

(案)

農薬評価書

イプロリアゾピリド

令和8年（2026年）8月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
 I. 評価対象農薬の概要.....	 7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 物理的・化学的性状.....	8
8. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 9
1. 土壌中動態試験.....	9
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験①.....	9
(2) 好氣的湛水土壌中動態試験②.....	9
(3) 好氣的土壌中動態試験.....	10
(4) 土壌吸脱着試験.....	10
(5) 土壌吸脱着試験（分解物 F）.....	10
(6) 土壌吸脱着試験（分解物 I）.....	11
2. 水中動態試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	12
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	13
3. 土壌残留試験.....	13
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	13
(1) 植物代謝試験.....	13
(2) 作物残留試験.....	14
(3) 家畜代謝試験.....	15
(4) 畜産物残留試験.....	22
5. 動物体内動態試験.....	23
(1) ラット.....	23
6. 急性毒性試験等.....	33

(1) 急性毒性試験（経口投与）	33
7. 亜急性毒性試験	33
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①	33
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②	36
(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	36
(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	37
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	37
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	37
(2) 78 週間発がん性試験（マウス）	40
9. 神経毒性試験	41
(1) 急性神経毒性試験（ラット）	41
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	42
10. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	43
(2) 発生毒性試験（ラット）	44
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	45
11. 遺伝毒性試験	46
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	47
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	47
(2) 眼及び皮膚に対する刺激性並びに皮膚感作性試験	47
(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	47
13. その他の試験	48
(1) 4-HPPDase 阻害作用（ <i>in vitro</i> ）	48
(2) 肝細胞を用いたチロシン代謝に関する種差評価試験（ <i>in vitro</i> ）	48
(3) 単回投与後の各動物における血漿中チロシン濃度	48
(4) 90 日間反復経口投与ラットにおける血漿中チロシン濃度	49
(5) 甲状腺ペルオキシダーゼ（TP0）阻害試験（ <i>in vitro</i> ）	50
(6) 脱ヨウ素酵素 I（DIO1）活性阻害試験（ <i>in vitro</i> ）	50
(7) 輸送タンパク質トランスサイレチン（TTR）結合試験（ <i>in vitro</i> ）	50
(8) 甲状腺受容体 β （TR β ）転写活性化試験（ <i>in vitro</i> ）	51
(9) ナトリウム/ヨウ化物共輸送体（NIS）阻害試験（ <i>in vitro</i> ）	51
(10) エストロゲン受容体転写活性化試験（ <i>in vitro</i> ）	51
(11) アンドロゲン受容体転写活性化試験（ <i>in vitro</i> ）	52
(12) ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験（ <i>in vitro</i> ）	52
(13) アロマターゼ活性阻害試験（ <i>in vitro</i> ）	52
(14) 公表文献における研究結果	54
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）	55

1. 急性毒性試験（経口投与、代謝物 F 及び I）	55
2. 遺伝毒性試験（代謝物 F 及び I）	55
IV. 食品健康影響評価	56
・ 別紙 1：代謝物略称	62
・ 別紙 2：検査値等略称	63
・ 別紙 3：作物残留試験成績	65
・ 別紙 4：畜産物残留試験成績	67
・ 参照	71

＜審議の経緯＞

2025 年 9 月 12 日 農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻）並びに畜産物への基準値設定依頼

2025 年 12 月 10 日 内閣総理大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（消食基第 689 号）、関係書類の接受（参照 1～62）

2025 年 12 月 16 日 第 1006 回食品安全委員会（要請事項説明）

2026 年 1 月 29 日 第 46 回農薬第二専門調査会

2026 年 2 月 25 日 第 47 回農薬第二専門調査会

2026 年 3 月 30 日 第 48 回農薬第二専門調査会

2026 年 4 月 30 日 追加資料受理（参照 63）

2026 年 5 月 25 日 第 51 回農薬第二専門調査会

2026 年 8 月 25 日 第 1035 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2026 年 1 月 6 日まで）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

（2026 年 1 月 7 日から）

祖父江友孝（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
頭金正博（委員長代理 第二順位）
春日文子（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2026 年 3 月 31 日まで）

堀本政夫（座長）	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦（座長代理）	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折 大
稲見圭子	野村崇人	

（2026 年 4 月 1 日から）

義澤克彦（座長）	金田勝幸	松本 清
安彦行人（座長代理）	清家伸康	森田 健
安部賀央里	野村崇人	山折 大
稲見圭子	藤本成明	

＜第 46 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）
清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）

平塚 明（東京薬科大学名誉教授）

森田 健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

＜第 47 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）

清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）

平塚 明（東京薬科大学名誉教授）

森田 健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

＜第 48 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）

清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）

平塚 明（東京薬科大学名誉教授）

森田 健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

＜第 51 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

佐藤順子（メディフォード株式会社創薬レギュラトリーセンター病理研究部シニア研究エキスパート）

要 約

アゾールカルボキサミド骨格を有する除草剤である「イブトリアゾピリド」(CAS No. 1994348-72-9) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（水稻）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（ラット）、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）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、イブトリアゾピリド投与による影響は、主に体重（増加抑制：ラット及びマウス）、眼（角膜炎、角膜びらん等：ラット）、甲状腺（ろ胞細胞腺腫等：ラット）、腎臓（慢性進行性腎症等：ラット及びマウス）及び胆のう（結石：マウス）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイブトリアゾピリド（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.193 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.0019 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イブトリアゾピリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における骨格変異（第 14 過剰肋骨及び 20 胸腰椎）の増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。

一般の集団に対しては、イブトリアゾピリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①の無毒性量 755 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であることから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

7. 物理的・化学的性状

融点	: 217～219°C
沸点	: 熱分解するため、測定不能
密度	: 1.52 g/cm ³ (20°C)
	: 5×10^{-11} Pa (30°C)
蒸気圧	2×10^{-11} Pa (25°C)
	7×10^{-12} Pa (20°C)
外観（色調及び形状）、臭気	: 淡黄色粉末、無臭
水溶解度	: 404 mg/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: logP _{ow} =0.8
解離定数	: pK _a : 6.09 (22.2°C)

8. 開発の経緯

イプトリアゾピリドは、日産化学株式会社によって開発されたアゾールカルボキサミド骨格を有する除草剤であり、主にイネ科雑草に対する除草効果を有する。作用機構は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（4-HPPDase）活性阻害による除草効果が考えられている。

諸外国ではブラジルにおいて申請されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）及び畜産物への基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕に用いた放射性標識化合物については、表 1 に示す略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイブトリアゾピリドの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝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。

表 1 標識体の略号及び標識位置

略称	標識位置
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	イブトリアゾピリドのオキサジアゾール環の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	イブトリアゾピリドのトリアゾールピリジン環の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[tri- ¹⁴ C]分解物 F	分解物 F のトリアゾールピリジン環の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[ox- ¹⁴ C]分解物 I	分解物 I のオキサジアゾール環の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 土壤中動態試験

（1）好氣的湛水土壤中動態試験①

[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、好氣的湛水土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、3）

表 2 好氣的湛水土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	標識体	認められた分解物	推定半減期 ^b
水深約 5 cm、0.3 mg/kg 乾土、20±2℃、暗所、最長 365 日間インキュベート	微砂質埴壤土（スペイン）	[ox- ¹⁴ C] イブトリアゾピリド	B ^a 、I	390 日 (454 日)
		[tri- ¹⁴ C] イブトリアゾピリド	B ^a 、F	

^a：抽出時の酸性条件下で人工的に生成する分解物

^b：括弧内は、イブトリアゾピリド及び分解物 B を合算した土壌中半減期

（2）好氣的湛水土壤中動態試験②

[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、好氣的湛水土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 2、4）

表 3 好氣的湛水土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	標識体	認められた分解物	推定半減期 ^b
水深 5 cm、0.3 mg/kg 乾土、20±2°C、暗所、最長 365 日間インキュベート	壤土 (米国)	[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、I	362 日
		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、F、G	(582 日)
	砂質埴壤土 (米国)	[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、I	355 日
		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、F、G	(698 日)
	壤質砂土 (米国)	[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、I	196 日
		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、F、G	(285 日)

a：抽出時の酸性条件下で人工的に生成する分解物

b：括弧内は、イブトリアゾピリド及び分解物 B を合算した土壌中半減期

(3) 好氣的土壌中動態試験

[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、5)

表 4 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	標識体	認められた分解物	推定半減期 ^b
0.3 mg/kg 乾土、土壌水分量：pF 2、20±2°C、暗所、最長 119 日間インキュベート	砂質埴壤土 (米国)	[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、I	16.3 日
		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	B ^a 、F、G	(18.3 日)

a：抽出時の酸性条件下で人工的に生成する土壌中分解物

b：括弧内は、イブトリアゾピリド及び分解物 B を合算した土壌中半減期

(4) 土壌吸脱着試験

[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 2、6)

表 5 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K _{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K _{ads} _{oc}	Freundlich の脱着係数 K _{des}	有機炭素含有率により補正した脱着係数 K _{des} _{oc}
砂壤土(青森、米国)、砂土(米国)、微砂質埴壤土(米国)、粘土(スペイン)、壤土(イタリア)	0.717～11.8	130～4,080	0.785～19.8	143～4,300

(5) 土壌吸脱着試験(分解物 F)

[tri-¹⁴C]分解物 F を用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている(参照 2、7)

表 6 土壌吸脱着試験（分解物 F）の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率 により補正した 吸着係数 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の脱着係数 K_{des}	有機炭素含有率 により補正した 脱着係数 $K_{des_{oc}}$
砂壤土(青森、米国)、砂土 (米国)、微砂質埴壤土(米 国)、粘土(スペイン)、壤 土(イタリア)	0.0156～1.89	2.84～210	0.0279～2.73	5.08～215

（６）土壌吸脱着試験（分解物 I）

[ox- ^{14}C]分解物 I を用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 7 に示されている。（参照 2、8）

