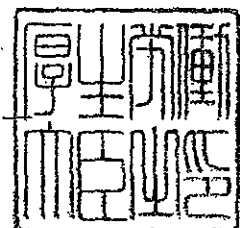


厚生労働省発食安第0710002号
平成 20 年 7 月 10 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ジクロルミド

平成 20 年 7 月 24 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 7 月 10 日厚生労働省発食安第 0710002 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくジクロルミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジクロルミド

1. 品目名：ジクロルミド (Dichlormid)

2. 用途：薬害軽減剤

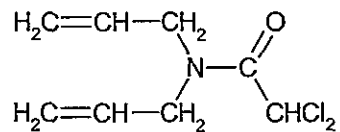
グルタチオン S-トランスフェラーゼを誘導し、除草剤のグルタチオン抱合を促進することにより適用作物における除草剤の解毒代謝を促進するものと考えられている。

3. 化学名

N,N-diallyl-2,2-dichloroacetamide (IUPAC)

2,2-dichloro-*N,N*-di-2-propenylacetamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$

分子量 208.1

水溶解度 4388 mg/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow}=1.8$ (25°C)

(Human Health Risk Assessment for Dichlormid より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では使用は認められていない。

本薬の米国における使用方法は以下のとおり。

作物名	剤形	使用量 (1シーズン当たりの使用量)	使用方法	使用時期	使用回数
とうもろこし	乳剤	0.216-0.54 lb ai/A (0.54 lb ai/A)	土壌散布	は種後 14 日まで	1-2 回
	SE 剤	0.275-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			
	マイクロエマルジョン	0.26-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			
	粒剤	0.3-0.52 lb ai/A (0.52 lb ai/A)			
	マイクロカプセル	0.25-0.51 lb ai/A (0.51 lb ai/A)			
	SC 剤	0.25-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ジクロルミド

② 分析法の概要

ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界 : 0.003~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、表を参照。

表 ジクロルミド海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
とうもろこし (穀粒)	8	乳剤	0.5 lb ai/A	1回	104-131日	<0.01
とうもろこし (穀粒)	20	マイクロエマルジョン	0.48 lb ai/A	1回	102-135日	<0.003

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112008号により食品安全委員会あて意見を求めたジクロルミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量	: 5 mg/kg 体重/day
(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(試験の種類)	亜急性毒性試験
(期間)	90日間
安全係数	: 300
<u>ADI</u>	<u>: 0.016 mg/kg 体重/day</u>

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において平成20年12月31日まで適用される基準値がとうもろこしに設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクロルミド本体

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価（案）においては、暴露評価対象物質としてジクロルミドを設定している。

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

米国におけるとうもろこしの基準は期間限定の基準であること、国際基準が設定されていないこと並びにカナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準が設定されていないことを踏まえ、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。

(3) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農薬名 ジクロルミド

(別紙)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし		0.05			0.05 ｱﾘｶ	【<0.003-<0.01(n=21)】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
米国のとうもろこしの基準については、平成20年12月31日まで適用されるTime-limited MRLである。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準の告示
平成19年 1月12日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 1月14日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年12月10日 第10回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成20年 3月31日 第38回農薬専門調査会幹事会
平成20年 4月10日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 5月15日 食品安全委員会（報告）
平成20年 5月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 7月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生へ諮問
平成20年 7月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

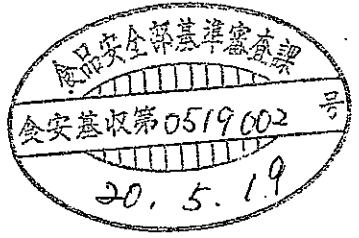
[委員]

- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

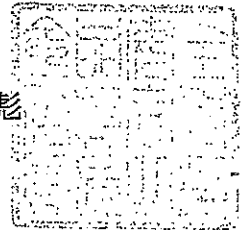
ジクロルミドについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府 食 第 5 2 5 号
平成 20 年 5 月 15 日

厚生労働大臣
舛添 要一 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

平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112008 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたジクロルミドに係る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

ジクロルミドの一日摂取許容量を 0.016 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジクロルミド

2008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	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	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	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 哺乳類における薬物動態	7
(2) 畜産動物における薬物動態	7
①ヤギ	7
②ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 土壌中半減期	8
(2) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 後作物残留試験	9
8. 一般薬理試験	10
9. 急性毒性試験	10
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
11. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	10
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	11

(4) 98 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	11
1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	11
(2) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)	12
1 3. 生殖発生毒性試験	12
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	12
(2) 発生毒性試験 (ラット)	12
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	12
1 4. 遺伝毒性試験	13
III. 食品健康影響評価	14
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	17
・別紙 2 : 検査値等略称	18
・参照	19

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照1)
- 2007年 1月 12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 0112008号)、関係書類の
接受 (参照2~5)
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照6)
- 2007年 12月 10日 第10回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照7)
- 2008年 3月 31日 第38回農薬専門調査会幹事会 (参照8)
- 2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 4月 10日 より 5月 9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月 14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 15日 第238回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友惠
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月 1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

薬害軽減剤である「ジクロルミド」(CAS No. 37764-25-3)について、各種評価書等(米国 EPA 評価書等)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、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(トウモロコシ)、土壌中運命、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、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。

試験結果から、ジクロルミド投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の1.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性試験の無毒性量は6.5 mg/kg 体重/日であり、用量設定を考慮すると、ラットの無毒性量は6.5 mg/kg 体重/日と考えられることから、より低値であったイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)の設定根拠とした。安全係数は、慢性毒性試験に供した動物種が1種類だったことから300とした米国 EPA の評価を妥当とし、0.016 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロルミド

英名：dichlormid

3. 化学名

IUPAC

和名：N,Nジアリル-2,2-ジクロロアセタミド

英名：N,Ndiallyl-2,2-dichloroacetamide

CAS (No. 37764-25-3)

和名：2,2-ジクロロ-N,Nジ-2-プロペニルアセタミド

英名：2,2-dichloro-N,Ndi-2-propenylacetamide

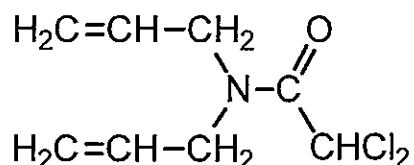
4. 分子式

C₈H₁₁Cl₂NO

5. 分子量

208.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロルミドは Stauffer Chemical Co. (現 Syngenta AG) によって開発された、除草剤の薬害軽減剤である。作用機序は、グルタチオンSトランスフェラーゼの合成を誘導し、グルタチオン抱合を促進することにより、標的作物における除草剤の解毒代謝を促進するものと考えられている。

日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国 EPA Federal Register (2005 年)、EPA 評価書 (2005 年) 及び Pesticide Manual を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験 (II. 1、2 及び 7) は、ジクロルミドのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -ジクロルミド) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ジクロルミドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 哺乳類における薬物動態

ジクロルミドは速やかに吸収、代謝され、24 時間以内に主として尿中に排出された。総投与放射能 (TAR) の 11% が CO_2 として呼気中に排泄された。代謝経路は 2 通り存在し、その 1 つはアルコールである代謝物 A が生成し、さらに酸化によって代謝物 B が生成される経路であった。代謝物 B は尿中及び糞中に雌雄とも見いだされる主要な代謝物であった。代謝物 A はさらに代謝を受けて少量の脱塩素化された代謝物になった。別の代謝経路として、ジクロルミドから直接、あるいは代謝物 C を経由して、代謝物 D が生成される経路が存在した。この代謝物 D は雌雄の尿中に認められた。

ジクロルミドの分布、代謝、排泄に腸肝循環が主要な役割を果たしていると考えられた。また CO_2 として排出されること、残留放射能が体内に広く分布していることから、ジクロルミドが生体内の代謝過程に取り込まれると考えられた。

(参照 2)

(2) 畜産動物における薬物動態

①ヤギ

泌乳期ヤギ (品種不明: 雌 1 匹) に ^{14}C -ジクロルミドを 1 日 1 回 5 日間強制経口投与 (14.4~14.9 mg/日) し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分は投与後 24 時間に排泄された。最終投与後 23 時間に排泄された放射能は 82% TAR に達した。乳汁、肝臓、腎臓及び筋肉中の残留放射能は 1% TAR 未満 (0.001 未満~0.064 mg/kg) であった。各組織中には親化合物、代謝物 A 及び E が存在したが、合計の残留量は 0.001 未満~0.040 mg/kg と、低いレベルであった。

ジクロルミドは広範に代謝され、親化合物の残留量は総残留放射能 (TRR) の 0.2~8.5% と、他の代謝物より低い残留量であった。個々の組織部位で同定された代謝物の合計は 0.6~22.7% TRR と少量であったため、代謝経路を明らかにすることはできなかったが、ほとんどの組織で代謝物 A 及び E が存在することから、N 脱アルキル化及び脱塩素化に続いて酸化が起こると考えられた。(参照 3)

②ニワトリ

産卵期ニワトリ（品種不明：雌5羽）に¹⁴C-ジクロルミドを1日1回14日間強制経口投与（1.75 mg/日）し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後24時間以内に放射能の大部分は排泄された。試験開始14日後には94.4%TRRが排泄物、1.1%TRRがケージ洗浄液中に存在し、卵黄、卵白、肝臓、胸部及び腿の筋肉、脂肪、皮膚の残留放射能はそれぞれ1%TRR未満であった。それぞれの組織中残留放射能のうち同定されたのは0%TRR（脂肪）～15.4%TRR（13日目の卵白）であり、ジクロルミドの卵及び組織における残留の程度や代謝経路を知るのには不十分であった。それぞれの組織（脂肪を除く）中には親化合物、代謝物A及びDが存在したが、合計の残留量は0.001未満～0.077 mg/kgであった。

組織中の親化合物の残留量がごく少量であったので、ジクロルミドは広範に代謝されたと考えられた。代謝経路としては、N脱アルキル化及び脱塩素化に続く酸化による、代謝物A、B、E及びFの生成が考えられた。（参照3）

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ジクロルミドを用い、トウモロコシにおける植物体内運命試験が実施された。トウモロコシ（品種不明）に¹⁴C-ジクロルミドを5.60 kg ai/ha（通常施用量の10倍）の用量で発芽前の土壌及び発芽後の茎葉に散布した。

抽出された残留放射能は幼若茎葉で63.0%TRR、収穫後の茎葉で53.1～53.8%TRRであったが、穀粒及び穂軸では6.8～7.8%TRRであった。

幼若茎葉中には親化合物、代謝物A及びDがそれぞれ4.2、4.9及び2.5%TRR存在したが、それ以外には未同定の代謝物UA（15.0%TRR、0.16mg/kg）が存在した。その他に同定された成分はなかった。収穫期茎葉中には代謝物D（5.3～5.9%TRR）及びUA（14.0～16.6%TRR）が存在し、発芽後散布区の収穫期茎葉には少量の親化合物及び代謝物A（0.9～1.2%TRR）が存在した。収穫期茎葉の抽出残渣を酵素及び酸加水分解処理して得た化合物は同定する事が出来なかった。しかし、通常施用量の10倍用量で確認された同定代謝物（ ≤ 0.010 mg/kg）及び未同定代謝物UA（ ≤ 0.045 mg/kg）は、通常施用量では検出されなかった。

トウモロコシにおけるジクロルミドの代謝は各部位で同じであり、代謝経路は2つ存在すると考えられた。1つは脱塩素化に続く酸化による代謝物Aの生成であり、他の1つはアリル基を失った後の酸化による代謝物Dの生成である。（参照2,3）

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中半減期

ジクロルミドは土壌中では微生物によって分解されると考えられた。推定半減期は8日と算出された。（参照4）

(2) 土壌吸着試験

ジクロルミドの土壌吸着試験が4種類の土壌を用いて実施された。吸着係数 K_d は 0.45(中央値)、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 39(中央値)であった。

ジクロルミドの土壌における移動性は高いと考えられた。(参照 3)

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 後作物残留試験

^{14}C -ジクロルミドを用い、後作物残留試験が実施された。砂壤土に ^{14}C -ジクロルミド乳剤を 0.56 kg ai /ha の処理量 (通常の施用量) で1回散布 (除草剤アセトクロールと混合散布) し、散布 30、120 及び 365 日後それぞれに小麦、にんじん及び大豆を植え付けた。

総残留放射能はいずれの供試植物においても 12.8%TRR であった。散布 30、120 及び 365 日後に播種した小麦における総残留放射能は、未成熟茎葉 (early forage) に 0.005~0.169 mg/kg、乾草(hay)に 0.017~0.639 mg/kg、麦わら (straw) に 0.014~0.629 mg/kg、穀粒に 0.017~0.295 mg/kg 存在した。

にんじんの芽における残留放射能は 0.005~0.115 mg/kg であり、散布 30 日後に植え付けしたにんじんの根における残留放射能は 0.038 mg/kg であった。大豆では未成熟茎葉で 0.005~0.122 mg/kg、乾燥植物体 (hay) に 0.014~0.331 mg/kg、収穫期の茎 (straw) に 0.010~0.139 mg/kg、子実に 0.019~0.039 mg/kg の残留放射能が検出された。どの部位においても、散布 30 日後に植え付けたもので残留量が最も多く、散布から植え付けまでの日数が長いほど残留量は少なかった。対照区の植物体からも放射能が検出され、土壌中のジクロルミドから発生した CO_2 が植物体に取り込まれたものと考えられた。

ジクロルミドは広範に代謝され、親化合物は小麦の未成熟茎葉及び収穫期植物体に少量 (0.01 mg/kg) 検出されたが、他の試料からは検出されなかった。小麦茎葉 (forage)、乾燥植物体 (hay)、麦わら (straw) 中には代謝物D、E、F、G、H、I及びJが0.001~0.024 mg/kg (0.3~3.7 %TRR) 存在した。放射能は小麦の植物体、麦わら及び穀粒の細胞成分や穀粒のデンプンからも検出された。散布120日後に植え付けしたにんじんの根部には代謝物H (0.001 mg/kg、6.3%TRR) が存在し、また散布30日後に植え付けしたにんじんの根部からは放射能で標識されたグルコー

スが検出 (0.001 mg/kg、2.0%TRR) された。処理30日及び120日後に植え付けした大豆では、幼若茎葉、収穫期植物体及び茎に代謝物E、F、G及びI (それぞれ0.001～0.013 mg/kg、0.9～3.9%TRR) が存在した。大豆の子実からはジクロロミドに関連した代謝物は同定できなかった。

