週間混餌投与試験ではプロラクチンの変化は認められず、180ppm(10.9mg/kg 体重/日)群以上で LH、エストロゲン濃度の低下が認められている（参照 30）。これらの LH、エストロゲン、プロゲステロン、プロラクチンの低下、及びラットを用いた 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験で認められた乳腺等の変化は、本剤による下垂体及び卵巢ホルモンの変調を示している。特に 15 ヶ月齢の高齢 Wistar 系雌ラットを用いた 49 週間混餌投与試験におけるエストロゲン、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、げっ歯類に認められるプロラクチンの卵巢への影響はヒトでは認め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）。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照 33)

CD ラットを用いた混餌(0、4、15、60ppm)投与による2世代繁殖試験が実施されている。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回目の交配終了後または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回目の交配終了後またはF_{2b}児の最終剖検時(ほ育4日)まで投与した。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。剖検についても特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、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ー(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認められなかった。

60ppm投与群でF_{1a}及びF_{2b}児のほ育4日までの生存率に有意な低下が認められた。15ppm以下の投与群ではこれらの異常は認められなかった。分娩後4日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(1.25mg/kg体重/日)であった。

(2) 催奇形性試験(ラット)(参照 34-37)

Wistar ラット(雌25匹/群)を用いたトルトラズリルの経口投与(0、3、10、30mg/kg体重/日及び0、1mg/kg体重/日)による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。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認められなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察に投与の影響は認められなかった。

3mg以上投与群の母動物に体重増加量の低値が認められた。

妊娠率、着床数、吸収胚数、胎児の性比に投与の影響は認められなかった。

30mg投与群に胎児体重の低値、骨格変異胎児数、矮小胎児数の増加が認められたが、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1mg/kg体重/日、胎児に対して10mg/kg体重/日であった。催奇形性はみられなかった。(参照 34,35)

SD ラット(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、30mg/kg体重/日)による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。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認められなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察では 30mg 投与群に自発運動抑制、衰弱、退色便が認められた。

10mg 以上投与群の母動物に体重の低値が認められ、30mg 投与群では摂餌量の低下も認められた。

剖検及び臓器重量では 30mg 投与群に副腎の肥大、喉頭に多発性の黒色帯が認められ、純体重増加量⁸に低値が認められた。

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、胎児体重に投与の影響は認められなかった。胎盤重量の減少が 30mg 投与群で認められた。

30mg 投与群の胎児に骨格変異の増加が認められたが、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 3mg/kg 体重/日、胎児に対して 10mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。(参照 36)

Wistar ラット（雌 25 匹/群）を用いた T スルホンの経口投与（0、10、30、90mg/kg 体重/日及び 0、300mg/kg 体重/日）による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。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認められなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察に投与の影響は認められなかった。

300mg 投与群の母動物に摂餌量、体重の低値が認められた。

着床数、同腹児数、吸収胚数、性比、胎児体重に投与の影響は認められなかった。300mg 投与群の胎児に骨化不全の増加が認められたが、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 90mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。(参照 37)

（3）催奇形性試験（ウサギ）（参照 38,39）

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、10mg/kg 体重/日）による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。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。

10mg 投与群において母動物の死亡が 2 例認められ、残りの母動物も帝王切開までに全て流産した。

3mg 投与群の母動物に流産と体重増加量の低値が認められ、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、奇形胎児数に投与の影響は認められなかった。(参照 38)

⁸ [妊娠 20 日の体重－（胎児も含めた）子宮]－妊娠 0 日の体重

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、2mg/kg 体重/日）による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日までの間行い、29 日に帝王切開及び剖検を行った。投与に関連した死亡は認められなかった。

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、及び胎盤重量、胎児数、吸収胚数、性比、胎児体重、奇形発生率に投与の影響は認められなかった。

これらの試験における NOAEL は母動物及び胎児に対して 2mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。（参照 39）