表 7 土壌吸脱着試験（分解物 I）の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率 により補正した 吸着係数 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の脱着係数 K_{des}	有機炭素含有率 により補正した 脱着係数 $K_{des_{oc}}$
砂壤土(青森、米国)、砂土 (米国) ^a 、微砂質埴壤土(米 国)、粘土(スペイン)、壤 土(イタリア)	0.0584～ 0.455	1.88～56.6	0.198～0.811	6.60～112

^a：吸着性を示さなかった。

2. 水中動態試験

（１）加水分解試験

[ox- ^{14}C]イプトリアゾピリド又は[tri- ^{14}C]イプトリアゾピリドを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 8 に示されている。（参照 2、9）

表 8 加水分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期	
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	10 mg/L、暗所、最長5日間インキュベート	pH 4 ^a	50℃	B、I	—	
		pH 7 ^b		I		
		pH 9 ^c		I		
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		pH 4 ^a		B、F	—	
		pH 7 ^b		F		
		pH 9 ^c		F		
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	10 mg/L、暗所、最長30日間インキュベート	pH 7 ^b	25℃	I	pH 7.0、25℃ : 156 日 pH 7.0、35℃ : 33.9 日 pH 7.0、50℃ : 5.69 日	
			35℃	I		
			50℃	I		
		pH 9 ^c	25℃	I		
			35℃	I		
			50℃	I		
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド			pH 7 ^b	25℃	F	pH 9.0、25℃ : 125 日 pH 9.0、35℃ : 29.4 日 pH 9.0、50℃ : 5.33 日
				35℃	F	
				50℃	F	
			pH 9 ^c	25℃	F	
				35℃	F	
				50℃	F	

a : フタル酸水素カリウム緩衝液

b : リン酸二水素カリウム緩衝液

c : ホウ酸、塩化カリウム緩衝液

— : 算出せず

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。（参照 2、10）

表 9 水中光分解試験（緩衝液）の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期		
				光照射区 ^a	光照射区 (暗所区補正) ^c	暗所区
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	10 mg/L、25℃、キセノン光(38.0 W/m ²)、最長 14 日間照射	フタル酸水素カリウム緩衝液 (pH 4)	B、I、 ¹⁴ CO ₂	52.6 日 (255 日)	98.3 日	113 日
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド			B、C ^b 、F、G ^b 、 ¹⁴ CO ₂ ^b			

a : 括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

b : 光照射区でのみ認められた。

c : 暗所対照区の分解性を考慮し、 $\ln 2 \div [(\text{光照射区の 1 次反応速度定数}) - (\text{暗所区の 1 次反応速度定数})]$ で算出した。

(3) 水中光分解試験（自然水）

[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。（参照 2、11）

表 10 水中光分解試験（自然水）の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	10 mg/L、25℃、キセノン光(425 W/m ²)、最長 7 日間照射	河川水 (茨城、pH 7.6)	I、 ¹⁴ CO ₂	53.8 日
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド			F、 ¹⁴ CO ₂	72.2 日

^a：東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値は 231～310 日（平均 271 日）であった。

3. 土壌残留試験

イブトリアゾピリド並びに分解物 B、F 及び I を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 11 に示されている。

分解物 B、F 及び I は試験期間を通じてイブトリアゾピリドの最高濃度の 10%未満であったことから、代謝物を含量した推定半減期は算出されなかった。（参照 2、12）

表 11 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期
			イブトリアゾピリド
ほ場試験 (水田土壌)	300 g ai/ha (1 回処理)	集積土・軽埴土 (宮城)	17.0 日
		沖積土・軽埴土 (福岡)	7.0 日

^a：フロアブル剤が用いられた。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻

温室栽培の水稻（品種：ジャポニカ種）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 150 g ai/ha の用量で、穂ばらみ期（BBCH43～45）に 1 回、9 日後の出穂期（BBCH 51）に 2 回目の散布を実施し、1 回目処理 8 日後に中間採取として地上部を採取し、最終処理 101 日後に稲わら、もみ殻及び玄米を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

残留放射能濃度は、稲わらで最も高かった。玄米では最も低く、残留放射能濃度は 0.017～0.046 mg/kg であった。

玄米を除く試料中の主要成分は未変化のイプトリアゾピリドであった。代謝物として B、F、G、I、極性代謝物等が認められ、玄米において代謝物 I 及び極性代謝物が 10%TRR を超えて認められたが、いずれも 0.010 mg/kg 以下であった。そのほかの試料中の代謝物はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、13）

表 12 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分							抽出残渣	極性代謝物 ^b
			イプトリアゾピリド	代謝物 B ^a	代謝物 F	代謝物 G	代謝物 I	極性代謝物	その他		
[ox- ¹⁴ C]イプトリアゾピリド	地上部	1.42	88.8 (1.26)	—			4.2 (0.059)	—	1.9 ^c (0.027)	5.1 (0.072)	NA
	稲わら	8.79	78.0 (6.86)	1.9 (0.163)			3.0 (0.268)	1.7 (0.152)	4.1 ^c (0.360)	9.1 (0.800)	NA
	もみ殻	0.277	11.6 (0.032)	—			7.9 (0.022)	6.5 (0.018)	9.9 ^d (0.027)	67.7 (0.188)	17.7 (0.049)
	玄米	0.046	1.6 (0.001)	—			20.5 (0.010)	15.0 (0.007)	3.9 ^e (0.002)	51.4 (0.024)	NA
[tri- ¹⁴ C]イプトリアゾピリド	地上部	1.71	90.5 (1.55)	—	3.0 (0.052)	—		—	1.0 ^c (0.018)	5.5 (0.094)	NA
	稲わら	6.57	80.5 (5.30)	1.5 (0.100)	4.9 (0.321)	—		2.6 (0.170)	2.8 ^c (0.186)	5.7 (0.374)	NA
	もみ殻	0.119	42.3 (0.050)	—	5.3 (0.006)	1.3 (0.002)		4.7 (0.006)	15.9 ^d (0.018)	24.6 (0.029)	NA
	玄米	0.017	7.0 (0.050)	—	9.3 (0.002)	2.4 (<0.001)		8.0 (0.001)	44.9 ^e (0.011)	16.8 (0.003)	NA

() : mg/kg、NA : 未実施、/ : 該当なし、— : 不明確又は定量限界以下

a : 酸性含水アセトニトリル抽出画分で認められた。

b : ブタノール系の TLC での分析結果

c : 放射性物質がクロマトグラムの指定された領域以外に分布し、個別の放射性成分を含まないもの

d : その他の各未知代謝物画分は全て 2.9%TRR 以下 (多数の成分からなる)。また、その他の値は、「未同定代謝物及びその他の合計」によって算出した。

e : その他の各未知代謝物画分は全て 8.8%TRR 以下 (多数の成分からなる)。また、その他の値は、「未同定代謝物及びその他の合計」によって算出した。

水稻における主な代謝経路は、①アミドの加水分解による代謝物 F 及び I の生成、②オキサジアゾール部の開環による代謝物 B 及び G の生成と考えられた。

(2) 作物残留試験

水稻を用いて、イプトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

イブトリアゾピリドの最大残留値は、最終散布 30 日後の稲わらで認められた 1.60 mg/kg であり、可食部では最終散布 30 日後に収穫した玄米の 0.03 mg/kg であった。代謝物 I の最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫したもみ米の 0.48 mg/kg であり、可食部では最終散布 30 日後に収穫した玄米では 0.39 mg/kg であった。（参照 2、14）

（3）家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、一群雌 1 頭）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 17.9 mg/kg 体重/日（13.1 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 22.1 mg/kg 体重/日（10.1 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回（朝採乳後）、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。全血は初回投与後に経時的に採取された。乳汁は 1 日 2 回（投与直前及び 6 時間後）、尿及び糞は 1 日 2 回、ケージ洗浄液は 1 日 1 回、全血、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

初回投与後の全血中残留放射能濃度は表 13、乳汁中の残留放射能濃度は表 14、各試料中の残留放射能分布は表 15、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 16 に示されている。

全血中放射能濃度は、[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群で投与 10～12 時間後に C_{max}（0.025 µg/g）、[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群では投与 2 時間後に C_{max}（0.008 µg/g）を示した。

投与放射能は尿中に 17.2%TAR～17.8%TAR、糞中に 53.5%TAR～64.1%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。乳汁中には 0.4%TAR 以下の移行であった。

全乳汁中の残留放射能濃度は、投与 2 日以降に定常状態に達し、最大値は、[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群で投与 4 日の 0.085 µg/g、[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群で投与 5 日の 0.045 µg/g であった。

乳脂肪及び乳水分中の残留放射能濃度は、[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群でそれぞれ 0.022～0.081 µg/g 及び 0.022～0.084 µg/g、[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群ではいずれも 0.004～0.045 µg/g であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高く認められた。

乳汁、臓器及び組織中の主要成分として、未変化のイブトリアゾピリドが認められ、10%TRR を超える代謝物として、[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群で I（乳汁及び筋肉）が認められた。

尿及び糞中に未変化のイブトリアゾピリドはそれぞれ 1.1%TAR～2.0%TAR 及び 9.7%TAR～14.7%TAR 認められた。代謝物として E、F 及び I が認められ、糞中の代謝物 E は 11.7%TAR～19.2%TAR 認められた。（参照 2、15）

表 13 初回投与後の全血中残留放射能濃度 (μg/g)

血液採取時間 (hr)	[ox- ¹⁴ C]イブトリ アゾピリド	[tri- ¹⁴ C]イブトリ アゾピリド
投与前	ND	ND
0.5	0.002	0.001
1	0.004	0.003
2	0.009	0.008
4	0.020	0.007
6	0.024	0.006
8	0.022	0.003
10	0.025	0.003
12	0.025	0.003
24	0.020	0.001

