

および F₁ 世代で各 2 回行い、それぞれ F_{1a}、F_{1b} 児および 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。⁽³³⁾

【ラットを用いた催奇形性試験】

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。^{(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⁵⁾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、内臓および骨格奇形の頻度に投

⁵⁾ [妊娠 20 日の体重 - (胎児も含めた) 子宮] - 妊娠 0 日の体重

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。⁽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。⁽³⁷⁾

【ウサギを用いた催奇形性試験】

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。⁽³⁸⁾

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、1.0、2.0mg/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、および胎盤重量、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 2.0mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。⁽³⁹⁾

(5)遺伝毒性試験

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

トルトラズリル

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	20-12500µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽⁴⁰⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	3.1-12500 µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽⁴¹⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA1538	3.1-200 µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽⁴²⁾
前進突然変異試験	CHO/HGPRT	30-80µg/mL(±S9) 5h+7d ²	陰性 ⁽⁴³⁾

		60-80µg/mL(±S9) 5h+7d ³	陰性 ⁽⁴⁴⁾
染色体異常試験	CHO-WBI	10-100µg/mL(-S9) ⁴ 5.0-50µg/mL(+S9) ⁵	陰性 ⁽⁴⁵⁾
UDS 試験	ラット初代肝細胞	0.1-25.1µg/mL ⁶	陰性 ⁽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。
3. 予備試験で 80µg/mL 以上で細胞毒性。S9 は 1,2,5% を使用。
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。

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	20-12500 µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽⁴⁷⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA1538	31.3-500µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽⁴⁸⁾
前進突然変異試験	CHO/HGPRT	100-350µg/mL(-S9) 5h+6d ² 50-350µg/mL(+S9) 5h+6d ³	陰性 ⁽⁴⁹⁾
UDS 試験	ラット初代肝細胞	1.0-25.1µg/mL ⁴	陰性 ⁽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

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	5000 mg/kg 体重 単回経口	陰性 ⁽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 ⁽³¹⁾
		300、600mg/kg 体重/日 単回経口	陰性 ⁽³¹⁾

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	25000 mg/kg 体重 単回経口	陰性 ⁽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。

(6) 一般薬理試験

(6)-1 トルトラズリル

【中枢神経系への作用】

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、神経伝達阻害)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。⁽⁵³⁾

【平滑筋に対する作用】

摘出気管(モルモット; 自発収縮)においては、 10^{-7} g/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。⁽⁵⁴⁾

【呼吸循環器系への作用】

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)。⁽⁵⁵⁾

【消化器官系に対する作用】

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。⁽⁵⁶⁾

【血液系への作用】

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。⁽⁵⁷⁾

【その他】

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。⁽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。⁽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。⁽⁶⁰⁾

(6)-2 Tスルホン

【一般症状及び行動】

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。⁽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。⁽⁶²⁾

【中枢神経系への作用】

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。⁽⁶²⁾

【平滑筋に対する作用】

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。 $1 \times 10^{-5} \sim 10^{-8}$ mol/L の濃度では影響は認められなかった。⁽⁶³⁾

【呼吸循環器系への作用】

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。⁽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。⁽⁶⁴⁾

【消化器官系に対する作用】

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。^{(63),(65)}

【血液系への作用】

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。⁽⁶⁶⁾

【その他】

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。⁽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。⁽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。⁽⁶⁷⁾

(7)その他

【皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性】

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 時間閉塞添付し、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。⁽⁶⁸⁾

【モルモットを用いた皮膚感作性試験】

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 週後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。⁽⁶⁹⁾

3.食品健康影響評価について

【生殖発生毒性試験について】

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、催奇形性は認められず、繁殖の影響では母動物に対して 1mg/kg 体重/日、胎児に対して 10mg/kg 体重/日の NOAEL が得られた。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。

【遺伝毒性/発がん性について】

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、UDS 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、UDS 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高く認められた。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。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。

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。

【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。

【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 NOAEL 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。

