

尿検査では、12,000 ppm 投与群の雌で WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、4,000 ppm 以上投与群の雄で Glu が軽度に減少し、T.Chol 及び PL が軽度に増加した。全投与群の雌では、T.Chol、PL 及び TG が中等度に増加し、12,000 ppm 投与群の雌で Glob が軽度に増加した。

臓器重量では、肝臓において雄では 4,000 ppm 投与群で比重量の増加、12,000 ppm 投与群で絶対重量の増加が認められ、雌では 1,000 ppm 以上投与群で絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では投与に起因する所見は認められなかったが、病理組織学的検査では、全投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肥大が認められ、全投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌の甲状腺にびまん性濾胞肥大が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肥大が認められ、雄に甲状腺のびまん性濾胞肥大、雌に T.Chol、PL 及び TG の増加並びに肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 1,000 ppm (雄: 86 mg/kg 体重/日、雌: 90 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 29 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> 肝重量の増加 (絶対) 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚表層の病変 (1/5) 尿中の WBC の増加 Glob 増加 (軽度)
4,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> Glu 減少 (軽度) T.Chol 及び PL の増加 (軽度) 肝重量の増加 (比重量) 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺のびまん性濾胞肥大
1,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の小葉中心性肥大 甲状腺のびまん性濾胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、PL 及び TG の増加 (中等度) 肝重量の増加 (絶対・比重量) 肝臓の小葉中心性肥大

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 1、2、21)

ラット (Wistar 系、約 6 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたモネパンテルの 90 (91~92) 日間混餌投与 (0、50、200、1,000 及び 12,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった (表 30)。対照群及び 12,000 ppm 投与群には、別に雌雄各 5 匹を用いた 4 週間 (27~28 日間) の休薬による回復群を設定した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、50、200、1,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 4、15、74 及び 900 mg/kg 体重/日、雌で 4、15、81 及び 947 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量、飲水量及び眼科学的検査において投与に起因する明らかな影響は認められなかった。

血液学的検査では、12,000 ppm 投与群の雌で好中球の減少、血小板数の増加が認めら

れ、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でトロンボプラスチン時間が延長したが、これらの変化は休薬期間終了後には回復した。

血液生化学的検査では、12,000 ppm 投与群の雄で TP の軽微な増加、1,000 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 及び PL の増加が認められたがいずれの変化も可逆的であった。

尿検査では、12,000 ppm 投与群の雌に尿量の減少が認められた。

臓器重量について、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の比重量の増加が、12,000 ppm 投与群の雌では肝臓、副腎及び脾臓の絶対及び比重量並びに卵巣の絶対重量の増加が認められた。

剖検では投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、12,000 ppm 投与群の雄で精子形成機能低下 (8/10 例) 及び精巣上体管内細胞片の増加 (9/10 例) が認められ、休薬期間後もそれぞれ 1/5 例及び 2/5 例で軽微に認められた。1,000 ppm 以上投与群の雌 (1,000 及び 12,000 ppm 投与群でそれぞれ 3/10 及び 10/10 例) では軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。12,000 ppm 投与群の雌 3/10 例では卵巣にも軽微な間質細胞肥大過形成が認められたが、休薬期間終了後には完全に回復した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄にトロンボプラスチン時間の延長、雌に T.Chol 及び PL の増加、肝比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 200 ppm (雄: 15 mg/kg 体重/日、雌: 15 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> TP 増加 (軽微) 精子形成機能低下 (8/10) 精巣上体管内細胞片の増加 (9/10) 	<ul style="list-style-type: none"> 好中球の減少 血小板数の増加 尿量減少 肝重量の増加 (絶対・比重量) 副腎及び脾臓の重量増加 (絶対・比重量) 卵巣重量の増加 (絶対) 卵巣の間質細胞肥大過形成 (3/10)
1,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> トロンボプラスチン時間延長 	<ul style="list-style-type: none"> トロンボプラスチン時間延長 T.Chol 及び PL の増加 肝臓の小葉中心性細胞肥大 肝重量の増加 (比重量)
200 以上		
50 以上		

(4) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1、2、22)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたモネパンテルの 4 週間混餌投与 (0、5,000、15,000 及び 40,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった (表 31)。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、5,000、15,000 及び 40,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 161、566 及び 1,217 mg/kg 体重/日、雌で 184、561 及び 1,472 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に死亡は認められず、一般症状にも投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、40,000 ppm 投与群の雄 (全例) に軽度の摂餌量減少を伴う軽微な減少が認められた。

