

れた。腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 75 ppm (雄: 3.4 mg/kg 体重/日、雌: 4.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 43)

### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、75 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	75 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	3.4	9.2
	雌	1.5	4.7	12.6

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で摂餌量減少が認められた。

雄における肝細胞壊死、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が表 26 に示されている。200 ppm 投与群で、肝細胞壊死及び肝細胞腺腫が有意に増加したが、肝細胞腺腫の発生頻度 (22%) が同系統雄ラットにおける肝細胞腺腫の背景データ (0~30%) の範囲内であることから、本変化は検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

また、雌における乳腺嚢胞、過形成及び乳腺上皮由来腫瘍の発生頻度が表 27 に示されている。200 ppm 投与群で、乳腺腺癌の発生頻度が有意に増加したが、その発生頻度 (16%) が同系統雌ラットにおける背景的数据 (0~25%) の範囲内であることから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の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 75 ppm (雄: 3.4 mg/kg 体重/日、雌: 4.7 mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められなかった。(参照 44、67)

表 26 雄における肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

性別	雄			
	0 ppm	25 ppm	75 ppm	200 ppm
投与群				
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	4	7	5	11*
肝細胞癌	4	3	5	3
肝細胞腺腫/癌	8	10	10	14

Fisher の直接確率計算法、\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$

表 27 雌における乳腺上皮由来腫瘍の発生頻度

性別	雌			
	0 ppm	25 ppm	75 ppm	200 ppm
投与群 (ppm)				
検査動物数	50	50	50	50
腺腫	0	0	2	1
嚢腺腫	0	1	0	1
線維腺腫	10	10	8	10
腺癌	2	6	2	8*
腺腫/のう腺腫/線維腺腫/腺癌	12	17	12	20

Fisher の直接確率計算法、\* :  $p < 0.05$

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、10、30、120 及び 180 (雌のみ) ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照] 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 28 18 カ月間発がん性試験 (マウス) 投与量一覧

投与群		10 ppm	30 ppm	120 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	4.1	17.2	/
	雌	1.6	4.8	20.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。また、検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は、認められなかった。

本試験において、120 ppm 投与群の雄及び 180 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (4.1 mg/kg 体重/日)、雌で 120 ppm (20.5 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 45)

表 29 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
180 ppm	/	・体重増加抑制
120 ppm 以上		・体重増加抑制
30 ppm 以下	毒性所見なし	

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、75 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	75 ppm	300 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.5	7.4	29.0
		雌	2.6	7.8	30.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.8	8.6	35.0
		雌	3.0	9.0	36.0

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物では、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 300 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 75 ppm (P 雄: 7.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 8.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 9.0 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 46、67、69)

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・膈開口遅延
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm	・低体重 ・胸腺及び脾絶対重量減少	・低体重 ・胸腺及び脾絶対重量減少	・低体重 ・胸腺及び脾絶対重量減少	・低体重 ・脾絶対重量減少
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、25 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Tylose CB 30.000) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠子宮を除いた補正体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で内臓変異 (腎盂拡張)、骨格変異及び化骨遅延 (頸肋、胸骨分節骨化不全) の発生増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 47)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体: 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Tylose CB 30.000) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で全胚吸収母体、体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少が認められた。

胎児では、20 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が、10 mg/kg 体重/日で着床後胚死亡率増加傾向が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 5 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 48、63)

## 13. 遺伝毒性試験

ピラクロストロビンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 32 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、ピラクロストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 49~53)

表 32 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

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> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	陰性
	HGPRT 遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	①0.625~20.0 µg/mL (+/-S9) ②3.0~8.0 µg/mL (-S9) ③1.25~20.0 µg/mL (+/-S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79)	①6.25~25.0 µg/mL (+/-S9) ②3.13~12.5 µg/mL (+S9) 0.005~0.05 µg/mL (-S9)	
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	①0.01~1.0 µg/mL ②0.004~0.5 µg/mL	
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	75, 150, 300 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

ピラクロストロビン代謝物である M01、M02、M60、M62 及び M76 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 33 に示されており、いずれも陰性であったので、これらの代謝物に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 54~58)