後作物におけるジクロロミドの代謝経路は、2種類考えられた。1つはジクロロミドの脱塩素化による代謝物H及びIの生成であり、もう1つはアリル基を失うことによる代謝物Eの生成である。2つの代謝経路とも、最終的にはCO₂にまで代謝され、CO₂はさらに植物の細胞成分に取り込まれると考えられた。(参照3)

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

ジクロロミドを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表1に示されている。(参照2,3,4)

表1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	2,820	2,150
経皮	ラット	>2,040	
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>5.5	

注)ラットの系統、性別、使用動物数は不明

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。ジクロロミドは眼に対し軽度の刺激性が、皮膚に対し強い刺激性があると判断された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果から、ジクロロミドは弱い皮膚感作性があると判断された。(参照2,3)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,000 ppm 投与群雄及び 200 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。また 2,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝肥大、胆管色素沈着が、200 ppm 以上投与群雄で肝重量の増加及び軽度の (有意差のない) 肝脂肪沈着の

発生等、肝臓への影響が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群雄で肝臓への影響が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 20 ppm (雄：1.4 mg/kg 体重/日、雌：1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2,3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (品種不明：一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、1、5、25 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で体重増加抑制、血漿 CK 及び ALP 増加、肝重量の増加、随意筋の変性が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2,3)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与期間中雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 750 ppm (雄：55.4 mg/kg 体重/日、雌：61.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。

(参照 2)

(4) 98 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた吸入 (原体：0、2.0、19.9 及び 193 mg/L/日、1 日 6 時間、週 5 日全身暴露) 暴露による 98 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

19.9 mg/L/日以上暴露群において鼻嗅上皮粘膜への軽度の刺激性を示唆する病理組織学的変化が認められた。

また同群で肝臓、腎臓及び肺の比重量¹が増加したが、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では関連する所見は観察されなかった。

本試験において、19.9 mg/L/日以上暴露群において鼻粘膜の変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 mg/L/日であると考えられた。(参照 2,3)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統不明：一群雌雄各 64 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、100 及び 500 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、TG の軽度の減少が認められた。また同群雄で肝重量の増加、肝細胞空胞化及び色素沈着が認められた。

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

本試験において、500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2,3)

(2) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

マウス (系統不明、一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、50 及び 500 ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。同群雌で死亡率が若干上昇し、同群雄では腎臓及び生殖器に変化が認められた。

500 ppm 投与群雄でハーダー腺腺腫の発生増加が認められたが、この系統、性別で自然発生する腫瘍の発生率の変動範囲内であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：7.0 mg/kg 体重/日、雌：9.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2,3)

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、15、75 及び 500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、両世代の 500 ppm 投与群の親動物及び児動物で、軽微な体重増加抑制、摂餌量減少及び肝重量増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 75 ppm (P 雄：7.4 mg/kg 体重/日、P 雌：8.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2,3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒不明) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では 40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生、胸骨分節の不整列等の骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2,3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (品種、匹数不明) を用いた強制経口 (原体：0、5、30 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒不明) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では 180 mg/kg 体重/日投与群で脱毛の増加、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 180 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚吸収及び胎児死亡の増加、一腹当たり生存胎児数の減少、低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1.4. 遺伝毒性試験

ジクロロミドを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。ジクロロミドはマウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示したが、これは細胞毒性が見られた濃度での結果であり、また *in vivo* の試験を含むその他の試験で全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、3)

表 2 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (4 系統) <i>Escherichia coli</i>	~3,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来培養細胞 (L5178Y)	(処理濃度不明) (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	~1,200 µg/mL (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット肝細胞	処理 2 時間及び 16 時間後採取	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	ラット	(投与量不明)	陰性
	小核試験	マウス	(投与量不明)	陰性

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)細胞毒性がみられた濃度でのみ突然変異の発生頻度が上昇した。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロルミド」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、哺乳類では、ジクロルミドは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要な排泄経路は尿中であつた。主要な代謝物は代謝物 A、B、C 及び D であり、11% TAR が CO₂ として呼気中に排泄された。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は代謝物 A 及び D であり、親化合物は少量のみ存在した。また残留放射能の大部分が未同定であつた。

各種毒性試験結果から、ジクロルミド投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロルミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 1.4 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 6.5 mg/kg 体重/日であり、用量設定を考慮すると、ラットの無毒性量は 6.5 mg/kg 体重/日と考えられることから、より低値であつたイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量 5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数は、慢性毒性試験に供した動物種が 1 種類だったことから 300 とした米国 EPA の評価を妥当とし、0.016 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表3 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、1.4、14、140 雌：0、1.6、16、150	雄：1.4 雌：1.6 雄：肝臓への影響 雌：体重増加抑制等	雄：1.4 雌：1.6 雄：肝臓への影響 雌：体重増加抑制等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、100、250、750 ppm (最高用量を除き、検体摂取量不明)	雄：55.4 (750 ppm) 雌：61.2 (750 ppm) 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄：55.4 (750 ppm) 雌：61.2 (750 ppm) 毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.3、6.5、32.8 雌：0、1.5、7.5、37.1	雄：6.5 雌：7.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：6.5 雌：7.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、15、75、500 ppm P雄：0、1.5、7.4、48.5 雌：0、1.6、8.0、52.1 F ₁ 雄：0、1.8、8.9、59.4 雌：0、1.9、9.4、63.0	親動物及び児動物 P雄：7.4 P雌：8.0 F ₁ 雄：8.9 F ₁ 雌：9.4 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：7.4 P雌：8.0 F ₁ 雄：8.9 F ₁ 雌：9.4 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、10、40、160	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発現頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発現頻度増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18ヵ月間発がん性試験	0、10、50、500 ppm 雄：0、1.4、7.0、70.0 雌：0、1.84、9.2、92.4	雄：7.0 雌：9.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：7.0 雌：9.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、30、180	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等

			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雌雄：0、1、5、25、50	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：5 UF：300 cRfD：0.017	NOAEL：5 SF：300 ADI：0.016
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性毒性試験	イヌ 90日間亜急性毒性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量
 1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
A (R305588)	<i>N,N</i> diallyl glycolamide
B (R336075)	<i>N,N</i> diallyloxamic acid
C	<i>N</i> allyl-2,2-dichloro- <i>N</i> (2,3-dihydroxypropyl)acetamide
D	dichloroacetic acid
E (R326590)	<i>N</i> allyl-2,2-dichloroacetamide
F (R327940)	<i>N,N</i> diallylglyoxylamide
G	<i>N,N</i> diallyl-2-hydroxyacetamide
H	<i>N,N</i> di-2-propenylacetamide
I	2-chloro- <i>N,N</i> di-2-propenylacetamide
J	<i>N</i> allyl-2,2-glyoxlamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
CK	クレアチンキナーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能

<参照>

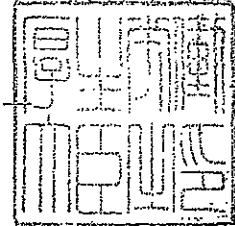
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Federal Register/Vol.70,No.35 (2005 年)
- 3 US EPA : Human Health Risk Assessment for Dichlormid (2005 年)
- 4 The e-Pesticide Manual(14th Edition) ver.4.0 : British Crop Protection Council
- 5 食品健康影響評価について：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-dichlormid-190112.pdf>)
- 6 第 174 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/index.html>)
- 7 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai10/index.html)
- 8 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai38/index.html)



厚生労働省発食安第0521004号
平成 20 年 5 月 21 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣、舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

トルトラズリル

平成20年7月16日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年5月21日付け厚生労働省発食安第0521004号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくトルトラズリルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トルトラズリル

1. 概要

(1) 品目名：トルトラズリル (Toltrazuril)

(2) 用途：牛、豚、鶏等のコクシジウム病の予防及び治療

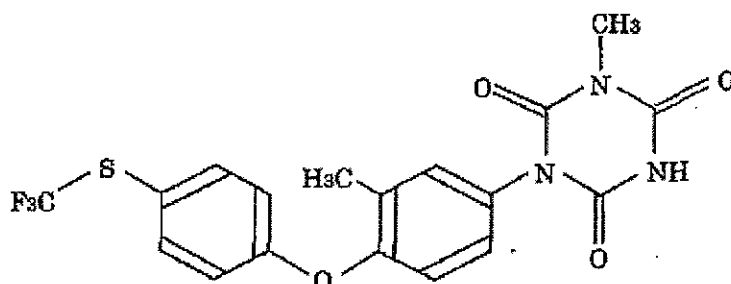
トルトラズリルはトリアジントリオン誘導体に属する化合物で、動物に寄生するコクシジウム原虫によるコクシジウム病の予防及び治療のための抗コクシジウム薬として、欧州等で用いられている。

(3) 化学名：

1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-(trifluoromethylsulfanyl)phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione
(IUPAC)

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
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₈H₁₄F₃N₃O₄S

分子量：425.38

常温における性状：白色の結晶性の粉末

融点：193～196℃

溶解性：水、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、メタノール及び1mol/l塩酸
に対する測定温度25℃での溶解度(%)は、それぞれ、 1.9×10^{-4} 、
9.7、3.2、1.3及び 4.2×10^{-4} である。

(5) 適用方法及び用量

トルトラズリルの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。
なお、今般の残留基準設定については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請
がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと

によるものである。

各国における、トルトラズリルの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休業期間* (日)
牛 (単回経口投与、15mg/kg 体重)	EU	63
	ニュージーランド	56
	日本	59
豚 (単回経口投与、20mg/kg 体重)	EU	70, 77
	ニュージーランド	49
	オーストラリア	70
	ノルウェー	77
	韓国	70
	日本	57
羊 (単回経口投与、20mg/kg 体重)	ノルウェー	42
鶏 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	8~25
	オーストラリア	14
	ブラジル	18
	コロンビア	16
七面鳥 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	16~35
	ブラジル	28
	コロンビア	18
	南アフリカ	14
	フィリピン	21
ガチョウ (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	南アフリカ	14
	コロンビア	18
	フィリピン	21
鳩 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	フィリピン	21
家さん (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	12~21
	ニュージーランド	14
	トルコ	21
	アルゼンチン	28
	コロンビア	16
	メキシコ	14
	タイ	19
	フィリピン	21
	中国	8

*休業期間は最終投与後の日数を示す。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛（雄8頭、雌8頭）に、¹⁴C標識トルトラズリルを15 mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後28、56、84及び91日の各組織を採取した。さらに、投与後21日までの尿及

び糞、28日までの血液を採取した。最高血漿中濃度 (C_{max}) は雄で $27.08 \mu\text{g-eq/L}$ 、雌で $39.74 \mu\text{g-eq/L}$ であり。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は雌雄とも120時間、消失半減期 ($T_{1/2}$) は雄で155時間、雌で154時間であった。血漿、排泄物及び組織における標識物は未変化体から経時的に代謝され、血漿、尿、糞では7日以降でトルトラズリルスルホンが主要となった。投与後28日における各組織では、雌雄とも、肝臓、腎臓、脂肪の順に放射活性が高濃度に分布し、そのほとんどはトルトラズリルスルホンであった。

2～3週齢の牛にトルトラズリルを 15mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後、28、42、56及び70日に各組織中を採取し、トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの濃度を測定した。試験期間を通じて、雌雄ともトルトラズリル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、トルトラズリルスルホンを除き、定量限界 (0.02ppm) 未満となった。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

豚 (雄14頭、雌14頭) に ^{14}C 標識トルトラズリルを 20mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後70日までの血液、各組織中濃度、及び21日までの尿、糞を調べた。血漿中放射活性 C_{max} は雌雄とも約 $14 \mu\text{g-eq/g}$ で、 T_{max} は雄72時間～6日*、雌48時間であった。血漿中の標識物は、投与後72時間までは未変化体が最も多く、その後は、トルトラズリルスルホンが主要になり、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%が排泄された。投与後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 $6.1 \mu\text{g-eq/g}$ でほとんどがトルトラズリルスルホン由来であった。70日後には、全ての組織で $0.1 \mu\text{g-eq/g}$ 以下に減少した。

5日齢の豚 (24頭) にトルトラズリルを 20mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後14、28、49、70及び91日に各組織中を採取し、トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの濃度を測定した。試験期間を通じて、トルトラズリル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日までには、定量限界 ($0.01-0.02 \text{ppm}$) 未満となった。

*72時間の次のサンプル採取が6日となっている。

(3) 羊における分布、代謝試験

羊 (雄2-3頭/群、雌3-4頭/群) にトルトラズリルを 20mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後35、38、40、42、44、46、48及び50日に各組織中を採取し、トルトラズリルスルホンの濃度を測定した。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。いずれも経時的に低下し、投与後50日において $0.04-0.18 \text{ppm}$ の残留を認めた。

(4) 鶏における分布、代謝試験

鶏 (雄4羽) に ^{14}C 標識トルトラズリルを 4mg/kg 体重、1日2回、2日間経口投与した。最終投与後0.5、4.5、8.5及び15.5日の各組織を採取した。最終投与後4.5日までに投与量の72%、15.5日までに約94%が排泄された。 C_{max} は $21.0-28.9 \mu\text{g-eq/g}$ 、 T_{max} は、

最終投与後 0.5 日であった。組織中の分布は、肝臓、腎臓がやや高めであったが、各組織とも 2 日前後の半減期で減少した。

(5) 七面鳥における分布、代謝試験

七面鳥にトルトラズリルを 25 ppm の濃度で 2 日間飲水投与（目標は、7 mg/kg 体重/日）した。最終投与後 120 時間までの血液を採取した。未変化体、トルトラズリルスルホキシドの 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。トルトラズリルスルホンは、最終投与後 24 時間まで約 $5 \mu\text{g/ml}$ を示した後、120 時間では、約 $2 \mu\text{g/ml}$ まで減少した。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシド

② 分析法の概要：

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法及び質量分析計付き高速液体クロマトグラフにより、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにトルトラズリルとして 15 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後 56 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、15mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
56	0.02±0.01	<0.01	<0.01	0.09±0.07	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
56	0.39±0.30	<0.01	<0.01	0.13±0.08	<0.01	<0.01(7),0.01

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
56	0.07±0.05	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 ppm

② ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後 49 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 1 に示す。

ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後 49 日の筋

肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表2に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
49	0.22±0.08	<0.01	<0.01	0.33±0.08	<0.01(3),0.05	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
49	1.02±0.35	<0.01	<0.01,0.02(2), 0.03	0.52±0.20	<0.01	0.09±0.05

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：トルトラズリルスルホン 0.02 ppm、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド 0.01 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
49	<0.02,0.02,0.03, 0.04(2),0.05(2),0.07	<0.02	<0.02	0.11±0.05	<0.02	<0.02

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
49	0.30±0.11	<0.02	<0.02	0.13±0.06	<0.02	<0.02(6),0.05, 0.06

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
49	0.08±0.04	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 ppm

- ③ 羊にトルトラズリルとして20 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後42日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
44	<0.03(5),0.03	<0.03(5),0.09	<0.04(3),0.04,0.06,0.35	<0.03(5),0.12

数値は、分析値示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm

- ④ 鶏にトルトラズリルとして7mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後8日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、7mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (最終投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
8	0.37±0.12	<0.02	<0.02	1.01±0.46	<0.02(4),0.02(6), 0.03,0.04,0.05, 0.06(2),0.07	<0.02

試験日 (最終投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
8	2.24±0.64	<0.02	<0.02,0.02(3), 0.03(3),0.05	1.80±0.68	<0.02	0.11±0.04

試験日 (最終投与後日数)	小腸		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
8	1.15±.056	<0.02(7),0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

- ⑤ 七面鳥にトルトラズリルとして7mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後8日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、7mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (最終投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
8	0.17±0.03	0.4±0.1	1.1±0.1	0.9±0.2

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉 0.05 ppm、脂肪 0.1 ppm、肝臓 0.3 ppm、腎臓 0.2 ppm

実施された残留試験成績の結果の詳細については、別紙1を参照

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項の規定に基づき、平成20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311016号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたトルトラズリルに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

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

5. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、豪州、ニュージーランドにおいて牛、豚、鶏等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：トルトラズリル並びにトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドをトルトラズリル含量に換算したものの和

(2) 基準値

別紙2のとおりである。

本剤については、食品、添加物等の規格基準 第1 食品 A 食品一般の成分規格の一般規則6において基準値が設定されているところである。

(3) ADI比

各食品において基準値の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	12.5
幼小児（1～6歳）	35.9
妊婦	11.8
高齢者（65歳以上）*	12.3

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙3のとおりである。

(別紙1)

対象動物におけるトルトラズリルの残留試験

- ① ウシにトルトラズリルとして15 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後28、42、56及び70日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表1に示す。

ウシにトルトラズリルとして15 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後28、42、56、70及び84日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を表2に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、15mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	0.71±0.23	<0.01(5),0.01, 0.02(2)	<0.01	2.36±1.37	<0.01(4),0.02, 0.04,0.05,0.06	<0.01
42	0.12±0.05	<0.01	<0.01	0.34±0.13	<0.01	<0.01
56	0.02±0.01	<0.01	<0.01	0.09±0.07	<0.01	<0.01
70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01(4),0.01(2), 0.03,0.05	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	6.14±1.98	<0.01(4),0.02, 0.05,0.07,0.09	<0.01,0.01(3), 0.02,0.03,0.04(2)	3.04±1.27	<0.01(4),0.01, 0.03,0.04,0.05	0.07±0.04
42	1.28±0.47	<0.01	<0.01	0.56±0.21	<0.01	<0.01(5),0.01(2), 0.03
56	0.39±0.30	<0.01	<0.01	0.13±0.08	<0.01	<0.01(7),0.01
70	0.08±0.07	<0.01	<0.01	<0.01,0.01,0.02(2), 0.03(2),0.04,0.09	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	1.99±0.98	<0.01(4),0.01, 0.02,0.03,0.04	<0.01(6),0.01(2)
42	0.31±0.14	<0.01	<0.01
56	0.07±0.05	<0.01	<0.01
70	<0.01(3),0.01(2), 0.02(2),0.05	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.01 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、15mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
28	0.63±0.15	1.55±0.23	4.20±0.20	2.20±0.38
42	0.10±0.07	0.25±0.17	0.83±0.53	0.39±0.27
56	<0.03	<0.03(2),0.03, 0.05	0.10±0.06	<0.03,0.03, 0.05,0.10
70	<0.03	<0.03	<0.04	<0.03
84	<0.03	<0.03	<0.04	<0.03

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm

- ② ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後 14、28、49、70 及び 91 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 1 に示す。

ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後 28、49、70 及び 91 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 2 に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
14	3.28±1.12	0.13±0.04	0.13±0.06	7.19±3.80	0.40±0.10	0.15±0.07
28	1.27±0.12	<0.01(2),0.01, 0.02	0.01	2.94±0.56	<0.01,0.01, 0.02,0.08	0.01
49	0.22±0.08	<0.01	<0.01	0.33±0.08	<0.01(3),0.05	<0.01
70	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02,0.02, 0.04,0.05	<0.01	<0.01
91	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
14	9.02±3.54	0.31±0.10	0.35±0.15	5.24±1.72	0.16±0.05	0.05±0.10
28	5.70±1.60	<0.01(2),0.04, 0.09	0.12±0.04	2.73±1.11	<0.01(3),0.02	0.37±0.16
49	1.02±0.35	<0.01	<0.01,0.02(2), 0.03	0.52±0.20	<0.01	0.09±0.05
70	<0.02,0.04, 0.08(2)	<0.01	<0.01	<0.02(2),0.03, 0.06	<0.01	<0.01
91	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：トルトラズリルスルホン 0.02 ppm、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド 0.01 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、20mg/kg体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
28	0.78±0.21	<0.02	<0.02	1.54±0.47	<0.02(7),0.05	<0.02
49	<0.02,0.02,0.03, 0.04(2),0.05(2),0.07	<0.02	<0.02	0.11±0.05	<0.02	<0.02
70	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
28	4.16±0.98	<0.02(7),0.05	0.08±0.03	1.91±0.65	<0.02(5),0.02, 0.03(2)	0.40±0.18
49	0.30±0.11	<0.02	<0.02	0.13±0.06	<0.02	<0.02(6),0.05, 0.06
70	<0.02(7),0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリルスルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスルホキシド
28	1.19±0.21	<0.02(7),0.03	<0.02(6),0.02, 0.03
49	0.08±0.04	<0.02	<0.02
70	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

- ③ 羊にトルトラズリルとして20 mg/kg体重を単回経口投与した。最終投与後35、38、40、42、44、46、48及び50日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
35	<0.03(2),0.03, 0.04,0.11,0.17	<0.03,0.03,0.08, 0.12,0.27,0.41	0.55±0.52	<0.03,0.06,0.13, 0.20,0.42,0.76
38	<0.03	<0.03(4),0.05, 0.06	<0.04,0.06,0.09, 0.10,0.22,0.24	<0.03(2),0.04, 0.05,0.09,0.12
40	<0.03	<0.03(5),0.03	<0.04(2),0.05, 0.06,0.13,0.15	<0.03(4),0.06(2)
42	<0.03	<0.03(4),0.03, 0.04	<0.04(3),0.13, 0.16,0.22	<0.03(3),0.05, 0.06(2)
44	<0.03(5),0.03	<0.03(5),0.09	<0.04(3),0.04,0.06,0.35	<0.03(5),0.12
46	<0.03	<0.03	<0.04(2),0.04, 0.05,0.06,0.14	<0.03(5),0.05
48	<0.03	<0.03	<0.04(5),0.10	<0.03(5),0.05
50	<0.03	<0.03(5),0.05	<0.04(4),0.04,0.18	<0.03(5),0.05

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm

- ④ 鶏にトルトラズリルとして7 mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後6、8、10、12及び14日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表1に示す。
- 鶏にトルトラズリルとして7 mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を表2に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、7 mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (最終投与 後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	0.69±0.16	<0.02	<0.02	1.94±0.54	0.05±0.03	<0.02(15),0.02
8	0.37±0.12	<0.02	<0.02	1.01±0.46	<0.02(4),0.02(6), 0.03,0.04,0.05, 0.06(2),0.07	<0.02
10	0.22±0.07	<0.02	<0.02	0.60±0.17	<0.02(6),0.02(3), 0.03(4),0.04(3)	<0.02
12	0.13±0.02	<0.02	<0.02	0.41±0.10	<0.02(8),0.02(2), 0.03(5),0.04	<0.02
14	0.10±0.03	<0.02	<0.02	0.32±0.08	<0.02(8),0.02(3), 0.03(5)	<0.02

試験日 (最終投与 後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	4.13±0.96	<0.02	0.06±0.02	3.34±0.86	<0.02	0.21±0.07
8	2.24±0.64	<0.02	<0.02,0.02(3), 0.03(3),0.05	1.80±0.68	<0.02	0.11±0.04
10	1.30±0.30	<0.02	<0.02(5),0.02, 0.03(2)	1.16±0.40	<0.02	0.08±0.04
12	0.94±0.19	<0.02	<0.02(6),0.02(2)	0.77±0.08	<0.02	0.05±0.02
14	0.65±0.10	<0.02	<0.02	0.57±0.19	<0.02	<0.02,0.02, 0.03(2),0.04, 0.05,0.06,0.07

試験日 (最終投与 後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	2.14±0.57	<0.02(7),0.02	<0.02(7),0.02
8	1.15±0.056	<0.02(7),0.02	<0.02
10	0.69±0.14	<0.02	<0.02
12	0.49±0.06	<0.02	<0.02
14	0.38±0.07	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、7mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (最終投与 後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	3.63±0.83	5.5±1.5	14.7±4.2	11.2(2)
2	2.41±0.37	5.2±0.7	12.3±2.1	7.1,8.5
4	0.75±0.26	1.5±0.5	4.1±1.0	2.2,3.1
6	0.37±0.12	0.7±0.3	2.1±0.7	1.2,1.8
8	0.16±0.10	0.4±0.2	1.1±0.5	0.6,0.9
10	0.09±0.06	0.2±0.1	0.6±0.3	0.3,0.5
12	<0.05,0.05,0.06, 0.07,0.08,0.10	<0.1(2),0.1(2), 0.2(2)	<0.3,0.3,0.4, 0.5(2),0.6	0.3,0.4
14	<0.05(4),0.06, 0.07	<0.1(4),0.1(2)	<0.3(4),0.4(2)	<0.2
16	<0.05	<0.1(5),0.1	<0.3	<0.2
18	<0.05	<0.1	<0.3	<0.2
20	—	<0.1	—	<0.2

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：筋肉 0.05 ppm、脂肪 0.1 ppm、肝臓 0.3 ppm、腎臓 0.2 ppm

- ⑤ 七面鳥にトルトラズリルとして7mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後1、4、8、10、12、14及び18日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、7mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (最終投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	2.41±0.64	4.1±0.8	12.5±3.6	11.6±2.8
4	0.69±0.17	1.5±0.2	4.4±0.8	3.6±0.7
8	0.17±0.03	0.4±0.1	1.1±0.1	0.9±0.2
10	0.11±0.02	0.2	0.7±0.1	0.5±0.1
12	<0.05,0.06(5), 0.07(2),0.08(2)	<0.1,0.1(6),0.2(3)	<0.3,0.3(2),0.4(4), 0.5,0.6(2)	0.3±0.1
14	<0.05(5),0.05(2), 0.06(3)	<0.1(9),0.1	<0.3(5),0.3(2), 0.4(2),0.5	<0.2(5),0.2(2), 0.3(2),0.4
18	<0.05	<0.1	<0.3	<0.2

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.05 ppm、脂肪 0.1 ppm、肝臓 0.3 ppm、腎臓 0.2 ppm

(別紙2)

トルトラズリル

食品名	基準値現行 ^{注1} ppm	豪州 ^{注2} ppm	EU ^{注3} ppm	NZ ^{注2} ppm
牛の筋肉	0.1		0.1	0.1
豚の筋肉	0.5		0.1	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.1		0.1	
牛の脂肪	0.3		0.15	0.15
豚の脂肪	0.5	1	0.15	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2		0.15	
牛の肝臓	1		0.5	0.5
豚の肝臓	2	2	0.5	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5		0.5	
牛の腎臓	0.5		0.25	0.25
豚の腎臓	1	2	0.25	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5		0.25	
牛の食用部分*2	0.5			
豚の食用部分	0.5	2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1			
鶏の筋肉	1	2	0.1	0.5
その他の家きん*3の筋肉	0.5		0.1	0.5
鶏の脂肪	2		0.2	
その他の家きんの脂肪	1		0.2	
鶏の肝臓	4	5	0.6	1
その他の家きんの肝臓	2		0.6	1
鶏の腎臓	4	5	0.4	1
その他の家きんの腎臓	2		0.4	1
鶏の食用部分	3	5		1
その他の家きんの食用部分	2			1
鶏の卵		0.05		
その他の家きんの卵		0.05		

注1：トルトラズリル並びにトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドをトルトラズリル含量に換算したものの和として

注2：トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの和として

注3：トルトラズリルスルホンとして

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

(別紙3)

トルトラズビル推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*5 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	5.9*1	2.8*1	5.7*1	5.9*1
牛の脂肪	0.3				
牛の肝臓	1	0.1	0.1	0.1*4	0.1
牛の腎臓	0.5	0.2	0.1	0.4	0.2
牛の食用部分	0.5	0.2	0.0	0.1	0.2
豚の筋肉	0.5	17.9*1	11.5*1	20.1*1	18.0*1
豚の脂肪	0.5				
豚の肝臓	2	0.3	0.1	0.3*4	0.3
豚の腎臓	1	0.0	0*3	0.0*4	0.0
豚の食用部分	0.5	0.2	0.1	0.2*4	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.3*2	0.1*2	0.3*2*4	0.3*2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1				
鶏の筋肉	1	39.5*1	38.7*1	26.5*1	39.5*1
鶏の脂肪	2				
鶏の肝臓	4	1.2	0.4	10.2	1.2
鶏の腎臓	4	0	0	0	0
鶏の食用部分	3	0.5	0.2	1.2	0.5
その他の家きんの筋肉	0.5	0.2*2	0.1*2	0.2*2	0.2*2
その他の家きんの脂肪	1				
その他の家きんの肝臓	2				
その他の家きんの腎臓	2				
その他の家きんの食用部分	2				
計		66.6	54.2	65.4	66.6
ADI 比 (%)		12.5	35.9	11.8	12.3