血液学的検査及び尿検査においては、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、全投与群の雌雄において ALP の増加が認められ、個々の値は雌雄それぞれ投与前の 3~9 及び 2~3 倍の値を示した。

臓器重量では、全投与群の雌雄に胸腺の絶対及び比重量の減少並びに副腎の絶対及び比重量の増加が認められた。また、40,000 ppm 投与群の雌 1 例に甲状腺及び肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では、40,000 ppm 投与群の雌 1 例において副腎、肝臓及び甲状腺の肥大が認められた。

病理組織学的検査では、40,000 ppm 投与群の雌雄に軽度から中等度の胸腺退縮が認められた。対照群にも胸腺退縮は認められたが軽度の変化のみで、40,000 ppm 投与群の中等度の胸腺退縮は、胸腺重量がより小さい個体で認められたため投与に起因する影響と考えられた。

本試験において、全投与群の雌雄に ALP の増加、胸腺の絶対重量及び比重量の低値並びに副腎の絶対重量及び比重量の高値が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は雌雄ともに 5,000 ppm (雄 : 161 mg/kg 体重/日、雌 : 184 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 31 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
40,000	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 (軽度) ・ 胸腺退縮 (中等度) ¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓及び甲状腺の重量増加 (絶対・比重量) (1/2) ・ 副腎、肝臓及び甲状腺の肥大 (1/2) ・ 胸腺退縮 (中等度) ¹⁾
15,000 以上		
5,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 胸腺重量の減少 (絶対・比重量) ・ 副腎重量の増加 (絶対・比重量) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 胸腺重量の減少 (絶対・比重量) ・ 副腎重量の増加 (絶対・比重量)

1) 対照群でも軽度の変化が観察されている。

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1、2、23)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/低・中用量群、雌雄各 6 匹/対照・高用量群) を用いたモネパンテルの 90 日間混餌投与 (0、300、3,000 及び 30,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった (表 32)。対照群及び 30,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹には、4 週間の休薬による回復期間を設定した。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与前、投与 7 週、投与期間終了後及び休薬期間終了後 (尿検査を除く。) に実施し、投与期間及び休薬期間終了後に剖検した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、300、3,000 及び 30,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 10、107 及び 963 mg/kg 体重/日、雌で 11、97 及び 1,176 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

投与期間中 30,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたが、一般症状、摂餌量及び眼科学的検査において投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、30,000 ppm 投与群の雄に投与 7 週から 12 週に好中球数減少による WBC 減少が認められ、休薬期間終了時にも回復しなかった。3,000 ppm 以上投与群の雌雄においては、同様に投与 7 週から 12 週では活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められたが、休薬期間終了時には完全に消失した。

血液生化学的検査では、3,000 ppm 以上投与群の雌雄において、投与 7 週以降 TP、Alb 及び A/G 比の減少、ALP の増加が認められた。休薬期間終了時には、TP、Alb 及び A/G 比は、雄では投与期間終了時と同様であったが、雌ではやや回復した。ALP は、雌雄とも依然やや高値を示したものの期間終了時に比較してかなり回復した。

尿検査では投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、30,000 ppm 投与群の雌の肝臓の絶対・比重量において、投与期間終了時に有意な増加が認められた。雄では有意差が認められなかったが肝臓の絶対・比重量の増加が認められ、休薬期間終了時には回復傾向が認められた。

剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与に起因する影響が肝臓、小腸及び膵臓で認められた。肝臓では、3,000 ppm 以上投与群の雌雄に胆管増生、30,000 ppm 投与群の雄及び全投与群の雌に肝細胞肥大、30,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌にクッパー細胞及び肝細胞内の褐色色素沈着が認められ、小腸では全投与群の雌雄に小腸腺の拡張が、3,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌に膵臓のアポトーシス像の増加が認められたものの、休薬期間終了後にはいずれも回復した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄に小腸腺の拡張、雌に肝細胞肥大及び膵臓のアポトーシス像の増加が認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は雌雄ともに 300 ppm (雄: 10 mg/kg 体重/日、雌: 11 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 32 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
30,000	<ul style="list-style-type: none"> 好中球による WBC の減少 肝細胞肥大 肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝重量の増加 (絶対・比重量)
3,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> トロンボプラスチン時間短縮 TP、Alb 及び A/G 比の減少 ALP 増加 肝臓の胆管増生 膵臓のアポトーシス像の増加 	<ul style="list-style-type: none"> トロンボプラスチン時間短縮 TP、Alb 及び A/G 比の減少 ALP 増加 肝臓の胆管増生 肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着¹⁾
300 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小腸腺の拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大 小腸腺の拡張 膵臓のアポトーシス像の増加