ND : 検出されず

表 14 乳汁中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料	試料採取日 (日)		[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	
			各採取乳	プール乳	各採取乳	プール乳
全乳	投与 開始前	午後	ND		ND	
		午前	ND		ND	
	1	午後	0.043	0.029	0.035	0.011
	2	午前	0.022		0.003	
		午後	0.078	0.047	0.031	0.013
	3	午前	0.027		0.004	
		午後	0.070	0.043	0.040	0.015
	4	午前	0.031		0.005	
		午後	0.085	0.050	0.044	0.014
	5	午前	0.031		0.004	
		午後	0.080		0.045	
乳脂肪	投与 開始前	午後	ND		ND	
		午前	ND		ND	
	1	午後	0.043	0.029	0.037	0.012
	2	午前	0.022		0.004	
		午後	0.078	0.047	0.030	0.014
	3	午前	0.027		0.004	
		午後	0.067	0.044	0.037	0.015
	4	午前	0.030		0.004	
		午後	0.081	0.049	0.045	0.015
	5	午前	0.032		0.004	
		午後	0.077		0.044	
乳水分	投与 開始前	午後	ND		ND	
		午前	ND		ND	
	1	午後	0.044	0.029	0.036	0.011
	2	午前	0.022		0.004	
		午後	0.078	0.047	0.031	0.013
	3	午前	0.027		0.004	
		午後	0.070	0.042	0.041	0.015
	4	午前	0.031		0.005	
		午後	0.084	0.049	0.044	0.015
	5	午前	0.030		0.004	
		午後	0.079		0.045	

/: 採取されず、ND: 検出されず

・両標識体は朝搾乳後に投与、乳採取は午前（投与前）及び午後（投与 6 時間後）

表 15 各試料中の残留放射能分布 (%TAR)

試料		[ox- ¹⁴ C]イブトリア ゾピリド	[tri- ¹⁴ C]イブトリア ゾピリド
肝臓		2.0 (1.77)	2.1 (1.57)
腎臓		0.1 (0.670)	0.1 (0.715)
脂肪	腎周囲	<0.1 (0.002)	<0.1 (0.002)
	皮下	<0.1 (0.007)	<0.1 (ND)
	大網	<0.1 (0.003)	<0.1 (0.002)
筋肉	腰部	<0.1 (0.021)	<0.1 (0.002)
	側腹部	<0.1 (0.020)	ND (0.003)
消化管及び内容物		10.4 (NA)	16.6 (NA)
膀胱内容物		1.9 (NA)	NA
胆汁		<0.1 (0.155)	<0.1 (0.079)
全血		NA (0.041)	NA (0.003)
血漿		NA (0.056)	NA (0.004)
乳		0.4 (0.080)	<0.1 (0.045)
尿		17.8 (NA)	17.2 (NA)
糞		53.5 (NA)	64.1 (NA)
ケージ洗浄液		2.5 (NA)	2.5 (NA)
ケージ堆積物		1.3 (NA)	3.0 (NA)
合計		89.9	105.6

(): µg/g、ND : 検出されず、NA : 分析されず

表 16 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 ($\mu\text{g/g}$)	イブトリアゾピリド	代謝物				抽出残渣
				C	F	I	その他 ^a	
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	肝臓	1.77	81.5 (1.44)	1.6 (0.029)	NA	3.0 (0.053)	10.1 (0.179)	3.9 (0.069)
	腎臓	0.670	82.6 (0.553)	1.8 (0.012)	NA	3.7 (0.025)	9.7 (0.064)	2.3 (0.015)
	乳	0.047	42.7 (0.020)	0.5 (<0.001)	NA	45.0 (0.021)	2.8 (0.002)	9.1 (0.004)
	筋肉	0.021	8.7 (0.002)	2.6 (0.001)	NA	68.7 (0.015)	8.5 (0.002)	11.6 (0.002)
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	肝臓	1.57	89.1 (1.40)	1.8 (0.028)	4.8 (0.074)	NA	3.4 (0.053)	1.0 (0.016)
	腎臓	0.715	93.4 (0.668)	NA	1.2 (0.009)	NA	4.6 (0.033)	0.8 (0.006)
	乳	0.015	90.8 (0.014)	0.9 (<0.001)	1.2 (<0.001)	NA	7.1 (0.001)	ND

() : $\mu\text{g/g}$ 、NA : 分析されず、ND : 検出されず^a : 未同定代謝物及びその他の合計

② ニワトリ

産卵鶏 (Bovan Brown 種、一群雌 10 羽) に [ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 1.40 mg/羽/日 (11.8 mg/kg 飼料相当) 又は [tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 1.42 mg/羽/日 (11.3 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。全血は初回投与後に経時的に採取された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、全血、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

初回投与後の全血中残留放射能濃度は表 17 に、卵中の残留放射能濃度は表 18 に、各試料中の残留放射能分布は表 19 に、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

全血中放射能濃度は、[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド及び [tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドの両標識体投与群ともに投与後 0.5 時間に $C_{\max}$ (0.723 及び 0.242 $\mu\text{g/g}$) を示した。

投与放射能は 92.0%TAR~92.4%TAR が排泄物中に認められた。卵中の残留放射能濃度は [ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群では 5 日後に定常状態に達し、最大 0.092 $\mu\text{g/g}$ 認められた。[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群では 0.002 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、両標識体投与群とも肝臓 (1.55~1.57 $\mu\text{g/g}$) で高く認められたが、そのほかの臓器及び組織中では [ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群では 0.083 $\mu\text{g/g}$ 以下、[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリド投与群では 0.005 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のイブトリアゾピリドが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、I（卵、筋肉、脂肪）が認められた。肝臓に代謝物 F が認められたが 10%TRR 以下であった。

排泄物中に未変化のイブトリアゾピリドは 5.2%TAR～5.9%TAR 認められた。代謝物として F 及び I が 0.5%TAR～0.6%TAR 認められた。（参照 2、16）

表 17 初回投与後の全血中残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

血液採取時間 (hr)	[ox- ^{14}C]イブトリアゾピリド	[tri- ^{14}C]イブトリアゾピリド
投与前	ND	ND
0.5	0.723	0.242
1	0.223	0.149
2	0.108	0.030
4	0.071	0.003
6	0.035	0.007
8	0.071	0.002
10	0.052	ND
12	0.037	ND
24	0.025	ND

ND：検出されず

表 18 卵中の残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料採取日	[ox- ^{14}C]イブトリアゾピリド		[tri- ^{14}C]イブトリアゾピリド	
	午前	午後	午前	午後
投与前	ND		ND	
投与 1 日	ND	0.069	ND	ND
投与 2 日	0.036	0.066	ND	ND
投与 3 日	0.059	0.063	ND	ND
投与 4 日	0.068	0.077	ND	ND
投与 5 日	0.073	0.085	ND	ND
投与 6 日	0.070	0.084	ND	ND
投与 7 日	0.073	0.082	ND	ND
投与 8 日	0.073	0.058	ND	ND
投与 9 日	0.076	0.081	0.002	ND
投与 10 日	0.072	0.054	0.002	ND
投与 11 日	0.075	0.064	ND	0.002
投与 12 日	0.091	0.089	0.002	ND
投与 13 日	0.092	0.091	ND	ND
投与 14 日	0.084	ND		

/：採取されず

ND：検出されず

表 19 各試料中の残留放射能分布 (%TAR)

試料		[ox- ¹⁴ C]イブトリ アゾピリド	[tri- ¹⁴ C]イブトリ アゾピリド
卵		0.2 (0.036~0.092)	<0.1 (ND~0.002)
全血		NA (0.083)	NA (0.003)
血漿		NA (0.078)	NA (0.002)
肝臓		0.3 (1.57)	0.3 (1.55)
卵(未形成)		<0.1 (0.072)	<0.1 (0.002)
脂肪	腎周囲	<0.1 (NA)	<0.1 (NA)
	皮下	<0.1 (0.012)	<0.1 (ND)
	腹部	<0.1 (0.005)	<0.1 (0.002)
	大網	<0.1 (0.017)	<0.1 (0.005)
筋肉	胸部	0.1 (0.081)	ND (ND)
	脚部	0.1 (0.080)	ND (ND)
皮膚		<0.1 (0.035)	<0.1 (0.002)
排泄物		92.4 (NA)	92.0 (NA)
ケージ洗浄液		0.5 (NA)	0.1 (NA)
合計		93.5	92.4

() : µg/g、ND : 検出されず、NA : 分析されず

表 20 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (μg/g)	イブトリアゾピリド	代謝物			抽出残渣
				F	I	その他 ^a	
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	肝臓	1.57	83.5 (1.32)	ND	6.4 (0.101)	4.0 (0.062)	5.4 (0.085)
	卵	0.079	1.3 (0.001)	ND	84.6 (0.067)	10 (0.008)	4.1 (0.003)
	筋肉	0.081	0.8 (0.001)	ND	80.6 (0.066)	5.8 (0.005)	11.1 (0.009)
	脂肪	0.018	ND	ND	87.9 (0.015)	3.7 (<0.001)	8.4 (0.002)
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	肝臓	1.55	85.5 (1.32)	2.4 (0.036)	ND	4.5 (0.069)	7.6 (0.118)

() : μg/g

ND : 検出されず

^a : 未同定代謝物

イブトリアゾピリドのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、アミドの加水分解による代謝物 F 及び I の生成であり、ヤギにおいては、さらにイソプロピル基の水酸化による代謝物 C の生成及びピリジン環の還元による代謝物 E の生成が考えられた。

(4) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、対照群：雌 1 頭、検体投与群：一群雌 3 頭）に、イブトリアゾピリドを 0、0.2、0.6、2.0 及び 6.0 mg/kg 飼料相当の用量¹で 1 日 1 回、28 又は 29 日間カプセルを経口投与して、イブトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

生乳、無脂肪乳、クリームにおいて、イブトリアゾピリド及び代謝物 I はいずれも定量限界 (0.01 μg/g) 未満又は検出限界 (0.002 μg/g) 未満であった。

臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、いずれも 6.0 mg/kg 飼料相当投与群の肝臓において認められ、イブトリアゾピリドが 0.901 μg/g、代謝物 I が 0.138 μg/g であった。（参照 2、17）

② ニワトリ

産卵鶏（品種不明、対照群：雌 4 羽、検体投与群：一群雌 12 羽）に、イブト

¹ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される、最大飼料負荷量 (0.107 mg/kg 飼料) と比較して高い濃度で実施された。

