

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

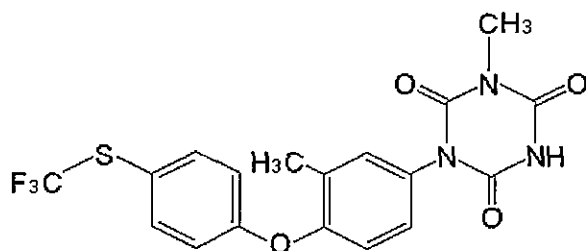
4. 分子式

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$

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

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 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 $\mu\text{g}\text{-eq}/\text{L}$ 、雌 39.74 $\mu\text{g}\text{-eq}/\text{L}$ 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:0.05ppm、皮膚/脂肪:0.1ppm、肝臓:0.3ppm、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(20mg/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、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、高用量群雄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