1) 統計処理は実施されていない。

5. 慢性毒性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット) (参照 1、2、24)

ラット (Wistar 系、6 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたモネパンテルの 52 週間混餌投与 (0、50、200、1,000 及び 12,000 ppm) による慢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 (表 33)。なお、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与 13、26 週及び 52 週後に実施し、投与 52 週後に剖検した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、50、200、1,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 3、11、54 及び 656 mg/kg 体重/日、雌で 3、14、67 及び 778 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般症状 (結節、腫瘤の発生を含む)、摂餌量、体重、眼科学的検査及び血液学的検査において、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、投与 52 週後において、全投与群の雄及び 12,000 ppm 投与群の雌で Na が増加する傾向が認められたが、ほぼ背景データの範囲内であった。12,000 ppm 投与群で Glu (雄) の減少と、T.Chol (雌雄)、PL (雌雄) 及び TG (雌) の増加が認められた。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、12,000 ppm 投与群の雌雄に腎臓の比重量の増加、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対及び比重量の増加が有意に認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄に Glu の減少、T.Cho 及び PL の増加、腎臓の比重量の増加が認められたことから雄の NOAEL は 1,000 ppm (54 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対及び比重量が増加したこ

とから、雌の NOAEL は 200 ppm (14 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 33 52 週間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 減少 ・ T.Chol 及び PL の増加 ・ 腎臓重量の増加 (比重量) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol、PL 及び TG の増加 ・ 腎臓重量の増加 (比重量)
1,000 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝重量の増加 (絶対・比重量)
200 以上		
50 以上		

(2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) (参照 1、2、25、26)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたモネパンテルの 52 週間混餌投与 (0、100、300 及び 3,000 ppm) による慢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 (表 34)。なお、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与 12、25 及び 51 週 (投与試験終了時) に実施し、最終採血直後に剖検した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、100、300 及び 3,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 3、8 及び 91 mg/kg 体重/日、雌で 3、10 及び 99 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般症状、摂餌量及び眼科学的検査において投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、3,000 ppm 投与群の雌雄において投与後最初の 3 ヶ月を中心に増加抑制が認められた。

血液学的検査では、3,000 ppm 投与群の雌雄 (全時点) 及び 300 ppm 投与群の雄 (投与 25 及び 51 週) において活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査では、3,000 ppm 投与群の雌雄で TP (雄: 全時点、雌: 投与 25 及び 51 週) 及び Ca (雄: 全時点、雌: 投与 25 及び 51 週) の減少、ALT (雄: 投与 25 及び 51 週、雌: 全時点) の増加、3,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌において Alb (雌雄とも全時点) 及び A/G 比 (雌雄とも全時点) の減少が認められ、3,000 ppm 投与群の雄に ALP 及び γ -GTP (投与 25 及び 51 週) の増加が認められた。300 ppm 以上投与群の雌で ALP の増加が認められた。

尿検査では投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、3,000 ppm 投与群の雄で肝臓と甲状腺の絶対及び比重量の有意な増加、300 ppm 以上投与群の雌で甲状腺の比重量の有意な増加が認められた。全投与群の雌雄で、有意差はないが副腎に増加傾向が認められた。

剖検では、300 及び 3,000 ppm 投与群のそれぞれ雄 1 例に副腎の腫大が認められた。

病理組織学的検査では、肝臓及び副腎に投与に起因する影響が認められた。全投与群の雌雄に肝細胞及び副腎皮質細胞の肥大が認められた。肝細胞肥大については対照群では認められず、各投与群の雌雄の半数例以上に認められた。しかし、雌雄とも病変の程度において明確な用量依存性は認められなかった。300 ppm 以上投与群の雄及び 3,000