表 33 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M01	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA98, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①20~5,000 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	陰性
代謝物 M02			②4~2,500 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	
代謝物 M60			20~5,000 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	
代謝物 M62			①20~5,000 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9) ②4~2,500 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	
代謝物 M76			22~5,500 µg/l <sup>a</sup> (-/+S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 肝過酸化脂質測定試験 (ラット)

ラットを用いた2年間発がん性試験[11. (3)]において、200 ppm 投与群の雄で肝細胞壊死及び腺腫の原因として、肝臓に酸化ストレス的影響があるか検証するため、Wistar ラット(一群雄 10 匹)に14 または 28 日間混餌 (原体: 0、75 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与して、肝過酸化脂質測定試験が実施された。

表 34 肝過酸化脂質測定試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	14 日間	5.3	13.4
	28 日間	5.1	13.6

14 日間投与群では 200 ppm 投与群で、28 日間投与群では 75 ppm 以上投与群で過酸化脂質の減少が認められた。

ピラクロストロビン投与は肝臓に対して酸化的ストレスを及ぼさないと考えられた。(参照 59)

##### (2) *in vitro* 溶血試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において、検体投与群で貧血が認められたが、ピラクロストロビンに直接的溶血作用がないことを確認するため、ウサギ赤血球をピラクロストロビン存在下 (0.001~0.1%w/v) で 2 時間インキュベートする、*in vitro* 溶血試験が実施された。

比較的高い濃度 (0.1%w/v) のピラクロストロビンと赤血球との懸濁液を 2 時間攪拌した後も溶血が認められなかったことから、ピラクロストロビンには直接的な溶血作用はないと考えられた。(参照 60)

##### (3) 血清及び尿中鉄分析試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において、1,500 ppm 投与群で十二指腸粘膜壁肥厚が認められた。そのメカニズムを検討するために、Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に 14 日間混餌 (原体: 0、50、500 及び 1,500ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与し、血清及び尿中鉄分析試験が実施された。

表 35 血清及び尿中鉄分析試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.8	33.9	73.9
	雌	4.1	37.4	78.3

500 ppm 以上投与群の雌雄で、血清中鉄濃度減少が認められた。血清中トランスフェリン及び尿中鉄排泄量については、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] における 500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた十二指腸肥厚及び粘膜過形成に一致して、血清鉄濃度の減少が認められたことから、十二指腸肥厚及び粘膜過形成はピラクロストロビン投与により持続性血清鉄欠乏が生じ、鉄吸収要求の亢進した結果もたらされたと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で血清中鉄濃度減少が認められたことから、血清中鉄濃度の減少に関する無毒性量は 50 ppm (雄: 3.8 mg/kg 体重/日、雌: 4.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 61)

#### (4) ピラクロストロビン及びビタミン B<sub>12</sub> 同時投与試験 (ラット)

ピラクロストロビン投与による影響 (貧血、血清中鉄濃度減少等) が、ビタミン B<sub>12</sub> 投与によって抑制されるか検討するため、Wistar ラット (一群雄 12 匹) に 28 日間混餌 [原体: 0 及び 1,500 ppm (0 及び 98mg/kg 体重/日に相当)] 投与と同時にビタミン B<sub>12</sub> を皮下 (0 及び 10 µg/個体、1 日 1 回投与) 投与する試験が実施された。

ビタミン B<sub>12</sub> 投与の有無にかかわらず、ピラクロストロビン投与群で体重及び摂餌量の減少、RBC、Hb、MCV、MCHC 及び血清鉄濃度の減少、PLT 増加ならびに十二指腸比重量の増加が認められた。また、前胃及び腺胃の pH にピラクロストロビン投与の影響は認められなかった。

ピラクロストロビンに起因する貧血、血清鉄濃度の減少及び十二指腸重量増加は、ビタミン B<sub>12</sub> を投与しても抑制されなかったことから、これらの変化はビタミン B<sub>12</sub> または pH の変化による鉄吸収への影響が原因ではないと考えられた。(参照 62)