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

*3: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成18年10月23日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
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	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年5月10日	第189回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年6月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成19年6月22日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年9月18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成19年11月26日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成19年12月28日	残留基準の告示
平成20年3月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年3月13日	第230回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年3月25日	第91回動物用医薬品専門調査会
平成20年4月17日	第234回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年5月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年5月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

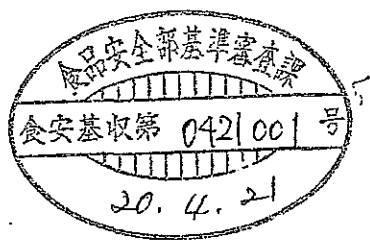
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

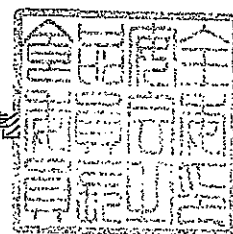
トルトラズリルについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。



府食第 428 号
平成 20 年 4 月 17 日

厚生労働大臣
舛添 要一 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

平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311016 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたトルトラズリルに係る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

トルトラズリルの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日とする。

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 眞
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 眞
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 眞
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

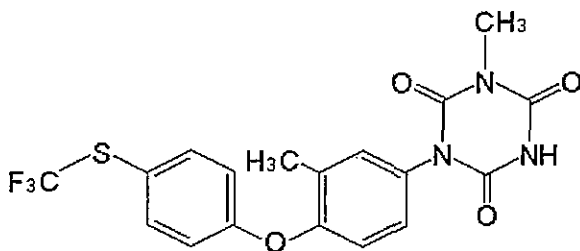
4. 分子式

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$

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。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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で T_{max} は最終投与直後であった。T スルホンでは最終投与後 24 時間まで約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示したがその後低下し、120 時間には 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 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、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。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 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。(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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 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。(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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{L}$ 、雌 39.74 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{L}$ 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:0.05 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、高用量群の雄で精巢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 投与群で精巢の絶対・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)、未成熟な精巢 (0/4、0/4、0/4、2/3 例) が認められた。未成熟期の検査では、精巢・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巢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つ

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 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) 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) ²⁾	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

<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), [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), 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

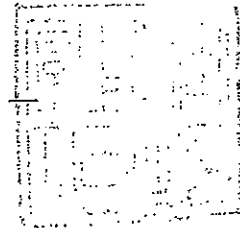
- potential for skin and eye (rabbit) (study no. T5027141), 社内資料
70. バイエルメディカル(株), Bay Vi 9142: Investigations for skin-sensitizing effects in guinea-pigs (study no. T 4024981), 社内資料
71. バイエル薬品(株), STUDY FOR THE SKIN SENSITIZATION EFFECT IN GUINEA PIGS (Guinea Pig Maximization Test according to Magnusson and Kligman)(Report No. PH-33498), 社内資料

厚生労働省発食安第0521005号
平成 20 年 5 月 21 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ピルリマイシン

平成 20 年 7 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 5 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0521005 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくピルリマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ピルリマイシン

1. 概要

(1) 品目名：ピルリマイシン (pirlimycin)

(ピルリマイシン塩酸塩水和物 (pirlimycin hydrochloride hydrate))

(2) 用途：泌乳期の牛乳房炎の治療

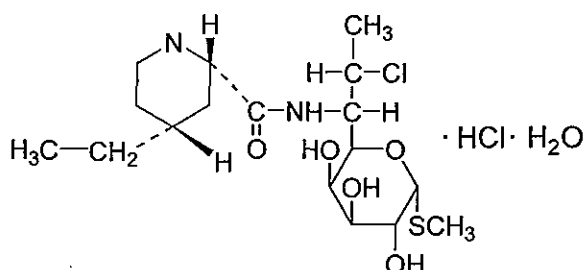
ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質である。主として、グラム陽性菌に対して有効であり、作用機序は細菌細胞の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合してペプチドトランスフェラーゼを阻害することにより、蛋白質合成を阻害するものと考えられている。一般的な乳房炎の病原菌である*Staphylococcus*属 (*S. aureus*) 及び*Streptococcus*属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効である。米国やEU諸国等において泌乳期の牛乳房炎の治療を目的として、乳房注入剤として使用されている。

(3) 化学名：

(2*S*-cis)-methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[4-ethyl-2-piperidiny]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside (CAS)

methyl (2*S*-cis)- 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[4-ethyl-2-piperidiny]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₇H₃₁ClN₂O₅S·HCl·H₂O

分子量：465.43

常温における性状：白色の結晶性粉末

融点：210.5～212.5℃

水溶解度：70 g/L (pH 4.5), 3 g/L (pH 13)

(5) 適用方法及び用量

ピルリマイシンの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

なお、一般の残留基準設定については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認

申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

各国における、ピルリマイシンの使用方法等

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で2回乳房内注入投与	米国	9日
		カナダ	14日
		ニュージーランド	10日
		日本	20日
	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で8回乳房内注入投与	EU	23日
泌乳牛	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で2回乳房内注入投与	米国	36時間
		カナダ	48時間
		ニュージーランド	60時間
		日本	60時間
	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で8回乳房内注入投与	EU	5日

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 吸収試験

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔2回）した。血液試料は第1回投与後96時間（第2回投与後72時間）まで17時点で採取された。乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は第1回投与時が9～12時間、第2回投与時が6～12時間、最高血漿中濃度（Cmax）は第1回投与時が平均0.083 μg/mL、第2回投与時が平均0.131 μg/mLであった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であった。消失半減期（T1/2）（α相）は平均2.89時間、T1/2（β相）は37.6時間であった。血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC0-120）は2.269～7.114 μg・hr/mLであった。

泌乳牛（23頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり50 mg、24時間間隔2回）し、最終投与後6、10、14、18日までそれぞれ5頭（14日のみ8頭）について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が50.7%、尿中が12.7%、糞中が27.6%であった。

(2) 代謝試験

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔で2回）した。第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分

房、24時間間隔で2回)した。第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は、尿中では、ピルリマイシン未変化体が80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが8.0%、未同定の極性物質1が3.8%、2が6.7%、その他0.4%であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが1.5%、未同定の極性物質1が32.2%、未同定の極性物質2が17.8%、その他2.6%であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが76.5%であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が90.0%以上を占めていた。

3. 残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物：ピルリマイシン（肝臓についてはピルリマイシン及びその代謝物であるピルリマイシンスルホキシド）

② 分析法の概要

バイオアッセイ法及びHPLC/MS（液体クロマトグラフィー質量分析）法が、乳及び組織において用いられている。

肝臓の場合には、肝臓酵素による代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキシドがピルリマイシン親化合物へと可逆的な変化が起こることから、37℃で24時間放置する操作を行い、ピルリマイシンスルホキシドをピルリマイシンに変換した後、分析に供した。

(2) 組織における残留

① 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後7日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳房におけるピルリマイシン濃度（HPLC/MS法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳房
7	<0.025(3),0.070	<0.025	0.608±0.188	0.058±0.010	0.148±0.114

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.025 ppm

② 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後7日における筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
7	<0.05	<0.02	0.78±0.41	<0.05,0.07(2), 0.10	<0.02,0.03(3)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.05 ppm、脂肪及び小腸 0.02 ppm

(3) 乳における残留

- ① 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン 50mg を4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後36時間の乳中のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法及びHPLC/MS法）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	バイオアッセイ法	HPLC/MS法
36	0.22±0.23	0.21±0.31

数値は、平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.02 ppm

- ② 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン 50mg を4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
36	0.13±0.03

数値は、平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.04 ppm

実施された残留試験成績の結果の詳細については、別紙1を参照

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212006号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたピルリマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ピルリマイシン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。

ピルリマイシン 0.008mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、米国、EU等で泌乳期の乳牛に使用が承認されている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.008 mg/kg 体重/日が設定されている。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：ピルリマイシン（肝臓についてはピルリマイシン及びその代謝物であるピルリマイシンスルホキシド）

(2) 残留基準値

残留基準値は別紙2のとおりである。

本剤については、食品、添加物等の規格基準 第1 食品 A 食品一般の成分規格の一般規則6において基準値が設定されているところである。

(3) ADI比

各食品において基準値の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.6
幼小児（1～6歳）	47.6
妊婦	12.9
高齢者（65歳以上）*	10.4

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙3のとおりである。

(4) 本剤については、残留基準値の欄に記載のない食品及び表中にない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規則の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

対象動物におけるピルリマイシンの残留試験

- ① 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後2、7、14、21及び28日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳房におけるピルリマイシン濃度(HPLC/MS法により測定)を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳房
2	<0.025(2),0.040, 0.050	<0.025	1.690±0.206	0.455±0.071	1.035±0.356
7	<0.025(3),0.070	<0.025	0.608±0.188	0.058±0.010	0.148±0.114
14	<0.025	<0.025	0.205±0.115	<0.025	<0.025(3),0.040
21	<0.025	<0.025	<0.025(1),0.030, 0.070,0.150	<0.025	<0.025
28	<0.025	<0.025	<0.025(3),0.140	<0.025	<0.025

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.025 ppm

- ② 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後1、2、7及び14日における筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のピルリマイシン濃度(バイオアッセイ法により測定)を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.05(2),0.05, 0.07	<0.02(2),0.03, 0.13	2.15±0.34	1.15±0.50	0.30±0.13
2	<0.05	<0.02(3),0.08	1.78±0.17	0.46±0.11	0.18±0.05
7	<0.05	<0.02	0.78±0.41	<0.05,0.07(2), 0.10	<0.02,0.03(3)
14	<0.05	<0.02	0.28±0.07	<0.05	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓0.05 ppm、脂肪及び小腸0.02 ppm

- ③ 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度(バイオアッセイ法及びHPLC/MS法)を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	バイオアッセイ法	HPLC/MS 法
12	13.6±7.18	10.4±4.99
24	0.77±0.86	0.82±0.76
36	0.22±0.23	0.21±0.31
48	0.10±0.06	0.11±0.07
60	0.05±0.02	0.07±0.02
72	<0.02(5),0.02(3)0.03,0.04(5)0.05,0.06	0.05±0.02
84	<0.02(2),0.02(4),0.03(7)0.04(3)	<0.02(2),0.02(3),0.03(6),0.04(4),0.05
96	<0.02(6),0.02(7),0.03(2),0.04	<0.02(4),0.02(8),0.03(2),0.04(2)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

- ④ 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度(バイオアッセイ法)を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	8.02±1.89
24	0.63±0.19
36	0.13±0.03
48	0.08±0.02
60	<0.04(3),0.04(4),0.05(7),0.06(2),0.07,0.08,0.09(2)
72	<0.04(13),0.04(2),0.05(3),0.06,0.07
84	<0.04(16),0.05(3),0.06
96	<0.04(18),0.04(2)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.04 ppm

(別紙2)

ピルリマイシン

食品名	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	EU ppm	カナダ ppm	NZ ^{*1} ppm
牛の筋肉	0.1	0.1	0.3	0.1	0.3	0.05
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1		0.05
牛の肝臓	1	.1	0.5	1	0.5	0.5
牛の腎臓	0.4	0.4		0.4		0.1
牛の食用部分 ^{*2}	0.4					
乳	0.3	0.2	0.4	0.1	0.4	0.1

注：本剤については、表中にない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規則の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

*1：ピルリマイシン、ピルリマイシンスルホン及びピルリマイシンスルホキシドの和として

*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(別紙3)

ピルリマイシン推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*3 (65 歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	2.0*1	0.9*1	1.9*1	2.0*1
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	1	0.1	0.1	0.1*2	0.1
牛の腎臓	0.4	0.2	0.1	0.3	0.2
牛の食用部分	0.4	0.2	0.02	0.1	0.2
乳	0.3	59.1	59.1	54.9	59.1
計		45.2	60.2	57.4	45.2
ADI 比 (%)		10.6	47.6	12.9	10.4

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*3: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成16年12月3日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年12月9日	第73回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年1月18日	第22回動物用医薬品専門調査会
平成17年2月3日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成17年2月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成17年3月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成17年3月10日	第85回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成17年3月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成17年7月20日	残留基準の告示
平成20年2月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年2月14日	第226回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年2月29日	第89回動物用医薬品専門調査会
平成20年3月27日	第231回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年5月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年5月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

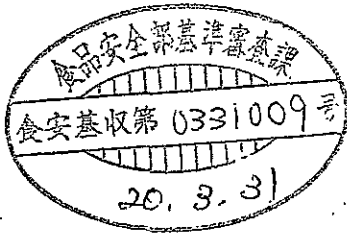
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

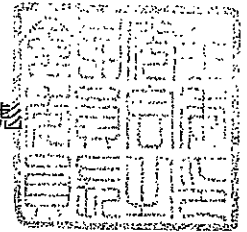
ピルリマイシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。



府食第 327 号
平成 20 年 3 月 27 日

厚生労働大臣
舛添 要一 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

平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212006 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプルリマイシンに係る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

プルリマイシンの一日摂取許容量を 0.008 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ピルリマイシン

(第2版)

2008年3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. 有効成分名の一般名	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) 吸収・排泄試験	7
① 経口投与試験（ラット）	7
② 経口投与試験（ヒトボランティア）	7
③ 乳房内投与試験（泌乳牛）	8
④ 静脈投与試験（泌乳牛）	8
(2) 代謝試験	8
① 体内分布（ラット）	8
② 体内分布（泌乳牛）	9
③ 乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物（泌乳牛）	9
(3) 残留試験（泌乳牛）	9
① 国内における乳汁中残留試験	9
② 米国における乳汁中残留試験	10
③ 国内における組織中残留試験	11
④ 米国における組織中残留試験	11
2. 急性毒性試験	12
3. 亜急性毒性試験	12
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）	12
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	13
(3) 30日間亜急性毒性試験（イヌ）	14
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	14
4. 慢性毒性試験	15