ppm 投与群の雌では肝細胞、クッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージの褐色色素沈着（シユモール反応陰性）が観察された。クッパー細胞及び肝細胞内の褐色色素沈着は対照群にも認められたものの、肝臓マクロファージ内の褐色色素沈着とともに重篤度の増加が認められた。また、3,000 ppm 投与群の雌雄に胆管増生及び電子顕微鏡所見として、肝細胞の滑面小胞体膜の増殖が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄に肝細胞及び副腎皮質細胞の肥大が認められたことから NOAEL は設定できず、雌雄ともに LOAEL 100 ppm（雄：3 mg/kg 体重/日、雌：3 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 34 52 週間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP 及び Ca 減少 ・ ALT 増加 ・ Alb 及び A/G 比の減少 ・ ALP 及び γ-GTP 増加 ・ 肝臓及び甲状腺の重量増加（絶対・比重量） ・ 肝臓の胆管増生 ・ 肝臓の滑面小胞体膜の増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ TP 及び Ca 減少 ・ ALT 増加 ・ 肝細胞、クッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージの褐色色素沈着 ・ 肝臓の胆管増生 ・ 肝臓の滑面小胞体膜の増殖
300 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ 副腎の腫大 (1/4) ・ 肝細胞、クッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージの褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ ALP 増加 ・ 甲状腺重量の増加（比重量）
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大¹⁾ ・ 副腎皮質細胞の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大¹⁾ ・ 副腎皮質細胞の肥大

1) 病変の程度において明確な用量依存性は見られなかった。

6. 発がん性試験

(1) 78 週間発がん性試験（マウス）（参照 2、27）

マウス（CD-1 系、約 8 週齢、雌雄各 50 匹/群）を用いたモネパンテルの 78 週間混餌投与（0、10、30、120 及び 500 ppm）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（表 36）。血液学的検査は、投与 52 及び 78 週間後に実施した。また、投与試験終了後全動物を剖検し、病理組織学的検査は対照群及び 500 ppm 投与群で実施した。肝臓については 500 ppm 投与群において投与に起因する所見が認められたことから、10、30 及び 120 ppm 投与群についても調べた。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、10、30、120 及び 500 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 1、4、16 及び 69 mg/kg 体重/日、雌で 2、6、23 及び 92 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中、500 ppm 投与群の雌で死亡率が対照群に比べ増加した。

一般症状、摂餌量及び体重において投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、500 ppm 投与群の雄において WBC 及び大型非染色球数が投与 78 週間後に増加し、500 ppm 投与群の雌において好酸球数が投与 78 週間後に減少した。

臓器重量では、120 ppm 以上投与群の雌において肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。500 ppm 投与群の雄では脾臓の絶対及び比重量が増加した。

病理組織学的検査では、120 ppm 以上投与群の雌雄において肝臓の脂肪化の発生数の増加が用量依存的に認められた。500 ppm 投与群の雌を除いた投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生数の有意な増加が認められたが、用量依存性は認められなかった(表 35)。

この小葉中心性肝細胞肥大の用量依存性の欠如は、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を一連の変化として捉えた場合、120 ppm 以上投与群の雌雄で認められた用量依存的な肝臓の脂肪化により、肝細胞肥大がマスキングされたことによる可能性があると考えられた。最高用量群の雌のみ有意差が認められなかった理由も同様と推測された。

表 35 モネパンテル投与による肝臓における病理所見の発生数及び重篤度

投与量 (ppm)	0		10		30		120		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脂肪化 (発生数/重篤度)	8/1.1	2/1.5	12/1.1	4/1.3	14/1.4	9/1.6	31 [§] /1.7	14 [§] /1.6	29 [§] /2.1	25 [§] /2.1
肝細胞肥大 (発生数/重篤度)	2/2.0	0	12 [§] /1.8	5 [§] /1.6	9 [§] /1.4	10 [§] /1.6	12 [§] /1.8	7 [§] /1.4	12 [§] /2.3	3/1.7

* : Armitage Trend Test (<0.0005)

§ : Fisher's Exact Test (<0.03)

本試験において血液生化学的検査は実施されていないが、最低用量群の雌雄で肝細胞肥大が認められたことから NOAEL は設定できず、LOAEL は 10 ppm (雄: 1 mg/kg 体重/日、雌: 2 mg/kg 体重/日) と考えられた。

また、本試験においてはモネパンテルに発がん性は認められなかった。

表 36 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
500	<ul style="list-style-type: none"> WBC 及び大型非染色球数の増加 脾臓重量の増加 (絶対・比重量) 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率の増加 好酸球数の減少
120 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の脂肪化の発生数の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝重量の増加 (絶対・比重量) 肝臓の脂肪化の発生数の増加
30 以上		
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 (500 ppm を除く全ての投与群)

(2) 104週間発がん性試験(ラット)(参照2、28)