【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

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

本評価書中で使用した略号については次にならった

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

4.参考文献

1. [Triazine-2-¹⁴C]Toltrazuril: General study of the metabolism in the rat: バイエルメディカル(株)社内資料
2. [¹⁴C]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: バイエルメディカル(株)社内資料
3. Pharmacokinetics of toltrazuril (Baycox 2, 5% solution buvable) in turkeys: バイエルメディカル(株)社内資料
4. (¹⁴C)-Toltrazuril: Depletion and metabolism study in neonatal pigs: バイエルメディカル(株)社内資料
5. Kinetic studies of Baycox vet. (50 mg/ml toltrazuril) after oral and intravenous administration in piglets: バイエルメディカル(株)社内資料
6. [Triazine-2-¹⁴C]Toltrazuril: Absorption, distribution, excretion and metabolism in piglets: バイエルメディカル(株)社内資料
7. Study of the kinetics of toltrazuril (50 mg/ml toltrazuril) after oral and intravenous administration to piglets: バイエルメディカル(株)社内資料
8. [¹⁴C]Toltrazuril: Tissue depletion and metabolism in calves: バイエルメディカル(株)社内資料
9. Study on the kinetics of toltrazuril (50 mg/ml toltrazuril) after oral administration to calves: バイエルメディカル(株)社内資料
10. Residue analysis on Baycox 2.5% solution (toltrazuril) in broilers (study no. V99-003): バイエルメディカル(株)社内資料
11. 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): バイエルメディカル(株)社内資料
12. Baycox[®] (toltrazuril) residue study with unweaned piglets under field conditions from a farrowing farm over a period of 3 months: バイエルメディカル(株)社内資料
13. PNR140/1348 の子豚における残留試験(Ⅰ)(試験番号 04-120-1): バイエルメディカル(株)社内資料
14. PNR140/1348 の子豚における残留試験(Ⅱ)(試験番号 04-120-2): バイエルメディカル(株)社内資料
15. Residue analysis of 15 mg/kg Baycox[®] 5% oral suspension (toltrazuril) in muscle, fat, liver and kidney of dairy calves (study no. V03-006): バイエルメディカル(株)社内資料
16. PNR140/1348 の子牛における残留試験(Ⅰ)(試験番号 04-119-1): バイエルメディカル(株)社内資料
17. PNR140/1348 の子牛における残留試験(Ⅱ)(試験番号 04-119-2): バイエルメディカル(株)社内資料
18. Baycox[®] 5% oral suspension (toltrazuril): residue analysis in lambs after single oral administration of 20 mg/kg toltrazuril 5% (study no. V05-005): バイエルメディカル(株)社内資料
19. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL, SUMMARY REPORT(1)
20. PNR188 のラットにおける急性経口毒性試験(試験番号:0435): バイエルメディカル(株)社内資料
21. Bay Vi 9143: Study of acute oral toxicity in rats (study no. T 0037244): バイエルメディカル(株)社内資料
22. Bay Vi 9142: Subchronic toxicological studies on rats (three-month feeding test): バイエルメディカル(株)社内資料
23. Bay Vi 9143: Subchronic toxicity studies in rats (feeding study over 15 weeks): バイエルメディカル(株)社内資料
24. Bay Vi 9142: Subchronic toxicity study on dogs after oral administration (13 week capsule study): バイエルメディカル(株)社内資料
25. Bay Vi 9143: Subchronic toxicity study in dogs – oral administration – (13 week feeding study) (study no. T8021735): バイエルメディカル(株)社内資料
26. Bay I 9142: Oncogenicity study in B6C3F1 mice (administration in feed over 24 months) (study no. T7021798):