5. 生殖発生毒性試験	15
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	15
(2) 発生毒性試験(ラット)	16
(3) 発生毒性試験(マウス)	16
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	17
6. 遺伝毒性試験	18
7. 微生物学的影響に関する特殊試験	19
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC) ①	19
(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC) ②	20
(3) 牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)	20
(4) 環境中にみられる真菌および細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)	21
(5) ヒトの腸内細菌の連続培養 <i>in vitro</i> 試験	22
(6) 偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた <i>in vivo</i> 試験	22
(7) ヒトボランティアにおける微生物学的影響	22
8. ヒトにおける知見について	23
(1) ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響	23
(2) 薬剤耐性菌について	23
Ⅲ. 食品健康影響評価	24
1. 毒性学的影響について	24
(1) 亜急性毒性試験について	24
(2) 生殖発生毒性試験について	24
(3) 遺伝毒性/発がん性について	24
(4) 毒性学的 ADI について	25
2. 微生物学的 ADI について	25
(1) 微生物学的 ADI について	25
3. 一日摂取許容量(ADI)の設定について	26
4. 食品健康影響評価について	27
・別紙1: 検査値等略称	28
・参照	29

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年12月3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1203002号）、関係書類の接受
- 2004年12月9日 第73回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年1月18日 第22回動物用医薬品専門調査会
- 2005年2月3日 第80回食品安全委員会（報告）
- 2005年2月3日 より2005年3月2日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年3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
- 2005年3月10日 第85回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

第2版関係

- 2008年2月12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0212006号）、関係書類の接受
- 2008年2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年2月29日 第89回動物用医薬品専門調査会
- 2008年3月25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3月27日 第231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6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 寺尾 允男 (委員長代理)
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

(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〉

(2005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
 大野 泰雄 林 眞
 菅野 純 藤田 正一
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士
 津田 洋幸

(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 眞
 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 眞
 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

(2007年10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 林 眞
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

要約

リンコマイシン系抗生物質であるピルリマイシン(CAS No.79548-73-5)について、動物用医薬品申請書資料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、投与試験(ラット、牛及びヒト)、残留試験(牛)、急性毒性試験(ラット)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。生殖発生毒性試験(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験及び微生物学的影響に関する特殊試験等である。

遺伝毒性試験においては *in vitro* 及び *in vivo* いずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性はないと考えられた。また、ピルリマイシン投与による繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、ピルリマイシンが遺伝毒性物質ではないこと、又、ヒト用医薬品として長い使用歴があり、リンコマイシン系の抗生物質については副作用として腫瘍の発生は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えられた。各毒性試験の無影響量の最小値はラットを用いた亜急性毒性試験においてNOAELが10 mg/kg 体重/日であり、安全係数1,000を適用した毒性学的ADIは0.1 mg/kg 体重/日であった。一方、微生物学的ADIは、ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見から、最低用量の50 mg/ヒトに安全係数として個人差10のみが適用されるが、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であること、明確なNOELに基づいていないことを保守的に考慮して追加の安全係数10を適用するのが適当と判断された。体重補正として60 kg、安全係数として個人差10、追加10の合計100を用いた場合、ADIは0.008 mg/kg 体重/日と設定される。

以上により、ピルリマイシンの食品健康影響評価については、一日摂取許容量(ADI)として0.008 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分名の一般名 (参照 1)

和名：ピルリマイシン塩酸塩水和物

英名：Pirlimycin hydrochloride hydrate

3. 化学名

(ピルリマイシン)

CAS (No.79548-73-5)

英名：(2*S*-*cis*)-Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(4-ethyl-2-piperidiny)lcarbonyl] amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside

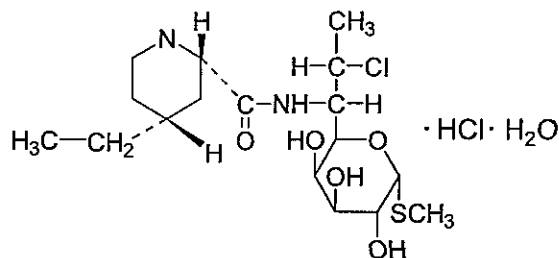
4. 分子式 (参照 1)

$C_{17}H_{31}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

5. 分子量 (参照 1)

465.43

6. 構造式 (参照 1)



7. 開発の経緯等 (参照 2)

ピルリマイシンは、リンコサミド¹を含むMLS抗生物質²の一群で、同系統の薬物としてはリンコマイシン、クリンダマイシン等がある。主としてグラム陽性菌に対して有効であり、作用機序は細菌細胞の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合してペプチドトランスフェラーゼを阻害することにより、蛋白質合成を阻害するものと考えられている。一

¹ リンコサミン(6-amino-6,8-dideoxyoctose)を含む抗生物質の一群。

² Macrolide, Lincosamide and Streptogramin の略。これらは構造的に異なるが、すべて70Sリボソームの50Sサブユニットに作用する。

般的な乳房炎³の病原菌である *Staphylococcus* 属 (*S. aureus*) および *Streptococcus* 属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効であることから、動物用医薬品としては、乳房炎の治療に用いられている。

本剤は、国内における承認はないが、米国、ニュージーランド等では泌乳期の乳牛の潜在性⁴および臨床型乳房炎の治療、EU(英国、ドイツ、フランス等)では、泌乳期の乳牛の潜在性乳房炎の治療を目的として使用されている。米国・ニュージーランドにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、2回の乳房内注入投与で、休薬期間は米国では牛：9日、牛乳：36時間、ニュージーランドでは牛：10日、牛乳：60時間である。EUにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、8回の乳房内注入投与で、休薬期間は牛：23日、牛乳：5日である。なお、FDA(1993年)、EMEA(1998年)、JECFA(2004年)においてすでに評価されており、それぞれ10、6、8 µg/kg 体重/日(2004年)のADIが設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 吸収・排泄試験

① 経口投与試験(ラット)(参照4)

Sprague-Dawley系ラット(雌雄各6匹)に¹⁴C標識ピルリマイシンを経口投与(29mg/kg体重、5日間)し、尿中、糞中への回収率を測定した。

総投与量に対する回収量の比率は、尿中が約5%(雄4.5%、雌6.4%)、糞中が約60%(雄62.8%、雌58.8%)であった。

② 経口投与試験(ヒトボランティア)(参照5、6)

5名の健常ボランティア男性における経口投与(50、125、250、500 mg/ヒト)において、50mgの投与では血漿中からピルリマイシンは検出できなかったが、その他の用量における T_{max} は投与量にかかわらず4時間、 C_{max} はそれぞれ、0.1、0.2、0.6 µg/mLであった。投与後24時間までの尿中から2.8~6.9%が、72時間までの糞中から29~34%が回収された。(参照5)

健常男性におけるカプセルあるいは溶液を用いた経口投与(125 mg/ヒト;各5名)において、 C_{max} はカプセルで0.11 µg/mL、溶液で0.18 µg/mLであった。48時間までの尿中回収率はカプセルで4.4%、溶液で7.3%であった。(参照6)

³ 乳腺の炎症。ほとんどは細菌の感染による。臨床徴候としては、乳腺の疼痛、発熱、腫脹、乳の異常が含まれる。(参照3)

⁴ 乳汁中の細胞数異常、臨床病理学的数値の異常によってのみ認められる乳房炎。(参照3)

③ 乳房内投与試験（泌乳牛）（参照 7、8）

泌乳牛(12頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの乳房内投与(1分房当たり200mg×4分房、24時間間隔2回)における C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUCは次の通りであった。血液試料は第1回投与後96時間(第2回投与後72時間)まで17時点で採取された。

乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。 T_{max} は第1回投与時が9~12時間、第2回投与時が6~12時間、 C_{max} は第1回投与時が平均0.083 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、第2回投与時が平均0.131 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であった。 $T_{1/2}(\alpha)$ は平均2.89時間、 $T_{1/2}(\beta)$ は37.6時間であった。血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂₀)は2.269~7.114 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

最終投与後4、6、14及び28日休薬し、その間それぞれ3頭について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総回収率には休薬による明確な差は認められず、平均総回収率は乳汁に約50%、尿中に約10%、糞中に約24%であった。(参照7)

泌乳牛(23頭)に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与(1分房当たり50mg、24時間間隔2回)し、最終投与後6、10、14、18日までそれぞれ5頭(14日のみ8頭)について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が50.7%、尿中が12.7%、糞中が27.6%であった。(参照8)

④ 静脈投与試験（泌乳牛）（参照 9）

泌乳牛(3頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの単回静脈内投与(800mg/頭)における $T_{1/2}(\alpha)$ は0.16~0.27時間、 $T_{1/2}(\beta)$ は10.8~23.1時間であった。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が4.3%、尿中が26.5%、糞中が47.0%であった。

(2) 代謝試験

① 体内分布（ラット）（参照 4）

Sprague-Dawley系ラット(雌雄各6匹)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの経口投与(29mg/kg体重、5日間)において、投与終了時(投与終了後2-4時間)の組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓、筋肉、脂肪であった。肝臓中の放射活性に対する化合物の割合は、ピルリマイシンが(雄57%、雌76%)、ピルリマイシンスルホキシドが(雄42%、雌21%)で代謝物の割合は雄でより高かった。

② 体内分布（泌乳牛）（参照 7、8）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 200 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（12 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 4、6、14、28 日に各 3 頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。（参照 7）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 50 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（23 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 6、10、14、18 日に 5 頭（14 日のみ 8 頭）を用いて肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓であった。最終投与後 18 日の時点の筋肉、脂肪中の濃度は 0.005 µg-eq/g であった。（参照 8）

③ 乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物（泌乳牛）（参照 10、11）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 200 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（12 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 4、6、14、28 日に各 3 頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を 12 時間間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は次のとおりであった。

尿中では、ピルリマイシン未変化体が 80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 8.0%、未同定の極性物質 1 が 3.8%、2 が 6.7%、その他 0.4% であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が 44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 1.5%、未同定の極性物質 1 が 32.2%、2 が 17.8%、その他 2.6% であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が 21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが 76.5% であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が 90.0% 以上を占めていた。（参照 10）

未同定の極性物質について、MS 及び NMR を用いて同定が試みられ、これらはピルリマイシン又はピルリマイシンスルホキシドのリボヌクレオチド付加体であると結論されている。著者は、これら極性物質は主として糞中から検出されていることから、消化管中の微生物による代謝によって生成され、尿中からの検出については採取時に混入したものと推測している。（参照 11）

（3）残留試験（泌乳牛）

① 国内における乳汁中残留試験（参照 4 2）

泌乳期の乳牛（20 頭）を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間（24 時間間隔）の乳房内投与（常用量：50 mg（力価）/分房×4 分房）試験が実施された。乳汁試料は経時的（2 回目投与 12、24、36、48、60、72、84、96 時間後）に採取され、乳汁中ピルリマ

イシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表1のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均8.0 µg(力価)/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は0.63 µg(力価)/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、20例中2例が定量限界値(0.04 µg(力価)/mL)を示すのみで、他は定量限界未満となった。

② 米国における乳汁中残留試験 (参照43)

泌乳期の乳牛(20頭)を用いてピルリマイシンの1日1回2日間(24時間間隔)の乳房内投与(常用量:50 mg(力価)/分房×4分房)試験が実施された。乳汁試料は経時的(1回目投与12、24時間後、2回目投与12、24、36、48、60、72、84、96時間後)に採取され、乳汁中ピルリマイシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表1のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均13.6 µg(力価)/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は平均0.77 µg(力価)/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、16例中10例で平均0.02 µg(力価)/mLを示し、他は定量限界(0.02 µg(力価)/mL)未満となった。

表1 乳房内投与後の乳汁中平均ピルリマイシン濃度 (µg(力価)/mL)

試料採取時期 (投与後の時間)	乳汁中ピルリマイシン濃度	
	日本における試験 (定量限界=0.04 µg(力価)/mL)	米国における試験 (定量限界=0.02 µg(力価)/mL)
	平均±標準偏差 (n=20)	平均±標準偏差 (n=16-20) ⁵⁾
1回目・12時間		10.3±4.43
1回目・24時間		0.82±1.20
2回目・12時間	8.0±1.9	13.6±7.18
2回目・24時間	0.63±0.19	0.77±0.86
2回目・36時間	0.13±0.03	0.22±0.23
2回目・48時間	0.08±0.02	0.10±0.06
2回目・60時間	— ¹⁾	0.05±0.02
2回目・72時間	— ²⁾	0.03±0.02 ⁶⁾
2回目・84時間	— ³⁾	0.03±0.01 ⁷⁾
2回目・96時間	— ⁴⁾	0.02±0.01 ⁸⁾

1): 未算出 (20例中3例が定量限界未満。)

2): 未算出 (20例中13例が定量限界未満。)

3): 未算出 (20例中16例が定量限界未満。)

4): 未算出 (20例中2例が定量限界値。)

5): 2回目投与60時間後から n=16

6): 16例中5例で定量限界未満

7): 16例中2例で定量限界未満

8): 16例中6例で定量限界未満

③ 国内における組織中残留試験 (参照44)

泌乳期の乳牛(4頭/時点)を用いてピルリマイシンの1日1回2日間(24時間間隔)の乳房内投与(常用量:50 mg(力価)/分房×4分房)試験が実施された。組織(肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸)試料は経時的(2回目投与1、2、7及び14日後)に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表2のとおりである。

最終投与1日後において、筋肉及び脂肪では4例中2例で定量限界(筋肉:0.05 µg(力価)/mL、脂肪:0.02 µg(力価)/mL)未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与2日後には筋肉、7日後には脂肪、14日後には腎臓及び小腸の全例が定量限界(腎臓:0.05 µg(力価)/mL、小腸:0.02 µg(力価)/mL)未満となったが、肝臓では最終投与14日後においても全例にピルリマイシンが検出されている。

④ 米国における組織中残留試験 (参照45)

泌乳期の乳牛(4頭/群)を用いてピルリマイシンの1日1回2日間(24時間間隔)の乳房内投与(常用量:50 mg(力価)/分房×4分房)試験が実施された。組織(肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳房)試料は経時的(2回目投与2、7、14、21及び28日後)に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度をHPLC/TSP/MS法で測定した。

試料分析の結果は、表2のとおりである。

最終投与2日後において、筋肉では4例中2例、脂肪では4例中3例が定量限界(0.025 µg(力価)/mL)未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与7日後には脂肪、最終投与14日後には腎臓及び筋肉、最終投与21日には乳房の全例が定量限界未満となった。肝臓については、最終投与28日後に1例のみ0.14µg(力価)/mLであったが、4例中3例は定量限界(0.025 µg(力価)/mL)未満であった。

表2 乳房内投与後の組織中平均ピルリマイシン濃度 (µg(力価)/g) (n=4)