ラット(Wistar系、約6週齢、雌雄各50匹/群)を用いたモネパンテルの104週間混餌投与(0、100、1,000及び12,000ppm)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(表37)。血液学的検査は、投与53、78及び104週間後に実施した。また、投与試験終了後全動物を剖検し、対照群及び12,000ppm投与群については病理組織学的検査を実施した。血液生化学的検査は実施されていない。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、100、1,000及び12,000ppm投与群においてそれぞれ雄で5、47及び578mg/kg体重/日、雌で6、57及び707mg/kg体重/日であった。

試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般状態、摂餌量、体重及び血液学的検査において投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、1,000ppm以上投与群の雌で腎臓及び心臓の絶対及び比重量が増加した。病理組織学的検査において、対応する臓器を含め、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変ともに投与に関連する変化は認められなかった。

触診可能な腫瘍の発現や発生場所は対照群と同様で、病理組織学的にも投与に起因する影響は認められなかった。本試験において、血液生化学的検査は実施されていないため、NOAELは設定できないと考えられた。また、本試験においてモネパンテルに発がん性は認められなかった。

表37 104週間発がん性試験(ラット)で認められた毒性影響

投与量(ppm)	雄	雌
12,000		
1,000以上		・ 腎臓及び心臓の重量増加(絶対・比重量)
100以上		

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照1、2、29)

ラット(Wistar系、7~8週齢、雌雄各24匹/群)を用いてモネパンテルの混餌投与(0、200、1,500及び12,000ppm)による2世代(F₀及びF₁)繁殖試験を実施した。

親動物(F₀)は交配10週前から交配、妊娠、授乳期までを通じてモネパンテルを投与した。分娩4日後に同腹児(F₁)を雌雄各4匹ずつ選択し、その中から離乳後雌雄各24匹/群のF₁を選抜した。F₁を用いてF₀と同様交配前(少なくとも90日間)から交配、妊娠、授乳期を通じてモネパンテルを投与して生殖及び発生に対する影響について検討した。

全ての親動物(F₀及びF₁)及び雌雄各2匹/腹/群の児動物(F₁及びF₂)は分娩21日後に剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。また、交配用に残したF₁児以外の全新生児は剖検し、肉眼的検査のみを実施した。また、交配に用いた全ての雄の精子分析(運動性、形態、精子数及び精子細胞数)も実施した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量を表38、39に示した。

表 38 親動物 (F₀) のモノパントールの平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)	雄		雌		
	交配前期間	交配後	交配前期間	妊娠期間	授乳期
200	13.3	10.5	15.8	13.5	32.3
1,500	99.8	79.3	119	103	245
12,000	798	647	950	863	2,055

表 39 親動物 (F₁) のモノパントールの平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)	雄		雌		
	交配前期間	交配後	交配前期間	妊娠期間	授乳期
200	16.8	11.2	18.6	15.1	30.8
1,500	125	81.7	141	114	241
12,000	1,014	694	1,109	918	2,028

F₀ 及び F₁ 親動物の一般症状、摂餌量及び体重において投与に起因する影響は認められなかった。

F₀ 及び F₁ の両世代において交尾率、妊娠率、受胎率、出産率、離乳率及び雄の精子分析においても投与の影響は認められなかった。

剖検では、1,500 ppm 以上投与群の F₀ 雌において肝臓の腫大が認められた。臓器重量では 1,500 ppm 以上投与群の F₀ 及び F₁ 雌において病理組織学的変化を伴う肝臓の絶対及び比重量の増加が認められ、1,500 ppm 以上投与群の F₁ 雌及び 12,000 ppm 投与群の F₀ 雌において副腎の絶対及び比重量の増加が認められた。また、病理組織学的検査では、1,500 ppm 以上投与群の F₀ 及び F₁ 雌において小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質球状帯の細胞肥大が認められた。12,000 ppm 投与群では F₁ 雌において卵巣の間質細胞過形成の発生頻度が増加した。

児動物については F₁ 及び F₂ ともに、体重、性比、生後 4 日、性成熟及び剖検結果に投与に起因する影響は認められなかった。臓器重量では、全投与群の F₁ 雌並びに 12,000 ppm 投与群の F₁ 雄及び F₂ 雌雄において肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた (F₂ は比重量の増加のみ)。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 以上投与群の F₀ 雌に肝臓の腫大、F₁ 雌に副腎の絶対及び比重量の増加、F₀ 及び F₁ 雌に肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに副腎皮質球状帯の細胞肥大が認められ、児動物では全投与群の F₁ 雌に肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、親動物で NOAEL は 200 ppm (13.5~32.3 mg/kg 体重/日)、児動物で LOAEL は 200 ppm (13.5~32.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 1、2、30)