#### (5) BAS505F<sup>2</sup> 及び鉄の同時消化管外投与試験 (ラット)

BAS505F 投与によって誘発された十二指腸重量増加が鉄の投与によって抑制されるか検討するため、Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いて、BAS505F 14 日間 (雄) または 7 日間 (雌) 混餌 [原体: 0、500 (雌のみ) 及び 4,500 ppm (雌雄): 平均検体摂取量は表 36 参照] 投与及び鉄錯体 (Fe<sup>3+</sup>) の筋肉内<sup>3</sup>投与併用による、BAS505F 及び鉄の同時消化管外投与試験が実施された。

<sup>2</sup> ピラクロストロビンの類似化合物である

dimoxystrobin : (E)-2-(methoxyimino)-N-methyl-2-[α-(2,5-xylyloxy)-o-tolyl]acetamide

<sup>3</sup> 雄: 混餌投与開始 0、7、11 及び 13 日後に 100 mg/kg 体重/日を 1 日 1 回

雌: 混餌投与開始 2 日前~混餌投与開始 6 日後まで、50 mg/kg 体重/日を 1 日 2 回

表 36 BAS505F 及び鉄の同時消化管外投与試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	500 ppm + Fe <sup>3+</sup>	4,500 ppm	4,500 ppm + Fe <sup>3+</sup>
平均検体摂取量 (BAS505F : mg/kg 体重/日)	雄			207	171
	雌	37.7	17.7	191	84.9

BAS505F のみの投与群では、いずれも血清中鉄濃度の低下が、鉄錯体の同時投与群では、混餌投与開始 7 日後に雌雄とも血清中鉄濃度の上昇が認められた。十二指腸の絶対重量増加及び細胞増殖の増加（PCNA 染色で確認）には高い相関性が認められた。また、4,500 ppm 投与群では鉄錯体の同時投与により、細胞増殖の増加率及びび慢性過形成の程度が低くなる傾向が認められた。（参照 62、67、69、70）

#### (6) BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験（ラット）

BAS505F 投与により、貧血と同時に十二指腸粘膜肥厚/過形成が認められた。この貧血の機序を検討するため、Wistar ラット（一群雌 5 匹）に BAS505F を混餌（原体：0 及び 4,500 ppm）投与し、投与開始 24、96 及び 168 時間後に摘出した十二指腸の粘膜の一部を反転し、<sup>59</sup>Fe 存在下（4 mM）で培養して、十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験が実施された。

BAS505F を 96 及び 168 時間投与した個体の十二指腸では、<sup>59</sup>Fe 吸収の減少が認められた。オートラジオグラフィの観察では、対照群で <sup>59</sup>Fe が絨毛全域に分布していたのに対し、投与群では絨毛上部にのみ分布した。この結果より、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸における吸収は量的にも吸収面積においても低下すると考えられた。

また、BAS505F を 96 時間混餌投与した個体から摘出した十二指腸に <sup>59</sup>Fe を注入したところ、20 分後には、粘膜内保持量、粘膜輸送量及び全粘膜吸収量が減少したことから、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸粘膜から体内への <sup>59</sup>Fe 輸送が抑制されたと考えられる。

本試験の結果から、ストロビルリン系化合物は、十二指腸における鉄吸収/体内輸送の両面を抑制することで血清中鉄濃度の減少をもたらし、この吸収抑制が十二指腸粘膜上皮に対する鉄吸収要求亢進のネガティブフィードバックとなって、吸収面積の拡張を図るため粘膜上皮細胞が増生し、結果的に粘膜肥厚/過形成が生じたと考えられた。（参照 63）



### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラクロストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、ピラクロストロビンの血漿中  $T_{max}$  は 0.5 ~ 8 時間であった。投与後 48 時間で 80% TAR 異常が主に糞中を介して排泄された。組織中の濃度は、胃、腸管、肝臓及び腎臓中において比較的高濃度に分布したが、臓器中の放射能は急速に消失した。糞中から検出された主要代謝物は M08 であった。主要代謝経路はトリルカーバメート側鎖の *N*-脱メトキシ化とそれに続く開裂化合物の酸化であった。