リアゾピリドを 0、0.15、0.45、1.5 及び 4.5 mg/kg 飼料相当の用量²で 1 日 1 回、28 及び 29 日間強制経口投与して、イブトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

卵、卵黄及び卵白におけるイブトリアゾピリド及び代謝物 I はいずれも定量限界 (0.01 µg/g) 未満又は検出限界 (0.002 µg/g) 未満であった。

臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、いずれも 4.5 mg/kg 飼料相当投与群の肝臓において認められ、イブトリアゾピリドが 1.11 µg/g、代謝物 I が 0.0541 µg/g であった。筋肉、皮膚（脂肪を含む。）及び腹部脂肪ではイブトリアゾピリド及び代謝物 I はいずれも定量限界未満又は検出限界未満であった。（参照 2、18）

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド若しくは[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを 1 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「高用量」という。）の用量で単回経口投与又は Wistar Hannover ラット（一群雄 12 匹）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 21 に示されている。

単回経口投与後の血漿及び全血中濃度は、低用量及び高用量投与群のいずれにおいても投与 0.5 又は 1 時間後に C_{max} に達した。また、 AUC_{0-t} は[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド標識体の方が高く、 $T_{1/2}$ も長い傾向が示された。各種パラメータに顕著な性差は認められなかった。

低用量反復経口投与群では血漿及び全血中放射能は、投与 0.5 時間後に C_{max} となった。 AUC_{0-t} の全血/血漿中放射能濃度比は 4.75 と算出され、投与放射能の血球への分布が認められた。（参照 2、19、20）

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される、最大飼料負荷量 (0.007 mg/kg 飼料) と比較して高い濃度で実施された。

表 21 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口								反復経口
投与量		1 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重/日
標識体		[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド		[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
血漿	T _{max} (hr)	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5
	C _{max} (µg/mL)	0.172	0.268	0.162	0.234	165	200	125	185	0.255
	T _{1/2} (hr)	5.27	8.02	(4.87)	(6.01)	(11.0)	12.3	3.07	3.33	(29)
	AUC _{0-t} (hr・µg/mL)	0.787	0.667	0.442	0.494	552	532	240	320	3.20
全血	T _{max} (hr)	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.126	0.180	0.105	0.151	105	128	83.7	119	0.217
	T _{1/2} (hr)	(48.0)	(65.9)	(4.5)	(5.9)	29.1	34.5	(39.0)	(63.1)	(115)
	AUC _{0-t} (hr・µg/g)	1.22	0.930	0.317	0.344	634	542	287	319	15.2

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_{0-t} : 定量可能な最終採取時点までの AUC

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5. (1)④c.] で得られたイブトリアゾピリド経口投与後 48 時間の胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカス³中の放射能の合計から、吸収率は低用量投与群で 53.3%～60.2%、高用量投与群で 61.8%～72.4%と算出された。(参照 2、19)

② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド若しくは[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar Hannover ラット (一群雄 4 匹) に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 22 に示されている。

残留放射能濃度は、単回経口投与及び反復経口投与のいずれの群においても肝臓及び腎臓で高く認められ、単回経口投与の高用量投与群の雄では生殖器 (精囊及び前立腺) において高い値がみられた。単回経口投与の投与 120 時間後では多くの臓器及び組織で減衰し、定量限界未満を示す臓器及び組織も認められた。(参照 2、19、20)

(概要及び考察 : 5. 毒性 5～39 頁)

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表 22 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	投与 0.5 又は 1 時間後 ^a	投与 120 時間後
[ox- ¹⁴ C]イブ トリアゾピ リド	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(4.12)、腎臓(1.70)、前 立腺(0.391)、精囊(0.334)、 血漿(0.243)、全血(0.164)	肝臓(1.41)、腎臓(0.105)、 血球(0.007)、全血(0.004)、 精囊(0.003)、肺(0.002)、脾 臓(0.002)、副腎(0.002)、骨 (0.002)、皮膚(0.002)、腓臓 (0.001)、心臓(0.001)、血漿 (0.001)、その他(<LOQ)
		雌	肝臓(3.74)、腎臓(2.33)、血 漿(0.235)、子宮(0.185)、卵 巣(0.163)、全血(0.159)	肝臓(1.59)、腎臓(0.656)、 副腎(0.006)、血球(0.004)、 腓臓(0.003)、全血(0.002)、 脾臓(0.002)、骨格筋 (0.001)、骨(0.001)、子宮 (0.001)、心臓(0.001)、肺 (0.001)、脳(0.001)、皮膚 (0.001)、血漿(0.001)、その 他(<LOQ)
	200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	前立腺(347)、精囊(280)、 腎臓(246)、血漿(138)、肝 臓(109)、全血(93.1)	肝臓(3.61)、血球(0.997)、 腎臓(0.806)、全血(0.553)、 肺(0.252)、皮膚(0.233)、心 臓(0.223)、脾臓(0.190)、精 囊(0.167)、副腎(0.160)、筋 肉(0.158)、腓臓(0.112)、眼 (0.096)、脳(0.090)、前立腺 (0.032)、精巣上体(0.026)、 その他(<LOQ)
		雌	腎臓(147)、肝臓(82.9)、血 漿(75.5)、全血(50.3)	肝臓(4.33)、腎臓(1.64)、血 球(0.786)、全血(0.341)、副 腎(0.177)、皮膚(0.176)、肺 (0.143)、その他(<LOQ)
[tri- ¹⁴ C]イ プトリアゾ ピリド	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(3.27)、前立腺(1.78)、 腎臓(1.41)、精囊(0.721)、 血漿(0.149)、全血(0.099)	肝臓(1.44)、腎臓(0.101)、副 腎(0.003)、全血(0.001)、そ の他(<LOQ)
		雌	肝臓(3.66)、腎臓(2.06)、血 漿(0.158)、肺(0.126)、全血 (0.104)	肝臓(1.66)、腎臓(0.709)、腓 臓(0.002)、脾臓(0.002)、全 血(0.001)、その他(<LOQ)
	200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	腎臓(246)、精囊(154)、血 漿(125)、肝臓(110)、前立 腺(103)、全血(83.7)	肝臓(3.41)、腎臓(0.604)、 血球(0.217)、全血(0.095)、 その他(<LOQ)
		雌	腎臓(139)、肝臓(95.7)、血 漿(82.8)、全血(53.6)	肝臓(3.71)、腎臓(1.29)、血 球(0.252)、全血(0.105)、そ の他(<LOQ)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	5 日目投与 24 時間後	最終投与 120 時間後
[ox- ¹⁴ C]イブ トリアゾピ リド	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	肝臓(3.04)、腎臓(0.521)、 血球(0.045)、前立腺 (0.031)、全血(0.024)、甲状 腺(0.017)、脾臓(0.015)、心 臓(0.013)、精囊(0.013)、肺 (0.012)、副腎(0.012)、脾臓 (0.011)、皮膚(0.010)、脳 (0.007)、眼(0.007)、精巢 (0.007)、骨(0.007)、骨髄 (0.007)、骨格筋(0.007)、血 漿(0.007)	肝臓(2.62)、腎臓(0.194)、 血球(0.082)、全血(0.037)、 下垂体(0.020)、肺(0.014)、 心臓(0.013)、甲状腺 (0.012)、脾臓(0.012)、皮膚 (0.012)、骨(0.011)、副腎 (0.007)、脾臓(0.007)、骨格 筋(0.007)、骨髄(0.006)、眼 (0.006)、脳(0.005)、精囊 (0.005)、精巢上体(0.004)、 前立腺(0.004)、精巢 (0.003)、脂肪(0.003)、血漿 (0.003)

<LOQ：定量限界未満

^a：[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドの低用量投与群では雌雄とも投与 0.5 時間後、高用量投与群では雌雄とも投与 1 時間後。[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドの低用量投与群の雄では投与 1 時間後、雌では投与 0.5 時間後、高用量投与群の雄では投与 0.5 時間後、雌では投与 1 時間後。

③ 代謝

血中濃度推移試験[5.(1)①a.]で得られた血漿並びに排泄試験[5.(1)④]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 23 に、臓器及び血漿中の代謝物は表 24 に示されている。

尿、糞及び胆汁中並びに臓器及び血漿中いずれにおいても未変化のイブトリアゾピリドが主に検出され、主要代謝物として C が認められ、そのほかに代謝物 D、E、F、H 及び I が認められた。

ラットにおけるイブトリアゾピリドの主要代謝経路は、①イソプロピル基の水酸化による代謝物 C の生成、②スルホニル基の酸化開裂による代謝物 D の生成、③ピリジン環の還元による代謝物 E の生成、④アミドの加水分解による代謝物 F 及び I の生成であると考えられた。(参照 2、19、20)

表 23 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	イブト リアゾ ピリド	代謝物 ^d	抽出 残渣
[ox- ¹⁴ C]イ ブトリア ゾピリド	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	胆汁	0～24	2.38	C(7.98)、D(0.49)、E(0.21)、I(0.19)、 未同定(1.59)	1.92
			尿	0～48	22.7	C(6.62)、I(2.03)、E(1.32)、D(0.70)、 未同定(7.98)	—
			糞		9.63	C(15.4)、E(2.31)、I(1.06)、D(0.53)、 未同定(8.80)	5.36
		雌	尿	0～48	44.7	C(3.38)、I(1.40)、E(0.56)、未同定 (3.94)	—
			糞		10.5	E(4.54)、C(4.42)、I(1.08)、D(0.27)、 未同定(6.23)	3.91
		200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	胆汁	0～24	1.40	C(0.26)、I(0.05)、E(0.02)、未同定 (0.27)
	尿			0～48	50.3	I(8.90)、C(1.37)、未同定(4.91)	—
	糞				14.4	E(3.52)、C(1.61)、I(0.53)、未同定 (4.07)	2.51
	雌		尿	0～48	50.2	I(2.91)、C(0.73)、未同定(2.18)	—
			糞		23.2	E(1.64)、C(1.22)、I(0.57)、未同定 (3.19)	2.38
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)		雄	尿	0～24 ^a	18.3	C (3.23)、I(2.44)、D(0.51)、 E(0.44)、未同定(6.70)
		0～24 ^b			16.4	C (3.07)、I(2.13)、E(0.64)、 D(0.37)、未同定(5.50)	—
		0～48 ^c			19.7	C (4.67)、I(2.75)、E(0.69)、 D(0.49)、未同定(6.94)	—
		糞		0～24 ^a	18.9	C (12.3)、E(3.56)、I(1.30)、 D(1.01)、未同定(11.1)	—
				0～24 ^b	19.4	C (11.8)、E(4.11)、I(1.36)、 D(0.70)、未同定(12.9)	—
				0～48 ^c	20.3	C (12.5)、E(5.27)、I(1.80)、 D(0.93)、未同定(13.7)	—