ラット (Wistar 系、10 週齢以上、22 匹/群) の妊娠 6~20 日にモノパントールを強制経口投与 (0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) し、妊娠 21 日に帝王切開して母動物

及び胎児を検査した。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡は認められず、一般症状、摂餌量、体重、剖検及び繁殖成績に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児では体重や性比に投与に起因する影響は認められず、外形、内臓及び骨格所見にも投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、NOAELはともに、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

(3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 1、2、31)

ウサギ (ヒマラヤン種、16 週齢以上、20 匹/群) の妊娠 6~27 日にモネパンテルを強制経口投与 (0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) し、妊娠 28 日に帝王切開して母動物及び胎児を検査した。

母動物では試験期間中に死亡は認められず、一般症状、摂餌量、体重、剖検及び繁殖成績に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児では体重及び性比に投与に起因する影響は認められず、外形、内臓及び骨格所見にも投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、NOAELはともに、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

8. 遺伝毒性試験 (参照 1、2、32~36)

モネパンテルの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 40 及び表 41 にまとめた。

表 40 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験 (参照 32)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	0、5、50、5,000 µg/plate(±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535	0、8、40、200、1,000、5,000 µg/plate(±S9)、 0、312.5、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate(±S9)、 0、25、50、100、200、400 µg/plate(±S9)	
Ames 試験 ¹⁾ (ミニスクリーニングテスト) (参照 35)	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535	30、100、300、1,000 µg/well(±S9) ²⁾	陰性

染色体異常試験 (参照 33)	ヒト末梢リンパ球	25.8、33.4、43.1 µg/mL(20h :-S9) 57.2、81.8、97.8* µg/mL(3h: -S9) 77.5、100.1、129.3* µg/mL(3h: +S9) 81.8、117.0*、139.9* µg/mL(3h :+S9)	陰性
小核試験 ¹⁾ (参照 36)	TK6 細胞 (ヒト脾臓リンパ芽球由来)	64.6、107.8、179.8* µg/mL(20h: -S9) 64.6、107.8、179.8* µg/mL(3h: +S9)	陰性

1): 被験物質として M2 (ラセミ体) を使用

2): 6-well plate をペトリ皿の代わりに使用

* : 沈殿 (precipitation) のあった濃度を示す。

表 41 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験 (参照 34)	マウス骨髄細胞、約 6 週齢、 雌雄各 8 匹/投与群	0、2,000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回経口投与	陰性

上記のとおり、モネパンテルを用いた *in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験及び *in vivo* のげっ歯類を用いた小核試験のいずれも陰性であり、また、モネパンテルの M2 を用いた *in vitro* の Ames 試験及び小核試験も陰性であったことから、モネパンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

9. 一般薬理試験

(1) 小腸輸送能試験(ラット) (参照 1、2、37)

ラット (Wistar 系、8 週齢、雄 7 匹/群) にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与 4.5 時間後に炭末を強制経口投与して小腸輸送能に及ぼす影響について調べた結果、ラットの腸管運動性及び胃重量に投与に起因する影響は認められなかった。

(2) 一般状態及び行動に及ぼす作用 (参照 1、2、38)

ラット (Wistar 系、8 週齢、雄 6 匹/群) にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、Irwin の変法によるスクリーニング試験で経時的 (投与前、投与 1、2、4 及び 6 時間後) に一般症状及び行動について調べた結果、投与に起因する影響は認められなかった。

(3) 循環器系及び呼吸器系に対する影響 (参照 1、2、39)

麻酔ラット (Wistar 系、8 週齢、雄 4 匹/群) にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回十二指腸内投与し、投与前から投与 4.5 時間後まで心臓機能 (収縮期及び拡張期血圧、平均血圧、心拍数、心電図) 及び呼吸機能 (呼吸数、1 回換気量及び分時換気量) に対する影響について調べた。

その結果、呼吸数及び分時換気量がわずかに減少したのみで、この変化も生物学的な意義はないと判断された。

10. その他の作用について

(1) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ) (参照 1、2、40)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、2~4ヶ月齢、雄3匹) にモネパンテル 500 mg を蒸留水とともにガーゼを用いて4時間閉塞塗布し、包帯の除去後経時的 (除去1、24、48及び72時間後) に皮膚反応を観察した結果、皮膚刺激性反応は認められなかった。