	定量限界 (µg(力価)/g)	試料 部位	最終投与後日数(日)					
			1	2	7	14	21	28
日本	0.05	肝臓	2.2	1.8	0.78	0.28	/	
		腎臓	1.1	0.46	0.05 ³⁾	<0.05		
		筋肉	0.06 ⁴⁾	<0.05	<0.05	<0.05		
	0.02	脂肪	0.06 ⁴⁾	0.08 ⁵⁾	<0.02	<0.02		
		小腸	0.30	0.18	0.03 ³⁾	<0.02		
米国 ¹⁾	0.025	肝臓 ²⁾	/	1.69±0.21	0.61±0.19	0.21±0.12	0.06±0.06	0.14 ⁵⁾
		腎臓		0.46±0.07	0.06±0.01	<0.025	<0.025	<0.025
		筋肉		0.05 ⁴⁾	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		脂肪		<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		乳房		1.04±0.35	0.15±0.11	0.04 ⁵⁾	<0.025	<0.025

1): 平均値±標準偏差

- 2) : 肝臓酵素による代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキシドがピルリマイシン親化合物へと可逆的な変化が起こることから、37℃で24時間インキュベーション後に分析
- 3) : 4例中1例で定量限界未満
- 4) : 4例中2例で定量限界未満
- 5) : 4例中3例で定量限界未満

2. 急性毒性試験 (参照12、13)

Sprague-Dawley 系ラット(雌;各3匹)を用いた試験において、経口投与では2,000 mg/kg 体重までの2回の塩酸ピルリマイシンの投与で死亡は認められなかった。腹腔内投与では300 mg/kg 体重では2回の投与で死亡は認められなかったが、2,000 mg/kg 体重では全例が死亡した。これらより、概略のLD₅₀値は経口投与で5,000 mg/kg 体重、腹腔内投与で500 mg/kg 体重と推定された。

3. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)(参照14)

5~6週齢のSprague-Dawley 系ラット(雌雄各10匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(0、50、160、500 mg/kg 体重/日)投与における30日間の亜急性毒性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。

一般的な臨床症状観察では、特に投与に起因した異常は認められなかった。また、160 mg 投与群の雌雄各1例が死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。

体重変化は対照群と概ね同様であったが、雌の50 mg 投与群の14日以降、500 mg 投与群の21日以降では軽度に増加していた。摂餌量も対照群と概ね同様であったが、全ての投与群で雄の21-28日、雌の7-21日の間、軽度な増加がみられた。

血液学的検査では、雄の全ての投与群で用量依存性はなかったが白血球数の減少が認められた。500 mg 投与群の雄でMCH、雌で単球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全ての投与群でBUNの増加、雌の全ての投与群でALTの上昇が認められた。雄の160 mg 以上の投与群で無機リン酸の増加、雄の500 mg 投与群でAST、ALT及びアドレナリンの上昇が認められた。

臓器重量では、500 mg 投与群の雄で副腎重量の軽度な増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査は、500 mg 投与群と対照群について実施されたが、500 mg で明確な病変が認められた胃については160 mg 投与群についても実施されている。500 mg 投与群では雌雄で表層及び深部の粘膜層に限局性の炎症病変が認められた。非腺胃部の病変は、通常腺胃部の近傍で認められ、角質層の境界面に限局した多形核貪食細胞の集合や、時折初期膿疱の形成が認められた。上皮は肥厚し、まれにびらんが認められ、

病変部位の境界縁⁵は伸長していた。真皮には単球及び好酸球の浸潤が認められた。腺胃部では主として単球と好酸球の粘膜下織への浸潤であった。また、肝臓の電子顕微鏡検査(各群雌雄3例ずつ実施)では、500 mg 投与群で肝細胞のミエリン小体⁶の存在およびリソゾームの増加が認められた。

本試験における NOAEL は求められなかった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照15)

約5週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄各20匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(10、30、100、300 mg/kg 体重/日)投与における91日間の亜急性毒性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。

一般的な臨床症状観察、体重変化では、特に異常は認められなかった。また、100 mg 投与群の雄1例及び300 mg 投与群の雄2例が失技のため死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。また、雄として群分けされていた30 mg 投与群の1例が、投与1週に雌であることが判明したため、試験から除かれた。

体重変化では、300 mg 投与群の雌で一時的な体重の増加が認められたが、この間の増体重に変化は無く、最終体重にも変化は認められなかった。

摂餌量では、300 mg 投与群の雌において対照群と比べて試験期間を通じて、100 mg 投与群の雌においてほとんどの期間で有意な増加が認められたが、体重変化との間に明確な相関関係はなかった。雄の全ての投与群と30 mg 投与群の雌においても散発的な摂餌量の増加が認められた。

眼検査には投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、30 mg 以上投与群の雄でMCHの増加、100 mg 以上投与群ではMCVの増加が認められた。

血液生化学的検査では、30 mg 以上の投与群の雄で総タンパク質、グロブリンの低下が認められた。アルブミンについては30及び300 mg 投与群の雄で低下が認められ、100 mg 投与群の雄でも低下が認められたが、統計学的には有意でなかった。総タンパク質量の低下は100 mg 投与群の雌でも認められた。100 mg 以上投与群の雄及び300 mg 投与群の雌でBUNの増加が認められた。ALTの上昇は雄の300 mg 投与群のみで認められた。また、300 mg 投与群の雄でカルシウムの減少が認められた。

尿検査では300 mg 投与群の雄で尿量の増加、雌でpHの低下が認められた。

臓器重量では、100 mg 以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量の減少、30 mg 以上投与群の雄で肝臓の比重量⁷の減少が認められた。雌では300 mg 投与群で腎臓の絶対重量の増加が認められた。

⁵ 前胃と腺胃の境界。境界縁は前胃粘膜の隆起であるが、これにより前胃と腺胃は明瞭に区分できる。

⁶ リソゾーム内に脂質が蓄積したもの。

⁷ 体重比重量を比重量という。

剖検および病理組織学的検査では、100 mg 投与群の雌 1 匹で乳房腺がんが認められたが、用量相関性はなく、投与に起因するものではないと考えられた。他に異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 6)

13~17 ヲ月齡のビーグル犬(雌雄各 2 匹/群)を用いた強制経口投与(30、100、300 mg/kg 体重/日；半量ずつ 1 日 2 回投与)による 30 日間の亜急性毒性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。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には乳糖 (300 mg/kg 体重) 入りのカプセルを同様に投与した。

一般的な臨床症状観察では、300 mg 投与群の雌で嘔吐、流涎が認められたが、同用量投与群の雄やその他の群では認められなかった。また、嘔吐、流涎が認められた雌の 1 頭は状態が悪化したため、投与 17 日に試験が打ち切られた。

体重変化では、嘔吐、流涎が認められた 300 mg 投与群の雌で体重減少が認められた。

血液学的検査では、300 mg 投与群の雄の 1 頭で Ht の低下が認められた。また、雌の投与群の多くで対照群と比較して異染性好中球の分葉核球存在比の低下が認められたが、個々の動物について投与開始前の値と 28 日後の値を比較したところ有意差は認められなかった。

血液生化学的検査では、300 mg 投与群の雌雄で AST の上昇が認められ、雄では ALT の上昇も認められた。17 日目に試験を打ち切った 300 mg 投与群の雌 1 例 においては AP の上昇も認められた。

尿検査には特に異常は認められなかった。

臓器重量では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、次の所見が報告された。

肝臓の染色切片の観察で 100mg 以上投与群の雌雄の肝細胞に小葉中心性水腫性変性 (電子顕微鏡検査で肝細胞ライソゾーム内のミエリン小体として観察) が認められた。300 mg 投与群の雌雄各 1 頭で、胆嚢の粘膜細胞の空胞化が認められた。17 日目に試験を打ち切った雌 1 の例では、胃粘膜にうっ血および微小出血が確認された。30 mg 投与群では著変は認められなかった。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3 ヲ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 4)

4~6 ヲ月齡のビーグル犬 (雌雄各 5 頭/群)を用いた強制経口投与(4、16、40、160 mg/kg 体重/日)による 3 ヲ月間の亜急性毒性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。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には空のカプセルを同様に投与した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、40 mg 以上投与群の雌雄で流涎、嘔吐が認められた。症状の程度は高用量でより顕著であった。16 mg の雄でも1週目にのみ嘔吐(2/5)が認められたがそれ以降は同様の症状は認められず、偶発的なものと考えられた。160 mg 投与群の雄では元気消失が認められた。

体重変化、飼料摂取量、眼検査、血液学的検査、尿検査では、投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、160 mg 投与群の雌雄でAST、ALTの上昇が認められた。

臓器重量では投与に起因した異常は認められなかった。

剖検では40 mg 投与群(1/5)及び160 mg 投与群(3/5)の雄で小型の前立腺が認められたが、病理組織学的に変化が認められなかった。また、病理組織学的検査用の前立腺標本を用いた最大直径を測定した結果においても差は認められなかった。また、解剖時年齢において前立腺が未成熟段階であることから、前立腺の小型化については、投与と関連性のない変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、発生頻度に有意差はなかったが40 mg 以上投与群の雌における胃粘膜の慢性炎症および胃のリンパ系細胞増生の度合いは対照群に比べて重度であった。

本試験におけるNOAELは16 mg/kg 体重/日と考えられた。

4. 慢性毒性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照18)

Sprague-Dawley系ラットを用いた胃挿管による強制経口(100、200、400 mg/kg 体重/日)投与による2世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F₀世代では、ピルリマイシン水溶液を雄(30匹)には交配開始前60日から交配終了まで、雌(30匹)には交配14日前から分娩後21日まで投与した。分娩後、各腹雌雄4匹ずつを無作為に選抜し、21日までほ育させた。分娩後21日に各同腹児から雌雄各1匹のF₁動物を交配のため選抜した。F₁動物には各濃度のピルリマイシン水溶液を離乳時から雄には交配終了まで、雌には分娩後21日まで投与した。雌は分娩後21日までF₂児動物をほ育させた。

一般的な臨床症状観察では、鼻分泌物がF₀世代及びF₁世代の400 mg 投与群の雌雄に、泌尿/生殖器周囲の汚れがF₀世代の200 mg 投与群の雌と400 mg 投与群の雌雄及びF₁世代の400 mg 投与群の雌で認められた。そのほかに流涎がF₀世代の全投与群の雌雄とF₁世代の400 mg 投与群の雌雄にみられたが、毒性学的影響というより被験物質投与液の味覚刺激によるものであった。また、体重増加抑制がF₀およびF₁世代の400

mg 投与群の雄で認められた。剖検および病理組織学的検査では、投与に起因する異常は認められなかった。

発情周期に投与の影響は認められなかった。妊娠期間の軽度な延長が F₀ 世代の 400 mg 投与群で認められたが、F₁ 世代では対照群とほぼ同じであった。着床数は F₀ 母動物の 400 mg 投与群では対照群と比較して減少が認められたが、F₁ 母動物では対照群とほぼ同じであった。

F₁ 及び F₂ 新生児の雌雄比、死産児数、着床後死亡数、出生後 0 日の出生児体重については、投与群と対照群の間に差はみられなかった。

F₁ 及び F₂ 出生児の分娩後 1~21 日の生存率 (生存児数)、体重に異常は認められなかった。F₁ または F₂ の出生時の肉眼的検査で外表に異常は認められず、出生後 0 から 4 日に死亡した出生児について実施した骨格検査においても、投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

(2) 発生毒性試験 (ラット) (参照 19)

Sprague-Dawley 系ラット(24 匹/群)を用いた胃挿管による強制経口 (200、400、800mg/kg 体重/日)投与による催奇形性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 日の間行った。

母動物に死亡例は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、400 mg 以上の投与群で軟便、泌尿生殖器周囲の汚れ、投与後の流涎が観察された。体重増加抑制が 800 mg 投与群で認められた。また、16-20 日の体重増加が 400 mg 以上の投与群で抑制された。

着床数のわずかな低値が 400 mg 以上の投与群に、生存胎児数のわずかな低値が 800 mg 投与群にみられたが、これらは統計学的に有意ではなく、当該試験実施施設での背景データの範囲内であった。また、吸収胚数の増加が 800 mg 投与群で見られたが、偶発的に見られた早期全胚吸収の 1 例を計算から除外すると、対照群と差は認められなくなった。この他、黄体数、死亡胎児数、胎児体重および性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であり、胎児に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日以上と考えられた。

(3) 発生毒性試験 (マウス) (参照 20)

ICR 系マウス(44 匹⁸/群)を用いた胃挿管による強制経口 (100、400、1,600 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性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

⁸ 当初 24 匹/群で開始されたが、受胎率が低く十分な数の胎児が得られなかったため、20 匹が追加された。

験物質の投与は、妊娠6日から15日の間行った。

1,600 mg 投与群では下痢あるいは軟便が認められ、試験期間中に1,600 mg 投与群の2例が死亡し、1例が瀕死となったため安楽死処分された。これらの例では、剖検で腸管内に液体の充満が認められた。体重変化にはいずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

生存胎児体重の減少が1,600 mg 投与群で認められた他には黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期または後期吸収胚数、性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対するNOAELは400 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (参照21)

ニュージーランドホワイト種のウサギ(20匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性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20日の間行った。

5 mg 投与群で高頻度に流産が発生した(13/19)。1 mg 以上投与群で糞便量減少、橙色尿、被毛粗剛が、5 mg 投与群ではさらに赤色排泄物、無糞便、淡褐色便、粘液便、軟便あるいは液状便、乾燥便、限局性脱毛、るい瘦、脱水症、流涙、膈周囲の赤色物が認められた。1 mg 投与群では体重増加抑制が認められ、5 mg 投与群では体重の減少が認められた。摂餌量は1 mg 以上の投与群で減少した。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。

5 mg 投与群では総吸収胚数及び後期吸収胚数の増加、腹あたり胚吸収率の増加、同腹児数及び生存胎児数の減少が認められた。雌雄を合わせた平均胎児重量及び雌胎児重量は統計学的に有意ではないが、背景データと比較して低値を示していた。この他、黄体数、着床数、雄胎児生存率に投与による影響は認められなかった。

骨格変異及び骨化遅延の発現率の上昇が5 mg 投与群でのみ認められた。観察された変化は、胸椎数増加および腰椎数減少を伴う肋骨数過剰の発現率の増加、前肢指節骨骨化数の減少であった。

以上の結果から、本試験における母動物に対するNOAELは0.1 mg /kg 体重/日、胎児に対するNOAELは1 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