7. 遺伝毒性試験

（１）遺伝毒性に関する各種試験

in vitro 試験

表 1 トルトラズリル

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	20-12,500µg/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)
前進突然変異試験	CHO/HGPRT	30-80µg/mL(±S9) ²⁾	陰性 (参照 43)
		60-80µg/mL(±S9) ³⁾	陰性 (参照 44)
染色体異常試験	CHO-WBI	10-100µg/mL(-S9) ⁴⁾ 5.0-50µg/mL(+S9) ⁵⁾	陰性 (参照 45)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	0.1-25.1µg/mL ⁶⁾	陰性 (参照 46)

1). それぞれについて毒性が認められる用量まで試験が実施されている

2). 予備試験で 100µg/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 時間暴露、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 80µg/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 125µg/mL 以上で細胞毒性。

5). 予備試験で 125µg/mL 以上で細胞毒性。本試験で 100µg/mL で細胞毒性。

6). 25.1µg/mL で細胞毒性。

表 2 T スルホン

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA985,TA100	20-12,500 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照 47)

	<i>S. typhimurium</i> TA1538	31.3-500µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照 48)
前進突然変異試験	CHO/ <i>HGPRT</i>	100-350µg/mL(-S9) ²⁾ 50-350µg/mL(+S9) ³⁾	陰性 (参照 49)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	1.0-25.1µg/mL ⁴⁾	陰性 (参照 50)

1). それぞれについて毒性が認められる用量まで試験が実施されている

2). 300µg/mL 以上で著しい細胞毒性。

3). 250µg/mL 以上で著しい細胞毒性。

4). 25.1µg/mL で細胞毒性。

in vivo 試験

表 3 トルトラズリル

試験系	試験対象	用量	結果
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	30mg/kg 体重/日 7 日間	陰性 (参照 31)
		300、600mg/kg 体重/日 単回経口	陰性 (参照 31)

表 4 T スルホン

試験系	試験対象	用量	結果
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)

上記のようにトルトラズリル、T スルホンについて *in vitro* 試験、*in vivo* 試験が実施されたが、いずれも陰性であった。このことからトルトラズリル及び T スルホンは遺伝毒性を示さないと考えられる。また、ラットの発がん性試験において子宮内膜がんの増加が認められたが、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認められなかった。

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 (参照 53)

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)、反射 (ラット；舌下顎反射、神経伝達阻害)において、100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。

② 平滑筋に対する作用 (参照 54)

摘出気管(モルモット；自発収縮)においては、10⁻⁷g/mL までの濃度で摘出

気管の固有緊張(トーン)、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。

③ 呼吸循環器系への作用 (参照 55)

100mg/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、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、SV の低下傾向、TPR の上昇傾向等の弱い昇圧効果が 100mg/kg で認められた(30mg 以下では影響なし)。

④ 消化器官系に対する作用 (参照 56)

腸管輸送能(ラット;炭末移動)、胃忍容性(ラット;損傷測定)においては、8mg/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、8mg/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。

⑤ 血液系への作用 (参照 57)

血液系への作用は、トロンボエラストグラフ、Ht、Hg、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、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、100mg/kg までの経口投与では影響は認められなかった。

⑥ その他 (参照 58-60)

尿排泄への作用(ラット;尿量、Na⁺、K⁺測定)においては 100mg/kg の経口投与で Na⁺の排泄が増加した。30mg/kg までの濃度では影響は認められなかった。(参照 58)

血糖値、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 100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。耐糖能(絶食ラット;グルコース経口負荷試験)においては、100mg/kg までの経口投与では影響は認められなかった。(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、100μg/mL までの濃度では影響は認められなかった。(参照 60)

(2) T スルホン

① 一般症状及び行動 (参照 61,62)

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

オープンフィールドテスト(ラット)において、100mg/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 (参照 62)

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)、カタレプシー(ラット)において、100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。中枢性協調能(マウス；平行棒法)においては 100mg/kg 体重の経口投与でバランス保持時間の一時的な短縮、体温測定(ラット)においては一時的な軽度の低下が認められた。

③ 平滑筋に対する作用 (参照 63)

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

④ 呼吸循環器系への作用 (参照 62,64)

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

100mg/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、動脈血 CO_2/O_2 圧 (いずれも麻酔イヌ)を観察したが、30mg/kg 体重で一過性の TPR の低下が認められた。これに対応して心拍数、CO、SV の一過性の増加が認められている。(参照 64)

