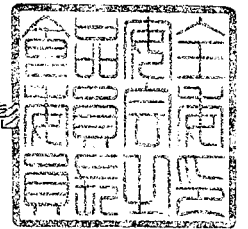


府 食 第 4 6 0 号  
平成19年5月10日

厚生労働大臣  
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

厚生労働省発食安第1023008号(平成18年10月23日付け)をもって貴省から当委員会に対し意見を求められ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1日摂取許容量を0.01mg/kg体重/日と設定する



## 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

2007年5月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	8
(1) 急性毒性試験	8
(2) 亜急性毒性試験	8
(3) 慢性毒性試験／発がん性試験	9
(4) 生殖発生毒性試験	11
(5) 遺伝毒性試験	13
(6) 一般薬理試験	14
(7) その他	16
3. 食品健康影響評価について	17
4. 参考文献	20

<審議の経緯>

平成18年10月23日

厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成18年10月26日

第165回食品安全委員会（要請事項説明）

平成18年11月17日

第64回動物用医薬品専門調査会

平成18年12月15日

第65回動物用医薬品専門調査会

平成19年 2月23日

第69回動物用医薬品専門調査会

平成19年 3月15日

第182回食品安全委員会（報告）

平成19年 3月15日

— 4月13日

国民からの意見情報の募集

平成19年 5月 9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

平成19年 5月10日

第189回食品安全委員会委員会（報告）

同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員>

平成18年12月20日まで

平成18年12月21日から

寺田 雅昭（委員長）

見上 彪（委員長）

見上 彪（委員長代理）

小泉 直子（委員長代理\*）

小泉 直子

長尾 拓

長尾 拓

野村 一正

野村 一正

畑江 敬子

畑江 敬子

廣瀬 雅雄\*\*

本間 清一

本間 清一

\*平成19年2月1日から

\*\*平成19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〉

平成19年2月12日から

三森 国敏(座長)		三森 国敏(座長)	
井上 松久(座長代理)		井上 松久(座長代理)	
青木 宙	津田 修治	青木 宙	寺本 昭二
明石 博臣	寺本 昭二	明石 博臣	長尾 美奈子
江馬 眞	長尾 美奈子	江馬 眞	中村 政幸
大野 泰雄	中村 政幸	小川 久美子	林 眞
小川 久美子	林 眞	渋谷 淳	平塚 明一
渋谷 淳	藤田 正一	嶋田 甚五郎	藤田 正一
嶋田 甚五郎	吉田 緑	鈴木 勝士	吉田 緑
鈴木 勝士		津田 修治	

## 要約

抗コクシジウム剤である「トルトラズリル(Toltrazuril)」について、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。

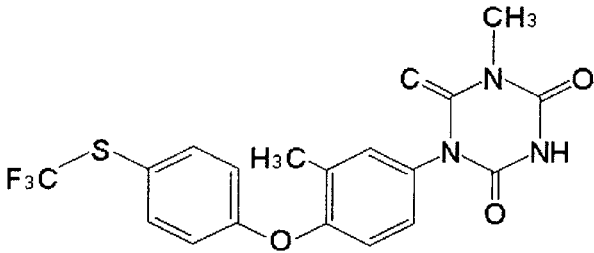
# トルトラズリルの食品健康影響評価について

## 1. 薬剤の概要

### (1) 物質名

トルトラズリル (Toltrazuril)

### (2) 構造式



(3) 分子式:  $C_{18}H_{14}F_3NO_4S$

(4) 分子量: 425.38

(5) 常温における性状: 白色の結晶性の粉末

(6) 融点: 193-196°C

(7) 溶解度: 測定温度 25°Cでの各溶媒に対する溶解度 (%)

酢酸エチル (9.7%)、1,2 ジクロロエタン (3.2%)、メタノール (1.3%)、水 ( $1.9 \times 10^{-4}$ %)、1 mol/L 塩酸 ( $4.2 \times 10^{-4}$ %)

### (8) 効能・効果

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<sup>a</sup>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。

### (9) その他

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。米国では承認された製剤はない。なお、カナダでは 2005 年に承認が取り消されている。

## 2. 毒性試験の概要

### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

<sup>a</sup> Wall forming bodies; オーシスト壁を形成する前のマクロガモント(マクロガモトサイト)の細胞質内、特に細胞膜近くに見られる顆粒小体

### 【ラットにおける投与試験】

ラットに  $^{14}\text{C}$  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 $\mu\text{g-eq/mL}$ 、 $T_{\max}$  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。糞およ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。<sup>(1)</sup>