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	イブト リアゾ ピリド	代謝物 ^d	抽出 残渣
[tri- ¹⁴ C] イブトリアゾ ピリド	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	胆汁	0～24	2.70	C(4.88)、H(0.18)、E(0.14)、未同定(1.15)	1.41
			尿	0～48	21.9	C(4.62)、F(1.48)、E(1.23)、H(0.81)、D(0.78)、未同定(6.25)	—
			糞		16.4	C(13.3)、E(4.69)、F(2.07)、D(1.06)、H(0.87)、未同定(9.77)	5.51
		雌	尿	0～48	29.4	C(3.41)、F(1.14)、未同定(3.98)	—
			糞		23.5	E(7.18)、C(2.96)、H(1.39)、F(1.30)、D(0.60)、未同定(9.39)	4.50
			胆汁	0～24	2.58	C(0.51)、F(0.49)、E(0.06)、未同定(0.37)	0.22
	200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～48	61.5	F(4.15)、C(0.89)、未同定(1.57)	—
			糞		12.9	E(2.20)、C(1.45)、F(1.19)、D(0.31)、H(0.24)、未同定(5.54)	2.50
		雌	尿	0～48	48.3	F(2.25)、C(1.07)、未同定(1.87)	—
			糞		22.5	E(3.57)、F(1.20)、C(0.73)、未同定(5.33)	2.88

未同定：複数の未同定代謝物及びその他の合計

a：反復投与 1 日後 0～24 時間

b：反復投与 7 日後 0～24 時間

c：反復投与 14 日後 0～48 時間

d：代謝物 C と E は、HPLC での分離が不十分であったため、C と E の合計の定量値に対し、TLC 分析での相対量比を乗じてそれぞれの定量値を算出した。

—：該当なし又は定量限界未満

表 24 臓器及び血漿中の代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	イブトリアゾ ピリド	代謝物	抽出 残渣
[ox- ¹⁴ C]イブ トリアゾ ピリド	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	血漿	0.5	77.8	I(7.6)、C(5.1)、未同定(2.6)	6.8
			肝臓	0.5	79.6	C(10.0)、I(6.7)、未同定(1.9)	1.8
			腎臓	0.5	63.1	C(15.7)、I(8.4)、D(3.8)、未 同定(4.7)	4.3
		雌	血漿	0.5	76.9	C(5.9)、I(5.6)、未同定(5.1)	6.5
			肝臓	0.5	85.1	C(5.9)、I(5.9)、未同定(0.6)	2.5
			腎臓	0.5	81.8	C(7.3)、I(3.7)、未同定(4.4)	2.8
	200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	血漿	1	87.7	I(6.3)、未同定(1.9)	4.1
			肝臓	1	81.1	I(8.0)、C(7.4)、未同定(1.1)	2.4
			腎臓	1	85.2	I(7.2)、C(1.6)、未同定(4.5)	1.5
		雌	血漿	1	88.3	I(7.0)、未同定(1.0)	3.7
			肝臓	1	64.2	I(31.0)、未同定(2.0)	2.8
			腎臓	1	83.7	I(12.1)、未同定(1.1)	3.1
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	血漿	24 ^a	<LOQ	I(<LOQ)、未同定(<LOQ)	—
				24 ^b	44.3	I(41.3)、未同定(14.4)	—
				24 ^c	<LOQ	I(<LOQ)、未同定(<LOQ)	—
				72 ^d	<LOQ	I(<LOQ)、未同定(<LOQ)	—
			肝臓	24 ^a	64.8	C(28.8)、未同定(3.6)	2.8
				24 ^b	60.7	C(33.4)、未同定(3.9)	2.0
				24 ^c	59.9	C(34.3)、未同定(4.0)	1.8
				72 ^d	49.9	C(45.2)、未同定(4.1)	0.9
			腎臓	24 ^a	74.3	C(15.2)、未同定(4.5)	5.9
				24 ^b	68.3	C(17.2)、未同定(7.6)	6.8
				24 ^c	70.8	C(19.1)、未同定(6.4)	3.8
				72 ^d	60.2	C(23.3)、未同定(11.7)	4.8
	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	血漿	1	91.1	未同定(0.5)	8.4
			肝臓	1	74.5	C(13.6)、F(4.7)、未同定(2.2)	5.1
			腎臓	1	70.2	C(10.1)、D(2.9)、F(1.3)、未 同定(10.4)	5.0
		雌	血漿	0.5	89.8	未同定(5.7)	4.5
			肝臓	0.5	81.1	C(4.5)、F(3.6)、未同定(8.0)	2.9
			腎臓	0.5	72.3	C(13.5)、F(2.1)、未同定(8.9)	3.2
	200 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	血漿	0.5	94.3	未同定(2.1)	3.6
			肝臓	0.5	77.6	F(13.3)、C(2.6)、未同定(2.9)	3.6
			腎臓	0.5	78.2	F(4.5)、C(2.0)、未同定(13.6)	1.7
		雌	血漿	1	94.8	未同定(1.5)	3.7
			肝臓	1	69.8	F(22.2)、C(1.1)、未同定(3.5)	3.4
			腎臓	1	81.2	F(2.9)、未同定(13.4)	2.5

—：該当なし又は定量限界未満、<LOQ：定量限界未満

a：5日目投与24時間後

b：10日目投与24時間後

c：14日目投与24時間後

d : 14 日目投与 72 時間後

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。なお、一群雌雄各 1 匹を用いて低用量単回投与により実施された予備試験において、投与 48 時間後の呼気中 ¹⁴CO₂ は 0.23%TAR 以下であったため、本試験では呼気の測定を実施しなかった。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 25 に示されている。

投与放射能は、高用量投与群では主に尿中に、低用量投与群では[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリドでは尿及び糞中に同程度、[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドでは糞中に多く排泄された。（参照 2、19）

表 25 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	試料	試料採取 時間(hr)	1 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
			雄	雌	雄	雌
[ox- ¹⁴ C] イプトリアゾ ピリド	尿	0～6	24.7	42.5	46.3	44.6
		0～24	40.4	51.4	64.8	54.8
		0～48	41.3	54.0	65.5	56.0
		0～120	42.3	55.8	65.7	56.6
	糞	0～24	39.8	21.2	21.9	25.8
		0～48	43.1	30.9	26.6	32.2
		0～72	43.6	31.4	26.7	32.6
		0～120	44.2	31.9	26.8	32.9
	カーカス	120	0.18	0.31	0.18	0.16
	ケージ洗浄液	0～120	1.47	2.30	2.41	3.29
	肝臓	120	6.73	6.07	0.07	0.07
	消化管(含内容物)	120	0.09	0.10	0.02	0.03
	その他の組織	120	0.17	0.50	0.07	0.03
	合計 ^a		95.1	97.0	95.3	93.1
[tri- ¹⁴ C] イプトリアゾ ピリド	尿	0～6	28.3	30.2	53.2	40.9
		0～24	36.3	36.6	67.5	52.5
		0～48	37.0	37.9	68.1	53.5
		0～120	38.1	39.4	68.4	54.3
	糞	0～24	50.4	48.7	24.3	26.2
		0～48	53.7	50.8	26.4	36.2
		0～72	54.0	51.2	26.6	36.6
		0～120	54.5	51.8	26.8	36.8
	ケージ洗浄液	120	1.03	2.72	2.06	2.84
	肝臓	0～120	6.93	5.53	0.08	0.06
	消化管(含内容物)	120	0.10	0.06	0.02	0.03
	その他の組織	120	0.14	0.45	0.01	0.01
	カーカス	120	<LOQ	0.08	0.09	0.18
	合計 ^a		101	100	97.5	94.2

<LOQ：定量限界未満

^a：投与後 120 時間の各試料の合計

b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）に[ox-¹⁴C]イプトリアゾピリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 26 に示されている。

いずれの試料採取時点においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、20）

表 26 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与日数	試料	試料採取時間(hr)	排泄率
[ox- ¹⁴ C] イブトリア ゾピリド	1 日	尿	0-24	31.7
		糞	0-24	48.2
		ケージ洗浄液	0-24	1.63
	7 日	尿	0-24	28.1
		糞	0-24	54.6
		ケージ洗浄液	0-24	1.70
	14 日	尿	0-120	36.8
		糞	0-120	60.6
		ケージ洗浄液	0-120	1.89
		肝臓		11.6
		消化管(含内容物)		0.15
		その他の組織		0.94
		カーカス		1.16
		合計		113

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）に[ox-¹⁴C]イブトリアゾピリド又は[tri-¹⁴C]イブトリアゾピリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 27 に示されている。

投与放射能は主に尿及び糞中に排泄された。胆汁中排泄率は、低用量投与群で 11.0%TAR～15.3%TAR、高用量投与群で 2.37%TAR～4.65%TAR であり、尿及び糞中の排泄率は、低用量投与群において同程度に認められたが、高用量投与群においては、尿中の排泄率の方が高く認められた。（参照 2、19）

表 27 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	試料	1 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
[ox- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	胆汁	15.3	2.37
	尿	37.5	55.5
	糞	34.5	15.9
	ケージ洗浄液	1.24	13.2
	肝臓	5.66	0.06
	カーカス	0.54	1.24
	消化管(含内容物)	0.57	2.62
[tri- ¹⁴ C]イブトリアゾピリド	胆汁	11.0	4.65
	尿	36.5	48.7
	糞	38.7	31.2
	ケージ洗浄液	0.12	7.89
	肝臓	4.99	0.05
	カーカス	0.66	0.47
	消化管(含内容物)	1.38	1.89