⑤ 消化器官系に対する作用 (参照 63,65)

腸管輸送能(ラット；炭末移動)においては、100mg/kg までの濃度の経口投与で影響を及ぼさなかった。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、30mg/kg 以上の濃度の経口投与で病変が認められた。胃酸基礎分泌(ラット；胃管流液の測定)においては、100mg/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。

⑥ 血液系への作用 (参照 66)

血液系への作用は、トロンボエラストグラフ、Ht、Hg、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、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。100mg/kg 体重の経口投与で弱い血小板凝集の抑制が認められた(30mg/kg 体重では影響なし)。他はいずれも影響は認められなかった。

⑦ その他（参照 58,61,67,68）

神経筋収縮(麻酔ラット；電気収縮)においては 100mg/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認められなかった。（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 100mg/kg までの濃度では影響は認められなかった。（参照 58）

血糖値、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 100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。絶食ラットでは 100mg/kg の投与で一過的なトリグリセライド値の低下が認められた(30mg/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、10mg/kg 以上の経口投与で血糖値の上昇が認められた。（参照 67）

ラット（HsdCpb:WU、約 6 週齢、雄、8 頭/群）に T スルフォンを単回経口投与（0、3、10、30、100 mL/kg 体重）し、尿量、尿中電解質排泄に対する影響の有無を検討した。

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認められなかった。（参照 68）

9. その他

（１）皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性（参照 69）

HC:NZW 白色ウサギを用いて皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性が検討されている。皮膚については除毛部に 500mg 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、被験物質除去後 1、24、48、72 時間後及び 7、14 日後の皮膚の紅斑、鱗屑、浮腫を、眼については 30mg 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、72 時間後及び 7、14、21 日後の状態が観察されている。本試験系において皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性は認められなかった。

（２）皮膚感作性試験（モルモット）（参照 70，71）

モルモットに 0.2%のトルトラズリル 0.1mL を皮内投与し、1 週後さらに除毛したその周辺部の皮膚に 25%溶液 0.5mL 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 0.5mL を適用したプラスターを用いて誘発が実施されている。本試験条件下で感作性は認められなかった。（参照 70）

CrI:HA 系の SPF モルモット（20 匹/投与群、10 匹/対照群）に 5%のトルトラズリル製剤 0.1mL/部位を頸背部より脊椎の両側部位にかけて 3 箇所（それぞれ 1 列）に皮内投与した。1 週後さらに除毛した皮内感作部位周辺に 50%のトルト

ラズリル製剤 0.5mL 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 0.5mL 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認められず、皮膚感作性は示さないと考えられた。(参照 71)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

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 ヶ月及び 13 週間の試験が実施されており、最も低い NOAEL は 3 ヶ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。

(2) 生殖発生毒性試験

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、ラット、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認められず、催奇形性も認められなかった。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 1mg/kg 体重/日であった。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、催奇形性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性/慢性毒性/発がん性試験

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 Ames 試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の小核試験、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 Ames 試験、前進突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、*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 スルホンは遺伝毒性を示さないと考えられる。

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 ヶ月、ラットの 30 ヶ月の 2 試験が実施されている。マウスの試験では発がん性は認められなかったが、ラットの試験においては 16.2mg 投与群の雌で子宮腺腫、腺癌の増加、未分化癌の増加傾向が認められ、良性、悪性をあ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、トルトラズリルの

ラットの 30 ヶ月試験では、下垂体、副腎、乳腺に投与に関連した影響が認められ、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報告がされている。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 ヶ月慢性毒性／発がん性試験における 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された。

（４）毒性学的影響のエンドポイントについて

最も低い投与量で認められた毒性影響はラットを用いた 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験、ラット催奇形性試験で NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

２．一日摂取許容量(ADI)の設定について

トルトラズリルについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。毒性学的影響について最も低い NOAEL は、ラットの 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験及びラットの催奇形性試験における 1mg/kg 体重/日であった。

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

３．食品健康影響評価について

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、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