ぶどう、ばれいしょ、小麦及びはくさいを用いた植物体内運命試験が実施された。主要成分は親化合物であり、主要代謝物は M07 及び M72 であった。また、小麦において、ピラクロストロビン散布後に展開した部位に対しての移行性は極めて小さかった。主要代謝経路は、トリル環カーバメート側鎖の *N*-脱メトキシ化であった。

野菜及び果実を用いて、ピラクロストロビン及び代謝物 M07 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。可食部におけるピラクロストロビンの最高値は、最終散布 45 日後に収穫したみかん（果皮）の 1.68 mg/kg であった。代謝物 M07 は多くの作物で検出限界以下か検出されても微量であった。

各種毒性試験結果から、ピラクロストロビン投与による影響は、主に血液及び十二指腸に認められた。

ストロビルリン系化合物の十二指腸への影響の共通のメカニズムとして、これらの化合物は食餌中の  $Fe^{3+}$  とキレート結合し、十二指腸粘膜の鉄捕捉タンパクによる捕捉を妨げ、同時に上皮細胞での吸収メタルトランスポータと体内への輸送機構を障害し、血清鉄濃度を低下させるとともに、幹細胞における  $Fe^{2+}$  のエンドソームからの汲み出しを抑制し、強い鉄吸収要求を持続させ、粘膜面積の拡大と細胞増殖活性亢進をもたらすと考えられた。ただし、ストロビルリン系化合物には変異原性がなく、十二指腸に対する本毒性には閾値があり、投与を中止すれば完全に回復することが確認されている。

したがって、マウス、ラットにおいて発生した十二指腸壁肥厚及び粘膜過形成は、ピラクロストロビン投与により血清鉄の著しい減少が起こり、十二指腸粘膜上皮における鉄吸収要求が亢進される結果、吸収面積の拡張を図るため粘膜上皮細胞が増生して発生したものと考えられた。また、ピラクロストロビンの鉄イオンに対するキレート作用は認められなかったが、代謝物 M07 は弱いキレート作用を示した。

ラットで認められた赤血球項目及び病理組織学的検査項目の所見から溶血性貧血が疑われたが、ピラクロストロビン投与により血清鉄が減少したことから鉄欠乏性貧血が示唆されること、マウスで溶血性を示唆する所見が認められず低色素性小球性貧血が認められたこと、ウサギ赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験において溶血作用が認められなかったことから、総合的に判断した結果、ピラクロストロビンによる貧血は低色素性貧血と考えられた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは、内臓変異及び骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、ピラクロストロビンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピラクロストロビン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 37 に示されている。

表 37 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	雄：10.7 雌：12.6	雄：34.7 雌：40.8	雄：体重増加抑制等 雌：MCV 及び MCH 増加等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：3.5 雌：20.4	雄：16.9 雌：112	雌雄：摂餌量及び飲水量減少 等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 試験	雄：3.4 雌：4.6	雄：9.0 雌：12.3	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 発がん性 試験	雄：3.4 雌：4.7	雄：9.2 雌：12.6	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	親動物及び子動物 P 雄：7.4 P 雌：7.8 F <sub>1</sub> 雄：8.6 F <sub>1</sub> 雌：9.0	親動物 P 雄：29.0 P 雌：30.4 F <sub>1</sub> 雄：35.0 F <sub>1</sub> 雌：36.0	親動物 雌雄：体重増加抑制等 子動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：25	母動物：25 胎児：50	母動物：補正体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張、頸肋及び胸 骨分節化骨不全発生増加
マウス	90 日間 亜急性毒性 試験	雄：9.2 雌：12.9	雄：30.4 雌：40.4	雄：体重増加抑制等 雌：胸腺萎縮等
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：4.1 雌：20.5	雄：17.2 雌：32.8	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	母動物及び胎児：5	母動物及び胎児： 10	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚死亡率増加 傾向 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	雄：5.8 雌：6.2	雄：12.9 雌：13.6	雌雄：十二指腸粘膜肥厚等