(2) 急性眼刺激性試験 (ウサギ) (参照 1、2、41)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、2~4ヶ月齢、雄3匹) にモネパンテル 100 mg を点眼し、経時的 (点眼1、24、48及び72時間後) に眼反応を観察した結果、投与1日目に全例でごく軽度の結膜浮腫及び充血が、1例で眼脂が認められた。

(3) 局所リンパ節 (LLNA : Local Lymph Node Assay) 試験による皮膚感作能 (マウス) (参照 1、2、42)

マウス (CBA/J系、9週齢、雌4匹/群) に各濃度 (0、1、2.5、5、10及び25%) のモネパンテルを3日間耳に塗布し、局所皮膚反応等と併行して休薬2日後にリンパ節におけるリンパ球の増加も調べた。

いずれの濃度においても局所皮膚反応、耳の肥厚及びリンパ節でのリンパ球増殖は認められず、遅延型の接触過敏症は誘導されないと考えられた。

(4) 肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響 (ラット) (参照 1、2、43)

亜急性毒性試験 (参照 21) としてモネパンテル 12,000 ppm を4週間混餌投与したラット (Wistar系、7週齢、雌5匹) から肝臓及び血漿試料を採取し、肝臓の特定の生化学的パラメータ、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、甲状腺ホルモン T4 及び T3 を測定した。その結果、ミクロソーム分画タンパク質に対する投与の影響は認められなかったが、総チトクロム P450 活性は、有意ではないものの対照群の 167 %まで増加した。7-methoxyresorufin O-demethylase (CYP1A2) 及び7-pentoxoresorufin O-depentylase (CYP2B1) に対する投与の影響は認められなかったが、7-ethoxyresorufin O-deethylase (CYP1A1) 活性は対照群の 157 %まで増加した。ミクロソーム分画の lauric acid 11-hydroxylase 及び lauric acid 12-hydroxylase (CYP4A) 活性は対照群のそれぞれ 178 及び 144 %まで増加した。ミクロソーム分画の uridine diphosphoglucuronosyl transferase (UDP-グルクロン酸転移酵素) 活性は対照群の 245 %まで増加した。血漿中 TSH、T3 及び T4 濃度に対する影響は認められなかった。

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、マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験、ラットを用いた 4 週間及び 90 日間亜急性毒性試験並びにイヌを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験が実施されている。

これらの試験の中で最も低い用量で認められた毒性影響は、イヌの 13 週間亜急性毒性試験において雄でみられた小腸腺の拡張であり、LOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。また、最も低い NOAEL はマウスの 13 週間亜急性毒性試験における雌の AST 増加に基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。

(2) 慢性毒性試験

慢性毒性試験については、ラット及びイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験が実施されている。

ラットの 52 週間慢性毒性試験における最も低い用量で認められた毒性影響は、肝細胞肥大等の病理所見は伴っていないが雌の肝臓の絶対及び比重量の増加で、NOAEL は 14 mg/kg 体重/日であった。

イヌの 52 週間慢性毒性試験については、全投与群の雌雄に肝細胞肥大及び副腎皮質細胞の肥大が認められた。肝細胞肥大に関しては、病変の程度について用量依存性は認められていないが、対照群の雌雄では発生しておらず、全投与群の雌雄の半数以上において認められていることから毒性影響と判断され、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

(3) 発がん性試験

発がん性試験については、マウスを用いた 78 週間発がん性試験及びラットを用いた 104 週間発がん性試験が実施されている。

マウスの 78 週間発がん性試験では、小葉中心性肝細胞肥大が全投与群の雌雄で認められ、最高用量群の雌以外の投与群では発生数に有意な増加がみられたが、雌雄ともに用量依存性は認められなかった。用量依存性が認められなかった理由として、本試験では雌雄で用量依存的な肝臓の脂肪化がみられており、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を一連の変化として捉えた場合、脂肪化によって肝細胞肥大がマスキングされたため、肝細胞肥大の発生数に影響を及ぼした可能性があると考えられた。最高用量群の雌のみ有意差が認められなかった理由も同様と推測された。

したがって、本試験で認められた肝細胞肥大は投与に起因する影響であると判断され、LOAEL 1 mg/kg 体重/日を設定した。

ラットの 104 週間発がん性試験では、腎臓及び心臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、その他については投与に起因する影響は認められなかった。

いずれの発がん性試験においても、モネパンテルに発がん性は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

