

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 カ月慢性毒性/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

の雌に大腿、胸骨及び脊髄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 群では卵巣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巣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巣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) ²⁾	陰性 (参照 42)
前進突然変異試験	CHO/HGPRT	30-80µg/mL(±S9) ³⁾	陰性 (参照 43)
		60-80µg/mL(±S9) ⁴⁾	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/HGPRT	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、神経伝達障害)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 週間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)

Crl: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 0.5mL 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