表1 *in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA98、 TA100	250~2,000 µg/plate(±S9)	陰性 (参照2 2)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、 TA100、 TA102、 TA1535	625~5,000 µg/plate(±S9)	陰性 (参照2 3)
	<i>S. typhimurium</i> TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	156~5,000 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照2 4)
前進突然変異試験	CHL(V79/ <i>Hprt</i>) (参照2 5)	0.25、0.50、1.00 mg/mL ²⁾ (-S9 ; 2h)	陰性
		0.40、0.80、1.60 mg/mL ³⁾ (+S9 ; 2hr)	陰性
	CHO(K1-BH4/ <i>Hprt</i>) (参照2 6)	50、100、250、500、750、 1,000、1,250、1,500 µg/mL ⁴⁾ (-S9 ; 5+19hr)	陰性
		50、100、250、500、1,000、 1,500、2,000、2,500 µg/mL ⁵⁾ (+S9 ; 5+19hr)	陰性
	CHO(AS52/ <i>Xprt</i>) (参照2 6)	50、100、250、500、750、 1,000、1,250、1,500 µg/mL ⁶⁾ (-S9 ; 5+19hr)	陰性
		50、100、250、500、1,000、 1,500、2,000、2,500 µg/mL ⁷⁾ (+S9 ; 5+19hr)	陰性

- 1) 5,000µg/plate で菌の生育阻害が認められた。
- 2) 細胞毒性試験において2.0g/mL で 24h 以内に90%の細胞死が確認されている。
- 3) 1.5mg/mL で 50%の細胞の消失が確認されている。
- 4) 1,250µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 5) 2,000µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 6) 1,000µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 7) 1,500µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。

上記のように、*in vitro* の試験においては Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。

表2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	175、250、375 mg/kg 体重、 単回腹腔内 ¹⁾	陰性 (参照27)
	ラット骨髄細胞	50、100、200 mg/kg 体重/日、 腹腔内2日間 ²⁾	陰性 (参照28)

1) 陽性対照としてトリメチレンメラミンを使用。

2) 陽性対照としてシクロフォスファミドを使用。

上記の通り、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験でも陰性であった。

以上のように、*in vitro*, *in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、ピルリマイシンは遺伝毒性を有さないものと考えられる。

7. 微生物学的影響に関する特殊試験

(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ① (参照29)

ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、*Bacteroides* spp. (7種15株)、*Bifidobacterium* spp. (5種13株)、*Clostridium* spp. (7種8株)、*Coprococcus comes* (1株)、*Enterococcus* spp. (2種10株)、*Escherichia coli* (13株)、*Eubacterium* spp. (6種10株)、*Fusobacterium prausnitzii* (6株)、*Lactobacillus* spp. (6種11株)、*Peptostreptococcus*/*Peptococcus* spp. (5種16株)、*Veillonella parvula* (1株)について測定されたピルリマイシンに対するMICは次の通りであった。

表3 MICの要約

		標準接種濃度 (10 ⁵ CFU/spot)		高接種濃度 (10 ⁷ CFU/spot)	
		MIC ₅₀	範囲	MIC ₅₀	範囲
<i>Bacteroides</i> spp.	15	0.25	0.03-4	0.25	0.12-4
<i>Bifidobacterium</i> spp.	13	0.03	≤0.016-0.25	0.12	≤0.016-0.25
<i>Clostridium</i> spp.	8	1	0.12-8	2	0.25-8
<i>Enterococcus</i> spp.	10	8	0.5- >128	16	2- >128
<i>Escherichia coli</i>	13	>128	>128	>128	>128
<i>Eubacterium</i> spp.	10	0.25	≤0.016-0.5	0.5	≤0.016-4
<i>Fusobacterium prausnitzii</i>	6	0.06	0.03-0.25	0.5	≤0.016-4
<i>Lactobacillus</i> spp.	11	0.50	0.06-2	2	0.12-64
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.	16	0.06	≤0.016-1	0.12	≤0.016-2
<i>Coprococcus comes</i>	1		1		2
<i>Veillonella parvula</i>	1		0.06		0.06

調査された範囲では *Bifidobacterium* spp. が最も感受性が高い細菌種であり、その 10^7 CFU/spot における MIC₅₀ 値は 0.12 µg/mL であった。

(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ② (参照 30)

ピルリマイシンおよびピルリマイシンの主要な代謝物であるピルリマイシンスルホキシドについて、ヒトの腸内細菌である *Bifidobacterium* spp. (4種15株)、*Eubacterium* spp. (6種13株) および *Bacteroides fragilis* (2株) について測定された MIC は次の通りであった。

表4 MICの要約

菌種	株数	ピルリマイシン			ピルリマイシンスルホキシド		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Bifidobacterium</i> spp.	15	≤0.06	0.13	≤0.06-0.25	4.0	8.0	1.0-16.0
<i>Eubacterium</i> spp.	13	≤0.06	2.0	≤0.06-2.0	2.0	>128.0	1.0->128.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0.13	0.25	0.13-0.25	4.0	32.0	4.0~32.0

ピルリマイシンスルホキシドの 10^5 CFU/spot における MIC₅₀ 値は *Bifidobacterium* spp. では 4.0 µg/mL、*Eubacterium* spp. では 2.0 µg/mL であり、ピルリマイシンに比べて抗菌活性は低かった。

(3) 牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 31)

2004年に米国およびカナダの11カ所の大学病院において乳房炎の牛から分離された菌について測定されたピルリマイシンに対する MIC は次の通りであった。

表5 MICの要約

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
グラム陽性細菌				
<i>Staphylococcus aureus</i>	132	0.25	0.50	≤0.06~>64.0
<i>Staphylococcus</i> spp.	119	0.12	0.25	≤0.06 ~>64.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	32	0.12	>64.0	≤0.06~>64.0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	125	≤0.06	4.0	≤0.06~>64.0
<i>Streptococcus uberis</i>	104	0.12	8.0	≤0.06~>64.0
<i>Streptococcus</i> spp.(other)	24	≤0.06	4.0	≤0.06~>64.0
<i>Enterococcus</i> spp.	42	8.0	64.0	0.12~>64.0

グラム陰性細菌				
<i>Escherichia coli</i>	147	>64.0	>64.0	>64.0
<i>Klebsiella spp.</i>	74	>64.0	>64.0	>64.0
<i>Serratia spp.</i>	23	>64.0	>64.0	>64.0
<i>Enterobacter spp.</i>	20	>64.0	>64.0	>64.0

ピルリマイシンはグラム陰性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。

(4) 環境中にみられる真菌および細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照32)

ピルリマイシンおよびピルリマイシンの主要な代謝物であるピルリマイシンスルホキシドについて、環境中にみられる真菌 (計5株) および細菌 (計9株) について測定された 10^4 CFU/spot における MIC は次の通りであった。

表6 MICの要約

	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
	ピルリマイシン	ピルリマイシンスルホキシド
真菌		
<i>Aspergillus carbonarius</i>	>1,000	>1,000
<i>Chaetomium cochliodes</i>	>1,000	>1,000
<i>Fusarium roseum</i>	>1,000	>1,000
<i>Penicillium notatum</i>	>1,000	>1,000
<i>Trichoderma virde</i>	>1,000	>1,000
細菌		
<i>Streptomyces albus</i>	>100	>1000
<i>Arthrobacter globiformis</i>	1	64
<i>Azotobacter vinelandii</i>	4	>1,024
<i>Bacillus cereus</i>	1	256
<i>Bacillus subtilis</i>	0.25	32
<i>Celluomonas sp.</i>	4	>1,024
<i>Cytophaga johnsonae</i>	1	512
<i>Flavobacterium heparinium</i>	0.13	32
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	>1,024	>1,024

ピルリマイシン、ピルリマイシンスルホキシドとも、真菌について抗菌活性を示さなかった。また、細菌に対するピルリマイシンスルホキシドの MIC は、ピルリマイシンに比べて高かった。

(5) ヒトの腸内細菌の連続培養 *in vitro* 試験 (参照 3 3)

ヒト腸内細菌 (*Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *F.prausnitzii*, *Lactobacillus* spp., *Peptococcus / Peptostreptococcus* spp. ; 計 31 菌種 39 菌株) 培養懸濁液 (10^{8-9} CFU/mL) にピルリマイシン (0, 3, 6 $\mu\text{g/mL}$)⁹ を添加し、12 時間培養後の細菌の生存能に及ぼす影響が検討されている。このうち、 10^7 CFU が得られなかった、もしくは対照培地で生存率が低下した 3 菌株については結果の検討から除外された。生存率の低下度合いは概ね 10 倍未満であったが、36 菌株のうち 3 菌株については 12 時間の培養の間にピルリマイシンの濃度依存的に 10 倍を超える生存率の低下が認められた。最も影響が大きかったのは *F. prausnitzii* の 2 菌株であったが、同菌種の他の菌株では影響は認められなかった。

(6) 偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた *in vivo* 試験 (参照 3 4)

リンコサミドのヒト臨床使用における副作用のひとつとして、偽膜性大腸炎¹⁰が知られているが、リンコサミドに属するクリンダマイシンによって誘導される偽膜性大腸炎の発生プロセスには *Clostridium difficile* の産生する毒素が関与するとされている。

げっ歯類(ゴールデンシリアンハムスター)を用いた偽膜性大腸炎のモデル系として、*C. difficile* (5×10^6) の経口投与 5 時間後に各種の抗生物質を皮下投与したときの CID_{50} ¹¹ が求められている。リンコサミド(クリンダマイシン、リンコマイシン、ピルリマイシン)はこの試験系において最も高い感受性を示した。ピルリマイシンの皮下投与における CID_{50} は 2.6mg/kg 体重であった。

(7) ヒトボランティアにおける微生物学的影響 (参照 5、3 5、3 6)

5 名の健常男性ボランティアについて、4 用量 (50、125、250、500 mg) を 1 週間のインターバルをおいて経口投与し、投与前日及び投与 2 日後の糞便中の *C. difficile* 及び *C. difficile* toxin を調べた結果は次のとおりであった。

表 7 ヒトボランティアにおける微生物学的影響

	50mg				125mg				250mg				500mg				最終投与 後 6 日	
	前		後		前		後		前		後		前		後			
	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox
PL	0/5	—	0/5	0/1	0/4	0/1	0/5	—	0/5	—	1/5	0/2	0/5	—	0/4	0/1	0/5	0/2
PR	0/5	0/1	1/5	0/1	2/4	0/2	3/5	0/3	2/5	1/2	5/5	1/4	1/4	1/1	3/5	1/5	2/5	1/4

PL : プラセボ、PR : ピルリマイシン、C : *C. difficile*、Tox : *C. difficile* toxin

⁹ *Peptococcus / Peptostreptococcus* spp. については 0、5、6.7 $\mu\text{g/mL}$

¹⁰ 偽膜物質の形成と便中への排泄を伴う腸炎。*Clostridium difficile* が産生する壊死性外毒素により起こるとされる。

¹¹ 致死性の偽膜性大腸炎を 50% のハムスターに誘導するのに必要な量

プラセボとピルリマイシンの各用量における *C. difficile* の検出率に統計学的有意差は認められなかったが、検出例総数の比較では有意となった。

8. ヒトにおける知見について

(1) ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響 (参照37、38)

ピルリマイシンのヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシンは1960あるいは1970年代から広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用の主要なものは消化器系への影響で、クリンダマイシンの投与に関連した下痢の発生頻度は2~20%、さらに0.01%~10%で *C. difficile* 産生毒素による偽膜性大腸炎が発生したとする報告がある。また、別の報告ではクリンダマイシンあるいはリンコマイシンを投与された患者において、下痢が2.6~31%、腸炎が0~2.5%認められたとされている。偽膜性大腸炎は腹痛、下痢、発熱、粘血便を呈し、致命的になる場合があるとされる。

この他、皮疹がクリンダマイシンを投与された患者の約10%で認められたとされている。さらにまれではあるが、AST、ALTの可逆的上昇、血小板減少症、顆粒球減少症といった血液学的パラメーターへの影響、アナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群等のアレルギー反応が、静脈内投与では局所に血栓性静脈炎が臨床用量で認められたことがあると報告されている。また、神経筋伝達を阻害し、神経筋遮断薬が併用された場合その作用を増強することがあるとされている。

感作性については、市場調査(proprietary reports)において、1965~74年の間の数十億回回の経口投与に対して62例のアレルギー反応が認められたとする報告がある。一方、ヒトにおけるリンコマイシンの職業暴露や動物実験では、感作性は認められなかったとする報告がある。公表文献の多くは、リンコマイシンは低感作性であるとしている。

また、クリンダマイシン、リンコマイシンは胎盤を通過し、母乳中にも認められるが、リンコマイシンを服用した妊婦において有害影響の報告は認められていないとされている。

(2) 薬剤耐性菌について

ピルリマイシンのヒト臨床における使用は現在のところないが、交差耐性を有する可能性のある薬剤はいずれもヒト臨床においても使用されている。

ピルリマイシンは細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットに選択的に結合し、蛋白質合成を阻害することにより静菌的に作用する。構造的に相関のあるリンコマイシン系抗生物質(リンコサミン、クリンダマイシン等)とは交差耐性が生じると考えられる。また、構造的な相関はないが他の50Sサブユニットを標的とする抗生物質(クロラムフェニコール系、マクロライド系、ストレプトグラミン系)のうち、特定の耐性機構(リボゾー

ムのメチル化等)を介する場合、交差耐性を生じる可能性がある。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性試験については、ラット及びイヌを用いた30日及び3ヶ月間の試験が実施されている。最も低いNOAELはラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験で得られた10mg/kg体重/日であった。

(2) 生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた2世代繁殖試験、げっ歯類2種及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。

ラット及びマウスにおいてはそれぞれ800 mg/kg体重/日、1,600 mg/kg体重/日の用量までの試験が実施され、いずれも母体毒性は観察されたが、最高用量でも催奇形作用は認められなかった。(参照19、20)最も低いNOAELはラットを用いた2世代繁殖試験で得られた100 mg/kg体重/日であった。

ウサギを用いた試験においては、5 mg/kg体重/日の最高用量で胚致死作用、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発現率の上昇がみられ、母体においては高頻度の流産、消化器系異常、るい瘦、摂餌量・体重の減少等の種々の毒性が観察されたが、いずれの投与量においても催奇形性は認められなかった。(参照21)