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

イブトリアゾピリド（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 2、21、22）

表 28 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット ^{a, b} 一群雌 4 匹 (参照 21)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
SD ラット ^{a, c} 一群雌 3 匹 (参照 22)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：実施せず

a：溶媒として、0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：固定用量法による評価

c：毒性等級法による評価

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：血中濃度測定用一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.4	147	755	1,510
	雌	17.8	174	839	1,890

本試験において T₃、T₄ 及び TSH の測定が行われた。投与開始後 7、42 及び 91 日に衛星群から採血して、イブトリアゾピリドの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 30 参照）。

表 30 イブトリアゾピリドの血漿中薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的 パラメータ ^a	採 血 日 b	投与群							
		雄				雌			
		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
C _{max} (mg/mL)/(mg/kg 体重/日)	7 日	0.0126	0.0190	0.0231	0.0501	0.00984	0.0118	0.0162	0.0366
AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/L) /(mg/kg 体重/日)		0.207	0.284	0.405	0.589	0.188	0.230	0.344	0.645
C _{max} (mg/mL)/(mg/kg 体重/日)	42 日	0.0126	0.0175	0.0237	0.0354	0.0123	0.0170	0.0269	0.0701
AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/L) /(mg/kg 体重/日)		0.211	0.322	0.414	0.557	0.239	0.331	0.497	1.17
C _{max} (mg/mL)/(mg/kg 体重/日)	91 日	0.0117	0.0169	0.0286	0.0430	0.0125	0.0117	0.0449	0.111
AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/L) /(mg/kg 体重/日)		0.217	0.318	0.436	0.594	0.250	0.206	0.852	2.08

^a : 用量補正した平均値

^b : 投与開始からの日数

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の比重量⁴増加が認められたが、雄の 10,000 ppm 以下投与群、雌の 2,000 ppm 以下投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：14.4 mg/kg 体重/日未満、雌：17.8 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、23）

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・摂餌量減少(投与 4 週以降)^{§2} ・飲水量増加(投与 12 週) ・T.Chol、HDLc 及び LDLc 増加 ・脾臓及び胸腺絶対重量減少 ・肝比重量増加	・削瘦、立毛、前屈姿勢、冷感、浅呼吸及び蒼白(投与 2 週までに観察)^{§1} ・前後肢握力低下(機能検査) ・縮瞳(眼科学的検査)^{§1} ・TSH 増加 ・尿蛋白増加 ・子宮及び子宮頸部絶対重量減少^a ・下垂体絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対及び比重量減少^a ・胃粘膜萎縮^{§2} ・子宮萎縮^a ・脾髄外造血減少^{§2、a} ・胸腺皮質細胞減少^a
10,000 ppm 以上	・縮瞳(眼科学的検査)^{§1} ・Glu 低下	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積)^c ・飲水量増加(投与 8 週、12 週) ・BUN、Cre^{§6}、T.Chol、HDLc^{§6}、LDLc 及び無機リン増加 ・ナトリウム及びクロール減少 ・尿量増加、尿潜血^{§1} ・肝比重量増加 ・腎絶対重量増加 ・閉塞性腎症^b ・副腎球状帯肥大
2,000 ppm 以上	・尿ケトン体^{§1}増加	・眼混濁(両眼又は片眼、投与 9 週以降、一般状態観察) ・血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査)^{§1} ・角膜びらん^{§5}、上皮過形成及び血管新生 ・尿ケトン体^{§1}増加 ・腎比重量増加
200 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積)^c ・眼混濁(両眼又は片眼、投与 9 週、一般状態観察)^{§1} ・血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査)^{§1} ・角膜炎、びらん^{§4}、上皮過形成及び血管新生^{§3} ・T₄減少	・線状表層混濁(眼科学的検査)^{§1} ・角膜炎^{§3} ・T₄減少

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：200 ppm 投与群において統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§4：200 及び 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§5：2,000 及び 10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§6：10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：ストレスに起因した変化と考えられた。

b：乳頭のう胞性尿路上皮過形成、好塩基性尿細管、尿細管拡張及び尿細管萎縮等の所見を含む。

c: 20,000 ppm 投与群では投与 0～1 週以降

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5 及び 20 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。先に実施した 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①〔7.（1）〕（原体：0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm 用量で実施。）において、最低用量の 200 ppm 投与群雌雄にも角膜炎等が認められたことから無毒性量が得られなかった。そのため、本試験では無毒性量を得るために用量を減じて試験群が設定された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	1.39
	雌	0.44	1.63

本試験において、いずれの投与群においても 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①〔7.（1）〕における角膜炎等の検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20 ppm（雄：1.39 mg/kg 体重/日、雌：1.63 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、24）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び②〔7.（1）及び（2）〕の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.39 mg/kg 体重/日、雌：1.63 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁵＞

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、2,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	283	612	1,160
	雌	471	806	1,730

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌 1 例に腎臓の退色及び顆粒状変化、膀

⁵ 78 週間発がん性試験（マウス）〔8.（2）〕の用量設定試験であり、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査に未実施の項目があるため、参考資料とした。

膀胱結石及び両側性の閉塞性腎症（所見としては好塩基性尿細管、尿細管拡張、上皮過形成、上皮単細胞壊死、尿細管萎縮、間質における単核炎症細胞浸潤及び間質の線維化を特徴とする。）、BUN、Cre 及び ALP の増加、腎臓、卵巣及び子宮の絶対及び比重量減少並びに体重減少（投与 4 週以降）が認められた。

1 例のみの発現ではあるが、腎毒性に関する変化はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①〔7.（1）〕でも認められているため、毒性所見と考えられた。（参照 2、25）

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、2、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 1、42 及び 90 日に全生存動物から採血して、イブトリアゾピリドの血漿中濃度が測定された（結果は表 34 参照）。

表 34 イブトリアゾピリドの血漿中薬物動態学的パラメータ

性別		雄				雌			
投与群(mg/kg 体重/日)		2	20	200	1,000	2	20	200	1,000
投与 1 日	C _{max} (mg/mL)	0.700	11.0	90.7	176	0.754	10.7	73.2	148
	AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/mL)	1.52	28.8	468	2,430	1.77	32.4	411	1,600
投与 42 日	C _{max} (mg/mL)	0.725	10.4	91.4	177	0.819	11.8	67.4	191
	AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/mL)	1.52	26.4	335	963	1.67	26.4	317	963
投与 90 日	C _{max} (mg/mL)	0.778	11.5	121	242	0.624	9.50	103	241
	AUC ₀₋₂₄ (hr・mg/mL)	2.05	26.2	371	1,890	1.32	26.3	555	800

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、26）

8. 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）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、25、150 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	25 ppm	150 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1年間慢性 毒性試験群	雄	0.228	1.16	7.19	48.7
		雌	0.313	1.47	9.39	61.9
	発がん性 試験群	雄	0.193	0.99	6.15	41.7
		雌	0.273	1.34	7.93	55.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36 に、甲状腺で認められた非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生数は表 37 に示されている。

腫瘍性病変として、150 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌において甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の有意な増加、25 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌において甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雄で慢性進行性腎症が、1,000 ppm 投与群の雌で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm (0.193 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (7.93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、27）

表 36-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与期間累積) ・ 飲水量増加(投与 1 週)及び減少(投与 12 週) ・ 眼くすみ及び不透明(一般状態観察)^{§2} ・ 角膜びらん及び上皮過形成 ・ Neu 増加及び Lym 減少(白血球百分率) ・ ALT、Cre、T.Chol 及び TG 増加 ・ カルシウム増加 ・ 尿ケトン体増加^{§2} ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝絶対重量増加 ・ 甲状腺及び上皮小体絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制(投与期間累積) ・ 飲水量増加(投与 1 週)及び減少(投与 51、78 及び 103 週) ・ 眼くすみ及び不透明(一般状態観察)^{§2} ・ 血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査、投与 52 週) ・ 表層角膜混濁、角膜ゴースト血管及び虹彩/ぶどう膜炎(眼科学的検査、投与 103 週) ・ 角膜炎、びらん、上皮過形成及び血管新生 ・ ALT、TG 及び TP 増加 ・ カルシウム増加 ・ 尿ケトン体増加^{§2} ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 慢性進行性腎症
150 ppm 以上	・ 飲水量減少(投与 25 週及び 51 週) ・ 眼瞼部分閉鎖(一般状態観察) ・ 血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査、投与 52 及び 103 週)^{§1} ・ 虹彩/ぶどう膜炎(眼科学的検査、投与 103 週) ・ 角膜炎及び血管新生 ・ TP、Alb 及び A/G 比増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加	150 ppm 以下 毒性所見なし
25 ppm 以上	・ 慢性進行性腎症	
5 ppm	毒性所見なし	

^{§1} : 150 ppm 投与群においては 52 週検査時にのみ統計学的有意差が認められた。

^{§2} : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 36-2 1 年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制(投与期間累積) ・飲水量減少(投与 12 週) ・眼くすみ及び不透明(一般状態観察)^{§1} ・角膜びらん及び上皮過形成 ・ALT、Cre、T.Chol 及び TG 増加 ・カルシウム増加 ・尿ケトン体増加^{§1} ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体絶対及び比重量増加 ・慢性進行性腎症	・体重増加抑制(投与期間累積) ・眼くすみ及び不透明(一般状態観察)^{§1} ・血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査) ・角膜炎、びらん、上皮過形成及び血管新生 ・ALT、TG 及び TP 増加 ・カルシウム増加 ・尿ケトン体増加^{§1} ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加
150 ppm 以上	・飲水量減少(投与 25 及び 51 週) ・血管新生を伴う表層角膜混濁(眼科学的検査)^{§2} ・角膜炎及び血管新生 ・TP、Alb 及び A/G 比増加 ・腎比重量増加	150 ppm 以下 毒性所見なし
25 ppm 以下	毒性所見なし	

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：150 ppm 投与群において統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 37 甲状腺で認められた非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生数