トルトラズリル 0.01mg/kg 体重/日

<別紙 1 : 検査値等の略称>

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<参照>

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

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

administration, 社内資料

35. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Study of the embryotoxic effects in rats following oral administration (supplement to study no. T5016710), 社内資料
36. バイエルメディカル (株), A developmental toxicity study with Bay Vi 9142 in the Sprague-Dawley rat (study no. 94-612-CG), 社内資料
37. バイエルメディカル (株), Embryotoxicity (including teratogenicity) study with Bay Vi 9143 in the rat. Report part I, 社内資料
38. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Studies for embryotoxic effects in rabbits after oral administration, 社内資料
39. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Developmental toxicity study in rabbits after oral administration (study no. T6058030), 社内資料
40. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for the investigation of point mutagenic effects, 社内資料
41. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action (study no. T1024249), 社内資料
42. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024249), 社内資料
43. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T5351.332), 社内資料
44. バイエルメディカル (株), Bay VI 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T8203.332020), 社内資料
45. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: In an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells, 社内資料
46. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay (study no. T4008736), 社内資料
47. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenicaction (study no. T 1024276), 社内資料
48. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024276), 社内資料
49. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the CHO-HGPRT assay in vitro (study no. T 3039768), 社内資料
50. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay, 社内資料
51. バイエルメディカル (株), Toltrazuril: Micronucleus test in mice (study no. 5008 MAS), 社内資料
52. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects (study no. T 9025525), 社内資料
53. バイエルメディカル (株), CNS safety pharmacology study with Bay Vi 9142 on oral

administration, 社内資料

54. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: General/safety respiratory pharmacology: Evaluation of bronchoactivity in the guinea-pig isolated trachea, 社内資料
55. バイエルメディカル (株), Bay VI 9142: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 5010806), 社内資料
56. バイエルメディカル (株), Safety pharmacology on Bay VI 9142 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and basal gastric acid secretion in rats, 社内資料
57. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Blood-pharmacological investigations (study no. P 3010796), 社内資料
58. バイエルメディカル (株), Test for diuretic activity in rats (study no. P 2010795), 社内資料
59. バイエルメディカル (株), Effect of orally administered Bay Vi 9142 on the blood glucose and serum triglyceride concentrations in fed rats and fasted rats and on the glucose tolerance of fasted rats, 社内資料
60. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: General respiratory pharmacology: anti-allergic and pseudo-allergic activity, 社内資料
61. バイエルメディカル (株), Bay VI 9143: CNS safety pharmacology after a single oral administration, 社内資料
62. バイエルメディカル (株), Bay vi 9143: Effects of oral administration on bronchoactivity in the anaesthetised spontaneously-breathing guinea-pig, 社内資料
63. バイエルメディカル (株), General pharmacology of Bay Vi 9143 in the gastrointestinal tract: its effects on acetylcholine induced ileal spasms, on the stimulated gastric acid secretion and on indomethacin-induced ulcers, 社内資料
64. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 701 1294), 社内資料
65. バイエルメディカル (株), Safety pharmacology of Bay Vi 9143 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and on basal gastric acid secretion in rats, 社内資料
66. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Blood-pharmacological investigations (study no. P 5011292), 社内資料
67. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9143: Influence on the blood glucose and serum triglyceride concentrations of fasted or fed rats and on the oral glucose tolerance of fasted rats after oral administration (study no. P 1011298), 社内資料
68. バイエル薬品 (株), Toltrazuril-Sulfone Effect of a single oral administration on diuresis in rats (Study T 6065140), 社内資料
69. バイエルメディカル (株), Bay Vi 9142: Investigations into the irritancy/corrosivity

potential for skin and eye (rabbit) (study no. T5027141), 社内資料

70. バイエルメディカル(株), Bay Vi 9142: Investigations for skin-sensitizing effects in guinea-pigs (study no. T 4024981), 社内資料

71. バイエル薬品(株), STUDY FOR THE SKIN SENSITIZATION EFFECT IN GUINEA PIGS (Guinea Pig Maximization Test according to Magnusson and Kligman)(Report No. PH-33498), 社内資料