ウサギはある種の抗生物質や消化管の障害に対する感受性が高く、この種の化学物質の毒性評価に用いる動物種として不向きであることが知られている。特にリンコマイシン系の抗生物質はウサギに *Clostridium* spp.による腸炎を起こすとされる。これらのことから、本薬の毒性学的ADIの設定にあたりウサギ催奇形性試験の知見を採用することは適切でないと考えられる。

(3) 遺伝毒性/発がん性について

慢性毒性/発がん性試験については実施されていない。

しかしながら、ピルリマイシンは *in vitro* のAmes試験、前進突然変異試験(*Hprt*、*Xprt*)、*in vivo* の小核誘導試験(マウス、ラット骨髄)のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、90日の試験においては腫瘍の発生頻度の増加は報告されていない(参照15、17)。さらに、リンコマイシン系の抗生物質については比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていてもADIの設定は可能であるが、慢性毒性の知見がないことから、毒性の評価にあたってはこれを考慮する必要があると判断された。

(4) 毒性学的ADIについて

ピルリマイシンについては慢性毒性/発がん性試験が実施されていないが、ヒト臨床におけるリンコマイシン系抗生物質の使用歴及び遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、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用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験においてNOAEL10 mg/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、種差10、個体差10に加えて慢性毒性試験を欠くことについてさらに10の安全係数1,000を考慮し、0.01 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられる。

2. 微生物学的影響について

(1) 微生物学的ADIについて

微生物学的影響の評価についてはJECFAにより決定樹が示されており、毒性学的に求められたADIと比較してより低い濃度でヒト腸内細菌に影響を与える可能性がある場合は微生物学的なADIを求めるとし、そのADIの設定にあたっては薬剤耐性菌、腸内細菌叢のかく乱、ヒトの有害作用に関連する酵素活性の変化を総合的に考慮するとされている(参照39)。また、VICHのガイドラインにおいては複数の試験等の知見から最も適切と考えられるものを選択することとされている(参照40)。ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確立されていない現状を考慮すると、これらのように複数の知見から最も適切と考えられるものを用いて微生物学的ADIを設定する手法が、現時点において最も妥当な手法であると考えられる。

ピルリマイシンについての微生物学的影響については、*in vitro*の知見としてMIC₅₀、連続培養試験における細菌生存能があり、*in vivo*の知見としてリンコサミン系抗生物質のヒト臨床上的使用経験における有害影響、ヒトボランティアにおける単回経口投与(用量漸増)による臨床観察と*Clostridium difficile*及びその毒素の検出試験がある。

MIC₅₀はヒト腸内細菌叢を構成する細菌種11種104菌株について求められているが、その中では*Bifidobacterium* spp.が最も感受性が高い細菌種であり、そのMIC₅₀値は0.12 µg/mLであった(参照29)。一方、連続培養試験においては最も影響を受けた菌株は*Fusobacterium prausnitzii*の2菌株であったが、同菌種の他の菌株では影響は認められなかった。また、平均MIC₅₀が最も低かった*Bifidobacterium* spp.については、対照培地で十分な増菌が得られなかった1菌株を除き、6µg/mLの濃度までのピルリマイシンの添加は12時間までの生存率の低下にはほとんど影響を及ぼさなかった(参照33)。

ピルリマイシンはヒトに対して用いられていないが、リンコマイシン系の抗生物質についてはヒト臨床において比較的長い使用経験がある。臨床における有害影響は、薬剤耐性菌による治療効果の減弱よりも最も主要な副作用である消化器系への影響と考えられる。高頻度(2~20%)で重度の下痢、さらに0.01%~10%で重篤な影響が懸念される*Clostridium difficile*産生毒素による偽膜性大腸炎が認められたとする報告がある(参照37)。クリンダマイシンについては、臨床データ(2-12ヶ月間、合計99例)か

らヒト腸内細菌叢かく乱についての NOEL は 150 mg/日/ヒトであり、300 mg/日/ヒト以上の投与においては下痢や偽膜性大腸炎が認められたと報告されている（参照 3 6）。*Clostridium difficile* への影響についてはクリンダマイシン及びピルリマイシンについてヒトボランティアにおける用量漸増単回経口投与の知見が得られているが、ピルリマイシンはクリンダマイシンと比較してより強い影響が認められている。クリンダマイシンを経口摂取したボランティア糞便中からは *Clostridium difficile* はまれに検出されるのみで、対照群に対して統計学的有意差は認められなかったが、ピルリマイシンを経口摂取(50, 125, 250 mg/ヒト)したボランティア糞便中の *Clostridium difficile* 検出率は個々の用量と対照群間には差は認められなかったものの、検出例総数の比較では有意差が認められ、偽膜性腸炎の原因と考えられている *Clostridium difficile* toxin も 125mg 投与 6 日後(250 mg 投与直前)以降 1 例ずつで検出されていた（参照 3 6）。

上記の通り、*in vitro* の試験における MIC₅₀ は 11 菌種 104 菌株を用いて実施されているが、最も感受性が高い細菌種であった *Bifidobacterium* の MIC₅₀ 値は 0.12 µg/mL であった。同系統のクリンダマイシンについては *Bifidobacterium* について 0.03 µg/mL の MIC₅₀ が報告されている（参照 3 8）。*in vivo* の知見については、ピルリマイシンについての臨床データはないが、クリンダマイシンで 300 mg/日/ヒト以上の投与において下痢や偽膜性大腸炎が認められている。一方、ヒトボランティアにおける経口摂取では、クリンダマイシンよりもピルリマイシンで腸内細菌叢かく乱の影響と考えられる *Clostridium difficile* の検出が高頻度で認められていた。

これらのことを総合的に考慮すると、ピルリマイシンのヒトにおける微生物学的影響の評価にあたってはヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を採用することが、現時点では最も適当であると判断された。

ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見においては、個々の用量と対照群間で統計学的有意差は得られておらず、明確な NOAEL を決定することはできない。しかしながら、最低用量の 50 mg/ヒトにおいては、最も影響が強く認められると考えられる投与翌日において、125 mg で 3/5、250 mg で 5/5、500 mg で 3/5 で *Clostridium difficile* が検出されたのに対して、対照群でも認められた 1/5 の検出にとどまっており、毒素は検出されなかった。血液生化学パラメーター等にも影響は認められなかったことから、この投与量における影響はごく限定的なものと考えられる。ヒト試験については、安全係数として個人差 10 のみが適用されるが、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であること、明確な NOAEL に基づいていないことを保守的に考慮して追加の安全係数 10 を適用するのが適当と判断された。体重補正として 60 kg、安全係数として個人差 10、追加 10 の合計 100 を用いた場合、ADI は 0.0083 mg/kg 体重/日と設定される。

3. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなる。また、現時点における国際的慣行で ADI は数的に最も意味のある 1 桁で示すことを考慮し（参照 4 1）、ピルリマイ

シンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.008 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

4. 食品健康影響評価について

以上より、ピルリマイシン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。

ピルリマイシン 0.008 mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

<別紙1:検査値等略称>

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 (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
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 (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
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
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<参照>

- 1 Pirlimycin MRL in bovine milk and tissues : JECFA Toxicology Dossier (Unpublished) ; ファイザー社 社内資料
- 2 Prescott J.F. (2000) Lincosamides, macrolides, and pleuromutiline. : Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Third edition. ; Prescott J.F. et. al., Editor, Iowa State University Press
- 3 獣医学大事典 株式会社 チクサン出版社 2000
- 4 Comparative metabolism of pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in rats (oral gavage) and bovine (udder infusion) (Unpublished study # 782-9760-89-001) ; ファイザー社 社内資料
- 5 Single dose placebo-controlled tolerance and ADME study of oral pirlimycin HCL (U-57930E) compared to oral clindamycin HCl at four dose levels (Unpublished study # 7254-83-042) ; ファイザー社 社内資料
- 6 Single-dose oral bioavailability comparison of pirlimycin HCL (U-57930E) capsule formulation and oral solution with clindamycin HCl capsules (Unpublished study # 7254-83-043) ; ファイザー社 社内資料
- 7 Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part I. Distribution and pharmacokinetics (Unpublished study # 782-9760-88-001) ; ファイザー社 社内資料
- 8 Residue studies of ¹⁴C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow treated twice in all four quarters at 24-hour interval with 50 mg/quarter of pirlimycin free base equivalents (Unpublished study # 782-9726-92-002) ; ファイザー社 社内資料
- 9 Pharmacokinetics of pirlimycin in the lactating daily cow following single dose intravenous and intramammary of ¹⁴C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) at a dose rate of 800 mg pirlimycin free base equivalents per administration (Unpublished study # 782-9726-93-003) ; ファイザー社 社内資料
- 10 Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part II. Metabolite profiles (Unpublished study # 782-9760-88-002) ; ファイザー社 社内資料
- 11 Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part III. Isolation and identification of excreta metabolites (Unpublished study # 782-9760-89-004) ; ファイザー社 社内資料
- 12 PNU-57,930E のラットを用いる経口投与による急性毒性試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-274) ; ファイザー社 社内資料
- 13 PNU-57,930E のラットを用いる腹腔内投与による急性毒性試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-275) ; ファイザー社 社内資料
- 14 U-57,930E, 30-day oral toxicity test in the rat (Unpublished study # 7254-81-7263-010) ; ファイザー社 社内資料

- 15 13-week oral toxicity study in Sprague Dawley rats with U-57,930E (Unpublished study # 7220-88-043) ; ファイザー社 社内資料
- 16 U-57,930E, 30-day oral toxicity test in the dog (Unpublished study # 7254-81-7263-004) ; ファイザー社 社内資料
- 17 U-57,930E; 90-day oral toxicity and safety study in the beagle dog (Unpublished study # 7220-89-006) ; ファイザー社 社内資料
- 18 A two-generation reproduction study (oral) in rats given U-57,930E (Unpublished study # 7227-88-010) ; ファイザー社 社内資料
- 19 A segment II teratology study (oral) of U-57,930E in rats (Unpublished study # 7220-88-129) ; ファイザー社 社内資料
- 20 U-57,930E: a segment II teratology study (oral) in mice (Unpublished study # 7224-93-067) ; ファイザー社 社内資料
- 21 PNU-57,930E: oral embryo-fetal development study in the female rabbit (Unpublished study # 2002-0653) ; ファイザー社 社内資料
- 22 Evaluation of U-57,930E (pirlimycin) in the Salmonera/microsome (Ames) assay (Unpublished study # 7268-83-025) ; ファイザー社 社内資料
- 23 Evaluation of U-57,930E pirlimycin in the Salmonera/microsome test (Ames assay) ; (Unpublished study # 7227-89-030) ; ファイザー社 社内資料
- 24 PNU-57,930E の細菌を用いる復帰変異試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-273) ; ファイザー社 社内資料
- 25 The V79 mammalian cell mutation assay with pirlimycin (U-57,930E) with and without an S9 metabolic activation system (Unpublished study # 7263-84-003) ; ファイザー社 社内資料
- 26 Evaluation of U-57,930E in the AS52/XPRT and CHO/HPRT mammalian cell forward gene mutation assays (Unpublished study # 7228-89-023) ; ファイザー社 社内資料
- 27 Evaluation of U-57,930E in the micronucleus test in mouse bone marrow (Unpublished study # 7227-89-077) ; ファイザー社 社内資料
- 28 The micronucleus test with U-57,930E (pirlimycin) (Unpublished study # 7268-83-029) ; ファイザー社 社内資料
- 29 In vitro activity of pirlimycin against bacterial species found in the human gastrointestinal tract (Unpublished study # 782-7922-95-001) ; ファイザー社 社内資料
- 30 In vitro activity of pirlimycin (U-57,930E) and pirlimycin sulfoxide hydrochloride against Bifidobacterium spp. and Eubacterium spp. from human gastrointestinal tract (Unpublished study # 705-7923-91-016) ; ファイザー社 社内資料
- 31 Results of 2004 Bovine Mastitis Pathogen Susceptibility Monitoring Program for Ceftiofur, Lincomycin/Neomycin, Penicillin/Novobiocin, and Pirlimycin (Unpublished study # 1631R-60-04-447) ; ファイザー社 社内資料

- 32 Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of pirlimycin (U-57,930E) and its adenylate and sulfoxide derivatives for organisms commonly found in the environment (Unpublished # 782-7922-90-001) ; ファイザー社 社内資料
- 33 Greening, R.C., Baker, K.D. & Kotarski, S.F. (1995) : Effect of Pirlimycin on the Viability of Anaerobic Bacterial Species Found in the Human Gastrointestinal Tract. ; Unpublished Report no. 782-7922-95-002 from The Upjohn Company. ; ファイザー社 社内資料
- 34 Stapert, D., Hamel, J.C., Lee, J.C., Yancey, R.J., Jr., Ford, C.W., (15 October 1991) : "The hamster model of antibiotic-associated pseudomembranous colitis, an update," ; The Upjohn Company Technical Report No. 7252-91-054. (Unpublished) ; ファイザー社 社内資料
- 35 Gerard, G.C., Lummis, W.L., Hall, L.T., Patel, R.K., Spiro, T.E., 30 August 1982. : "The analysis of pirlimycin and clindamycin concentrations in human serum, urine, and feces for infectious disease Protocol #4601". ; The Upjohn Company Technical Report No. 7262-82-7262-027. (Unpublished) ; ファイザー社 社内資料
- 36 Kotarski, S.F. (1995) : Safety Evaluation of the Lincosaminides: Gut Flora Effects. ; Unpublished expert report from The Upjohn Company. Submitted to WHO by Upjohn & Pharmacia, Kalamazoo, Michigan, USA. (Unpublished) ; ファイザー社 社内資料
- 37 Hoffman 2001 ; 抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版 ; 廣川書店
- 38 WHO : Food Additives Series 45, 2000. Lincomycin
- 39 WHO : Technical Report Series 893, 2000.
- 40 VICH : General approach to Establish a Microbiological ADI (Step 7), 2004.
- 41 WHO TRS 799 (1990)
- 42 ファイザー株式会社, 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料40 : PC-5140 の搾乳牛における乳汁中残留試験
- 43 ファイザー株式会社, 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料42 : 乳汁中及び組織中の残留ピルリマイシン親化合物の消長 第1部
- 44 ファイザー株式会社, 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料41 : PC-5140 の搾乳牛における臓器・組織中残留試験
- 45 ファイザー株式会社, 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料43 : 乳汁中及び組織中の残留ピルリマイシン親化合物の消長 第2部