所見	投与群(ppm)									
	雄					雌				
	0 (52)	5 (52)	25 (52)	150 (50)	1,000 (51)	0 (52)	5 (51)	25 (51)	150 (51)	1,000 (52)
ろ胞細胞過形成 ^a	2	4	4	6	7*	0	0	2	0	2
ろ胞細胞腺腫	2	5	9	13**	15**	0	1	1	1	6**
ろ胞細胞癌	0	0	3	3	2	0	1	0	0	1
ろ胞細胞腫瘍合計 ^b	2	5	12**	15**	16**	0	2	1	1	7**

()：動物数、*：p<0.05、**：p<0.01

a：非腫瘍性病変

b：ろ胞細胞腺腫又は癌の発生が認められた動物数

(2) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、200、600、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照) による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 38 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.8	74.3	237	735
	雌	25.2	78.2	265	816

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 39 に示されている。

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。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び/又は比重量増加、200 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で胆のう結石が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：23.8 mg/kg 体重/日、雌：25.2 mg/kg 体重/日）未満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、28）

表 39 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
6,000 ppm	- 色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎（眼科学的検査） - 表層角膜混濁（眼科学的検査） - 副腎比重量増加 - 精巣上体炎症及び管腔内精子減少	- 体重増加抑制（投与期間累積）§ - 色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎（眼科学的検査）§ - 腎比重量増加 - 慢性進行性腎症
2,000 ppm 以上	- 副腎絶対重量増加 - 心絶対及び比重量増加 - 精巣上体絶対及び比重量増加 - 精巣上体管腔拡張	
600 ppm 以上		
200 ppm 以上	胆のう結石	胆のう結石

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

9. 神経毒性試験

（1）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄 2 例及び雌 1 例で白色沈殿を伴う尿の混濁が認められたが、検体又は代謝物の排泄によるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影

響は認められなかった。

本試験においていずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、29）

（2）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	13.7	142
	雌	1.5	15.2	159

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で表層角膜混濁等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.4 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、30）

表 41 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・眼球混濁(FOB)[§] ・角膜潰瘍(眼科学的検査)[§] ・角膜上皮過形成[§] ・瞳孔反射低下(投与 4、8 及び 13 週)[§] ・後肢握力増加(FOB) ・小瞳孔、ピンク色の着色及び瞳孔不明瞭を伴う眼球混濁[§] ・接近反応異常(増加)[§]	・眼球混濁及び眼球突出(FOB)[§] ・縮瞳(眼科学的検査)[§] ・角膜炎、ぶどう膜の炎症細胞浸潤及び色素沈着マクロファージ[§] ・瞳孔反射低下(投与 4 週)[§] ・小瞳孔及び瞳孔不明瞭を伴う眼球混濁、瞳孔のズレ(misaligned pupils)[§] ・接近反応異常(増加)[§]
200 ppm 以上	・縮瞳(眼科学的検査)[§] ・角膜炎及び血管新生	・体重増加抑制(投与 0～13 週)
20 ppm 以上	・表層角膜混濁(眼科学的検査)[§] ・体温上昇(投与 8 週及び 13 週)^a	・表層角膜混濁(眼科学的検査)[§]

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：20 ppm 投与群では、投与 8 週のみ発現した。

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3、15、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 42 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			3 ppm ^a	15 ppm ^a	150 ppm ^a	1,000 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.221	1.10	11.1	74.7
		雌	0.238	1.23	12.5	81.6
	F ₁ 世代	雄	0.266	1.29	13.0	85.9
		雌	0.279	1.34	13.7	92.7

^a：被験物質摂取量を一定に保つため、雌については哺育期間中（P 及び F₁ 世代）の飼料中濃度を半量（1.5、7.5、75 及び 500 ppm）とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

150 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 親動物雄において、肝臓の比重量増加が認められた。本試験では血液生化学的検査は実施されていないものの、肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められず、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験① [7.(1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(1)] における結果も踏まえると、適応性変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 150 ppm 以上投与群の雄及び 150 ppm/75 ppm 以上投与群の雌で腎臓の絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では 150 ppm 投与群の雌雄で脾臓の絶対及び比重量減少並びに赤脾髄細胞密度減少が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 15 ppm（P 雄：1.10 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.29 mg/kg 体重/日）、雌で 15 ppm/7.5 ppm（P 雌：1.23 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.34 mg/kg 体重/日）、児動物で 15 ppm（P 雄：1.10 mg/kg 体重/日、P 雌：1.23 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.29 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：1.34 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、31）

表 43 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm(雄)、 1,000 ppm、 /500 ppm(雌)	・体重増加抑制（投与 1～4 日以降）^a ・肝絶対及び比重量増加 ・精巣及び精巣上体の比重量増加 ・精巣内総精子数増加	・角膜炎、血管新生及び角膜上皮過形成、前眼房炎症性細胞浸潤 ・肝及び腎絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・眼不透明[§]（一般状態観察） ・肝比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・眼不透明[§]（一般状態観察） ・角膜炎、血管新生及び上皮過形成
	150 ppm(雄)、 150 ppm/75 ppm(雌)以上	・腎比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加、腫大 ・角膜炎、血管新生、びらん及び上皮過形成	150 ppm 以下 毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・角膜炎、血管新生、びらん及び上皮過形成	・腎絶対及び比重量増加
	15 ppm(雄)、 15 ppm/7.5 ppm(雌)以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・膈開口遅延	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 ・赤脾髄細胞密度減少[§]
	150 ppm 以上	・脾絶対及び比重量減少 ・赤脾髄細胞密度減少[§]	・脾絶対及び比重量減少 ・赤脾髄細胞密度減少[§]	・赤脾髄細胞密度減少[§]	150 ppm 以下 毒性所見なし
	15 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：投与初期に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、摂餌忌避の可能性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしなかった。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、母動物で 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、体重増加抑制等、胎児では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（第 14 過剰肋骨及び 20 胸腰椎）が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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、32)

表 44 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重減少(妊娠 6～7 日)及び体重増加抑制(妊娠 6～20 日)§ ・ 摂餌量減少(妊娠 6～9 日及び 9～12 日)	・ 低体重 ・ 骨化遅延(胸骨)§
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 骨格変異(第 14 過剰肋骨及び 20 胸腰椎)の増加§
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口投与（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日⁶、溶媒：0.5% MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、母動物で 400 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨格変異（第 13 完全過剰肋骨及び 20 胸腰椎、骨盤帯片側尾側移動）等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 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、33）

表 45 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(妊娠 13～20 日)	・ 低体重 ・ 骨格変異の増加(第 13 完全過剰肋骨及び 20 胸腰椎、骨盤帯片側尾側移動)§ ・ 骨化遅延(骨端及び中手骨/指骨)§
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

⁶ 用量設定試験として実施された発生毒性試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群で排糞量、摂餌量及び体重減少を伴う流産の発生頻度の増加が認められたことから、本試験における最高用量を 400 mg/kg 体重/日と設定した。

1 1. 遺伝毒性試験

イブトリアゾピリド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 46 に示されているとおり、全て陰性であったことから、イブトリアゾピリドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照、2、34～38）

（概要及び考察：5.毒性 114～136 頁）

表 46 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 34)	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) Escherichia coli (WP2 uvrA 株)	①5～5,000 μg/プレート(+/- S9) (プレート法) ②20.5～5,000 μg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 35)	S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) E. coli (WP2 uvrA 株)	313～5,000 μg/プレート(+/- S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	マウス リンフォーマ TK 試験 (参照 36)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	50～1,000 μg/mL(+/-S9) (いずれも 3 時間処理)	陰性
	小核試験 (参照 37)	ヒトリンパ芽球細胞 (TK6)	①250～1,000 μg/mL (-S9) (4 時間処理、24 時間処 理) ②250～1,000 μg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 38)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回経口投 与、最終投与 24 時間後に採 取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

イプトリアゾピリド（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 47 に示されている。（参照 2、39、40）

表 47 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	SD ラット 一群雌 2 匹 (参照 39)	/		症状及び死亡例なし
				>2,000
吸入 ^a	Wistar Hannover ラット 一群雄 5 匹 (参照 40)	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、歩行異常、体重減少
		>0.974	/	死亡例なし

/ : 実施せず

^a : 4 時間ばく露（エアロゾル）

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性並びに皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2、41～43）

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1 日 1 回 6 時間、週 7 日）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対重量増加及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日群の雄 1 例に眼科学的検査において両側に血管新生を伴う表層角膜混濁、病理組織学的検査において左右眼球の角膜炎、左眼球に角膜上皮過形成が認められた。これらの変化は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①〔7.(1)〕において認められた眼の所見と類似していたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、44）

1 3. その他の試験

(1) 4-HPPDase 阻害作用 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドの 4-HPPDase 活性に対する影響を評価するため、ラット肝 S9 溶液にイブトリアゾピリドを 0.001~10,000 nmol/L の濃度で混合し、4-HPPDase の基質である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) を添加後、ホモゲンチジン酸濃度が測定された。陽性対照として、4-HPPDase 阻害剤である NTBC を用いた。NTBC は濃度依存的に 4-HPPDase を阻害し、IC₅₀ は 2.25 nmol/L であった。

イブトリアゾピリドは濃度依存的に 4-HPPDase 阻害活性を示し、IC₅₀ は 9.76 nmol/L であった。(参照 2、45)

(2) 肝細胞を用いたチロシン代謝に関する種差評価試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドによる 4-HPPDase 阻害下における、チロシン代謝酵素チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性の種差を検討するため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞の懸濁液にチロシン及びイブトリアゾピリド又は陽性対照の NTBC を処理し、0、2 及び 4 時間後の 4-HPPA 及び 4-ヒドロキシフェニル乳酸 (4-HPLA) 濃度が測定された。

イブトリアゾピリド処理時における 4 時間インキュベーション後の 4-HPPA+4-HPLA の生成量はヒト、マウス、ウサギ、ラット及びイヌの順で多く、それぞれ 62.7、38.1、14.4、12.8 及び 10.8 nmol/mg protein であった。したがって、イブトリアゾピリドによる 4-HPPDase 阻害下において、マウス及びヒトは他の動物種に比べて TAT 活性が高いと考えられた。(参照 2、46)