バイエルメディカル(株)社内資料

27. Bay I 9142: Study of chronic toxicity and carcinogenicity in Wistar rats (administration in feed over 30 months) (study no. T1018930): バイエルメディカル(株)社内資料
28. 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): バイエルメディカル(株)社内資料
29. 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): バイエルメディカル(株)社内資料
30. 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): バイエルメディカル(株)社内資料
31. ³²P postlabeling assay for detection of adduct formation by toltrazuril in rat uterus: バイエルメディカル(株)社内資料
32. Effects of toltrazuril and ponazuril on the human estrogen and androgen receptor in vitro (study no. T9063479/ T2063490/ T4063500): バイエルメディカル(株)社内資料
33. A two-generation reproduction study in rats with Bay Vi 9142: バイエルメディカル(株)社内資料
34. Bay Vi 9142: Studies for embryotoxic effects after oral administration: バイエルメディカル(株)社内資料
35. Bay Vi 9142: Study of the embryotoxic effects in rats following oral administration (supplement to study no. T5016710): バイエルメディカル(株)社内資料
36. A developmental toxicity study with Bay Vi 9142 in the Sprague-Dawley-rat (study no. 94-612-CG): バイエルメディカル(株)社内資料
37. Embryotoxicity (including teratogenicity) study with Bay Vi 9143 in the rat. Report part I: バイエルメディカル(株)社内資料
38. Bay Vi 9142: Studies for embryotoxic effects in rabbits after oral administration: バイエルメディカル(株)社内資料
39. Bay Vi 9142: Developmental toxicity study in rabbits after oral administration (study no. T6058030): バイエルメディカル(株)社内資料
40. Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for the investigation of point mutagenic effects: バイエルメディカル(株)社内資料
41. Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action (study no. T1024249): バイエルメディカル(株)社内資料
42. Bay Vi 9142: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024249): バイエルメディカル(株)社内資料
43. Bay Vi 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T5351.332): バイエルメディカル(株)社内資料
44. Bay VI 9142: CHO/HGPRT mutation assay (study no. T8203.332020): バイエルメディカル(株)社内資料
45. Bay Vi 9142: In an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells: バイエルメディカル(株)社内資料
46. Bay Vi 9142: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay (study no. T4008736): バイエルメディカル(株)社内資料
47. Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenicaction (study no. T 1024276): バイエルメディカル(株)社内資料
48. Bay Vi 9143: Salmonella/microsome test for point-mutagenic action on TA 1538 (study no. T 1024276): バイエルメディカル(株)社内資料
49. Bay Vi 9143: Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the CHO-HGPRT assay in

- vitro (study no. T 3039768): バイエルメディカル(株)社内資料
50. Bay Vi 9143: In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay: バイエルメディカル(株)社内資料
51. Toltrazuril: Micronucleus test in mice (study no. 5008 MAS): バイエルメディカル(株)社内資料
52. Bay Vi 9143: Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects (study no. T 9025525): バイエルメディカル(株)社内資料
53. CNS safety pharmacology study with Bay Vi 9142 on oral administration: バイエルメディカル(株)社内資料
54. Bay Vi 9142: General/safety respiratory pharmacology: Evaluation of bronchoactivity in the guinea-pig isolated trachea: バイエルメディカル(株)社内資料
55. Bay VI 9142: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 5010806): バイエルメディカル(株)社内資料
56. 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: バイエルメディカル(株)社内資料
57. Bay Vi 9142: Blood-pharmacological investigations (study no. P 3010796): バイエルメディカル(株)社内資料
58. Test for diuretic activity in rats (study no. P 2010795): バイエルメディカル(株)社内資料
59. 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: バイエルメディカル(株)社内資料
60. Bay Vi 9142: General respiratory pharmacology: anti-allergic and pseudo-allergic activity: バイエルメディカル(株)社内資料
61. Bay VI 9143: CNS safety pharmacology after a single oral administration: バイエルメディカル(株)社内資料
62. Bay vi 9143: Effects of oral administration on bronchoactivity in the anaesthetised spontaneously-breathing guinea-pig: バイエルメディカル(株)社内資料
63. 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: バイエルメディカル(株)社内資料
64. Bay Vi 9143: Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anesthetized dogs after oral administration (study no. P 701 1294): バイエルメディカル(株)社内資料
65. 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: バイエルメディカル(株)社内資料
66. Bay Vi 9143: Blood-pharmacological investigations (study no. P 5011292): バイエルメディカル(株)社内資料
67. 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): バイエルメディカル(株)社内資料
68. Bay Vi 9142: Investigations into the irritancy/corrosivity potential for skin and eye (rabbit) (study no. T5027141): バイエルメディカル(株)社内資料
69. Bay Vi 9142: Investigations for skin-sensitizing effects in guinea-pigs (study no. T 4024981): バイエルメディカル(株)社内資料