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、ラット及びウサギを

用いた催奇形性試験が実施された。

ラットの2世代繁殖試験においては、親動物で認められた肝臓の腫大、副腎の絶対及び比重量の増加、肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質球状帯の細胞肥大、児動物で認められた肝臓の絶対及び比重量の増加に基づき、親動物のNOAELは200 ppm (13.5mg/kg 体重/日)、児動物のLOAELは200 ppm (13.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

ラット及びウサギの催奇形性試験では、投与に起因する影響が認められなかったことから、母動物及び胎児に対するNOAELは各試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

これらの試験の中で、最も低い用量で認められた毒性影響はラットの2世代繁殖試験の児動物におけるLOAEL 13.5 mg/kg体重/日であった。

(5) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、モネパンテルを用いた *in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験及び *in vivo* のげっ歯類を用いた小核試験、モネパンテルの代謝物を用いた *in vitro* の Ames 試験及び小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり、モネパンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

モネパンテルについては、発がん性試験において発がん性は認められておらず、各種遺伝毒性試験で遺伝毒性も認められないことから、モネパンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。したがって、ADIを設定することが可能であると考えられた。

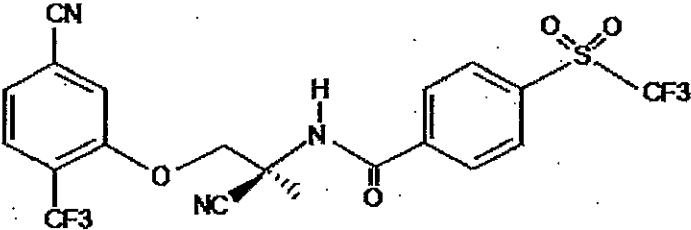
各種動物における毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響はマウスの78週間発がん性試験における小葉中心性肝細胞肥大であり、LOAELは1 mg/kg 体重/日であった。モネパンテルのADIの設定に当たっては、このLOAELに安全係数として個体差10、種差10、LOAELを用いることによる追加の10の1,000を適用し、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

3. 食品健康影響評価について

以上より、モネパンテ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であると考えられる。

モネパンテル 0.001 mg/kg 体重/日

<別紙1：代謝物略称及び構造式>

略称	構造式
M2	<p>(モネパンテルのスルホン誘導体)</p> 

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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 (GPT))
Alb	アルブミン
ALP	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 (GOT))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
Ca	カルシウム
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/LSC	高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーション計測
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LOQ	定量限界
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
MRL	最大残留基準値
Na	ナトリウム
NOAEL	無毒性量
PL	リン脂質
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Vdss	定常状態分布容積
WBC	白血球数

<参照>

- 1 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料 モネパンテル
添付資料：資料概要 (未公表)
- 2 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料 モネパンテル
添付資料：EMEA. CVMP ASSESSMENT REPORT APPLICATION FOR THE
ESTABLISHMENT OF MAXIMUM RESIDUE LIMITS (MRLS) FOR :
MONEPANTEL Ovine and caprine, 2008
- 3 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料 モネパンテル
添付資料：NEW ZEALAND FOOD SAFETY AUTHORITY
- 4 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-6 (未公表)
- 5 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-7 (未公表)
- 6 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-8 (未公表)
- 7 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-9 (未公表)
- 8 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-10 (未公表)
- 9 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-13 (未公表)
- 10 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-14 (未公表)
- 11 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-9 (未公表)
- 12 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-11 (未公表)
- 13 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-12 (未公表)
- 14 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-13 (未公表)
- 15 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-15 (未公表)
- 16 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 B-3 (未公表)
- 17 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-15 (未公表)
- 18 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-19 (未公表)
- 19 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. モネパンテル補足資料 別添 1 (未公表)

- 20 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-17 (未公表)
- 21 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-18 (未公表)
- 22 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-21 (未公表)
- 23 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-22 (未公表)
- 24 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-20 (未公表)
- 25 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-23 (未公表)
- 26 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. モネパンテル補足資料 別添 3
- 27 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-39 (未公表)
- 28 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-40 (未公表)
- 29 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-26 (未公表)
- 30 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-28 (未公表)
- 31 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-27 (未公表)
- 32 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-29 (未公表)
- 33 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-30 (未公表)
- 34 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-31 (未公表)
- 35 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-37 (未公表)
- 36 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-38 (未公表)
- 37 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-3 (未公表)
- 38 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-4 (未公表)
- 39 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料 資料番号 A-5 (未公表)
- 40 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル

添付資料 資料番号 A-32 (未公表)

41 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-33. (未公表)

42 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-34 (未公表)

43 ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル
添付資料 資料番号 A-35 (未公表)