### 【鶏における投与試験】

雄ブロイラー4羽に  $^{14}\text{C}$  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、最終投与後 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 $\mu\text{g-eq/mL}$  の範囲で、 $T_{\max}$  は最終投与後 0.5 日であった。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。<sup>(2)</sup>

### 【七面鳥における投与試験】

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 時間までの血液が採取され、未変化体、T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。<sup>(3)</sup>

### 【豚における投与試験】

新生ブタ(雌雄各 14 頭)に  $^{14}\text{C}$  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<sup>b</sup>、雌 48 時間であった。雌雄いずれとも投与後 70 日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。<sup>(4)</sup>

<sup>b</sup> 72 時間の次の採取が 6 日



子ブタ(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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  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から求められた生物学的利用率はそれぞれ69、66、63%であった。<sup>(5)</sup>

雌子ブタ3頭に<sup>14</sup>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 $\mu\text{g-eq}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  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。<sup>(6)</sup>

子ブタ(8頭/群;雌雄未分別)に<sup>14</sup>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。<sup>(7)</sup>

#### 【牛における投与試験】

子ウシ(雌雄各8頭)に<sup>14</sup>C標識トルトラズリルを単回経口投与(15mg/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 $\mu\text{g-eq}/\text{L}$ 、雌39.74 $\mu\text{g-eq}/\text{L}$ 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。<sup>(8)</sup>

3-4ヶ月齢の子ウシ(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。<sup>(9)</sup>

#### 【鶏における残留試験】

12日齢の雄ブロイラーにトルトラズリルを7mg/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日までの動態がTスルホンをマーカーとして測定されている。最終投与後1日における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、皮膚/脂肪:0.1、肝臓:0.3、腎臓:0.2ppm)未満となった。<sup>(10)</sup>

#### 【七面鳥における残留試験】

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、皮膚/脂肪:0.1、肝臓:0.3、腎臓:0.2ppm)未満となった。<sup>(11)</sup>

#### 【豚における残留試験】

5日齢のブタ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。<sup>(12)</sup>

3日及び5日齢のブタ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<sup>c</sup>。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。<sup>(13)、(14)</sup>

#### 【牛における残留試験】

子ウシ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<sup>d</sup>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。<sup>(15)</sup>

2~3週齢のホルスタイン交雑種の子ウシにトルトラズリルを単回経口投与(15mg/kg 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<sup>e</sup>。2試験<sup>f</sup>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。<sup>(16)、(17)</sup>

#### 【ヒツジにおける残留試験】

子ヒツジ(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、

<sup>c</sup> 対照群1頭は投与後28日に測定

<sup>d</sup> 28日は雌4頭、他は雌雄各2頭あるいは雄3雌1頭

<sup>e</sup> 対照群1頭は投与後28日に測定

<sup>f</sup> 1試験は雌雄同数、1試験は雄のみ

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。<sup>(18)</sup>

## 2-2. 毒性試験

### (1) 急性毒性試験

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。LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 以上であった。<sup>(19)、(20)</sup>

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。LD<sub>50</sub> は雌雄で 5000 mg/kg 以上であった。<sup>(21)</sup>

### (2) 亜急性毒性試験

#### 【ラットを用いた 3 ヶ月亜急性毒性試験】<sup>(22)</sup>

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 および 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 および 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たん白質の低値、高用量群雌にビリルビン、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相対重量の高値、高用量群の雄で精巣の相対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。

#### 【ラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験】<sup>(23)</sup>

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。

#### 【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】<sup>(24)</sup>

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相対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・相対重量の低値、13.5 mg投与群で精巣の絶対・相対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。本試験での前立腺およ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。

#### 【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】<sup>(25)</sup>

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、1000、5000ppm;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5000ppm投与群で減少が認められた。

体重変化は1000ppm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。

### (3)慢性毒性/発がん性試験

#### 【マウスを用いた 24 ヶ月慢性毒性/発がん性試験】<sup>(26)</sup>

B6C3F<sub>1</sub>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相対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。

#### 【ラットを用いた 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験】<sup>(27)</sup>

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、雌で総たん白質、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、削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相対重量の高値、雄に精巣相対重量の高値、中用量群以上の雄に腎臓相対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・相対重量の高値、雄に脾臓絶対・相対重量の低値、雌に肝臓相対重量の高値、中用量群以上の雄で精巣絶対・相対重量の高値が認められた。