(3) 単回投与後の各動物における血漿中チロシン濃度

イブトリアゾピリドの毒性機序解明の目的で、ラット及びマウス (一群雄 5 匹)、ウサギ (一群雄 3 匹) 及びイヌ (一群雄 2 匹) を用いて、イブトリアゾピリドを 0、100 及び 1,000 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、投与 72 時間後までの血漿中のチロシン及びイブトリアゾピリド濃度が測定された (結果は表 48 参照)。

イブトリアゾピリド単回投与後の最大血漿中チロシン濃度は、1,000 mg/kg 体重投与群ではラットで 2,120 µmol/L、マウスで 648 µmol/L、ウサギで 1,090 µmol/L、イヌで 1,690 µmol/L、100 mg/kg 体重投与群ではラットで 1,090 µmol/L、マウスで 583 µmol/L、ウサギで 845 µmol/L、イヌで 1,180 µmol/L であった。投与 72 時間後では 1,000 mg/kg 体重投与群のマウス及びイヌの血漿中チロシン濃度は、投与前値レベルとなったが、ラットでは投与 72 時間後においても高値 (対照群の約 10 倍) であった。(参照 2、47)

表 48 各動物の血漿中チロシン濃度及びイプトリアゾピリド濃度

動物種	ラット		マウス		ウサギ		イヌ	
チロシン最高血漿中濃度及び 72 時間後濃度								
投与量 (mg/kg 体 重)	試料採取 時間 (h)	濃度 (μmol/L)	試料採取 時間 (h)	濃度 (μmol/L)	試料採取 時間 (h)	濃度 (μmol/L)	試料採取 時間 (h)	濃度 (μmol/L)
100	投与前	104	投与前	119	投与前	123	投与前	42.4
	24	1,090	8	583	8	845	24	1,180
	72	290	72	121	72	154	72	58.5
1,000	投与前	111	投与前	100	投与前	143	投与前	40.2
	24	2,120	8	648	24	1,090	24	1,690
	72	1,220	72	185	72	260	72	62.3
イブトリアゾピリド最高血漿中濃度及び消失時間又は 72 時間後濃度								
100	1	51.6	1	28.2	2	17	1	169
	24	<LOQ	8	<LOQ	24	<LOQ	24	<LOQ
1,000	1	548	1	662	2	187	1	278
	72	2.11	24	<LOQ	48	<LOQ	48	<LOQ

<LOQ : 定量限界未満

(4) 90 日間反復経口投与ラットにおける血漿中チロシン濃度

イプトリアゾピリドの毒性機序解明の目的で、混餌投与で実施されたラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①(原体:0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm) [7.(1)] 及び②(原体:0、5 及び 20 ppm) [7.(2)] の 2 試験において採取した血漿中のチロシン濃度が測定された(結果は表 49 参照)。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び②で飼料中濃度 5~20,000 ppm で投与された雌雄におけるチロシン濃度は、雄で 92.6~1,790.0 $\mu\text{mol/L}$ 、雌で 34.8~1,910.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。2,000 ppm 以上投与群の雄の血漿中チロシン濃度は、平衡に達したが、雌では 20,000 ppm 投与群まで高値であった。(参照 2、48)

表 49 ラットにおける血漿中チロシン濃度

投与群(ppm)	試料採取時期(週)	チロシン濃度($\mu\text{mol/L}$) ^a	
		雄	雌
0	14	65.3 $\pm$ 10.6	33.5 $\pm$ 4.5
5		92.6 $\pm$ 18.5	34.8 $\pm$ 7.3
20		156.0 $\pm$ 78.6	56.7 $\pm$ 15.6
200	12/13	1,370.0 $\pm$ 129.0	682.0 $\pm$ 133.0
2,000		1,790.0 $\pm$ 152.0	1,590.0 $\pm$ 148.0
10,000		1,780.0 $\pm$ 74.4	1,720.0 $\pm$ 123.0
20,000		1,750.0 $\pm$ 163.0	1,910.0 $\pm$ 160.0

^a: 平均値 $\pm$ 標準偏差 (0、5 及び 20 ppm は n=10、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm は n=4)

(5) 甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 阻害試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドの甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 活性に対する影響を評価するため、ラット甲状腺ミクロソームを用いて、L-チロシンを基質とし、イブトリアゾピリドを 0.0001~1,000 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.316~1,000 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒: DMSO) の濃度で処理し、モノヨウ化チロシン (MIT) を定量し、TPO によるヨウ素化の割合を算出した。陽性対照として 6-プロピル-2-チオウラシル (PTU) が用いられた。

PTU は濃度依存的に TPO によるヨウ素化を阻害した (IC_{50} は 1.18~1.25 $\mu\text{mol/L}$) が、イブトリアゾピリドは、全ての濃度において、ヨウ素化を阻害しなかった。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で TPO 活性を阻害しないと考えられた。(参照 2、49)

(6) 脱ヨウ素酵素 I (DIO1) 活性阻害試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドの脱ヨウ素酵素 I (DIO1) 活性に対する影響を評価するため、ラット肝ミクロソームを用いて、逆位トリヨードチロニン (rT_3) を基質とし、イブトリアゾピリドを 0.001~316 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒: DMSO) の濃度で処理し、遊離したヨウ化物量を測定して、ヨウ化物遊離活性 (IRA) を算出した。陽性対照として PTU 及びオーロチオグルコース水和物 (ATG) が用いられた。

PTU 及び ATG は、IRA を低下させて脱ヨウ素化阻害を示したが、イブトリアゾピリドを処理された全ての濃度において、IRA は低下しなかった。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で DIO1 活性を阻害しないと考えられた。(参照 2、50)

(7) 輸送タンパク質トランスサイレチン (TTR) 結合試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドの輸送タンパク質トランスサイレチン (TTR) 結合性を評価するため、イブトリアゾピリドを 0.0097~970 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒: DMSO) の濃度で、ヒト血漿由来 TTR 及び甲状腺ホルモンチロキシン (T_4) を混合した。反応液から遊離 T_4 を除去した後、甲状腺受容体 β (TR β) CALUX®細胞株 (1×10^4 cells/100 μL /well) にばく露させ、 T_4 活性を発光レポーター遺伝子により測定し、TTR に対する T_4 結合の競合的阻害を評価した。陽性対照として 3,3',5,5'-テトラブロモビスフェノール A (TBBPA) が用いられた。

TBBPA は TTR への T_4 の結合を競合的に阻害して、TTR に結合した T_4 由来の発光を低下させたが、イブトリアゾピリドを処理された全ての濃度において、発光の低下はみられず陰性と判断された。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で TTR 結合能はないと考えられた。(参照 2、51)

(8) 甲状腺受容体 β (TR β) 転写活性化試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドの甲状腺受容体 β (TR β) に対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、TR β -CALUX®細胞株を用いた受容体転写活性化試験が実施された。

イブトリアゾピリドを、アゴニスト及びアンタゴニスト評価ともに 0.00001～100 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒 : DMSO) の濃度で処理し、溶媒対照との相対発光強度が算出された。陽性対照として、アゴニスト評価には L-チロキシシン (T₄)、アンタゴニスト評価にはデオキシニバレノールが用いられた。

イブトリアゾピリドを処理された全ての濃度において、アゴニスト評価では 10%以下であり、アンタゴニスト評価では 80%以上であったことから陰性と判断された。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で TR β に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられた。(参照 2、52)

(9) ナトリウム/ヨウ化物共輸送体 (NIS) 阻害試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドのナトリウム/ヨウ化物共輸送体 (NIS) の阻害作用に対する影響を評価するため、ラット NIS を発現するヒト胎児腎細胞 (HEK293) を用いて *in vitro* 試験が実施された。

HEK293 をヨウ化ナトリウムを含む培地で培養し、イブトリアゾピリドを 1.10～800 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒 : DMSO) の濃度で処理し、細胞中のヨード濃度を測定し、取り込みの相対阻害率を算出した。陽性対照として過塩素酸カリウムが用いられた。

過塩素酸カリウムは 100 $\mu\text{mol/L}$ で 100%のヨウ化ナトリウム取り込み阻害を示し、IC₅₀は 4.06 $\mu\text{mol/L}$ であった。イブトリアゾピリドによるヨウ化ナトリウムの取り込みの相対阻害率は、全ての濃度において 20%以下であった。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で NIS 阻害作用はないと考えられた。(参照 2、53)

(10) エストロゲン受容体転写活性化試験 (*in vitro*)

イブトリアゾピリドのエストロゲン受容体 (ER) に対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、hER α -HeLa-9903 細胞株を用いた受容体転写活性化試験が実施された。

イブトリアゾピリドを、アゴニスト評価では 100 pmol/L～100 $\mu\text{mol/L}$ 、アンタゴニスト評価では 1 nmol/L～100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で処理し、相対転写活性が算出された。陽性対照として、アゴニスト評価には 17 β -エストラジオール、17 α -エストラジオール及び 17 α -メチルテストステロンが、アンタゴニスト評価にはタモキシフェン及びヒドロキシタモキシフェンが用いられた。

陽性対照との相対発光強度はアゴニスト評価では 10%以下であり、アンタゴニスト評価では log IC₃₀ が算出されなかったことから陰性と判断された。したがっ

て、イブトリアゾピリドは本試験条件下で ER に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられた。（参照 2、54）

（1 1）アンドロゲン受容体転写活性化試験（*in vitro*）

イブトリアゾピリドのアンドロゲン受容体 (AR) へのアゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、AR-EcoScreen™細胞株を用いた受容体転写活性化試験が実施された。

イブトリアゾピリドを、アゴニスト評価では 100 pmol/L～100 μmol/L、アンタゴニスト評価では 1 nmol/L～100 μmol/L の濃度で処理し、相対転写活性が算出された。陽性対照として、アゴニスト評価には 5α-ジヒドロテストステロン (DHT) 及びメスタノロンが、アンタゴニスト評価にはヒドロキシフルタミド及びビスフェノール A が用いられた。

陽性対照との相対発光強度はアゴニスト評価では 10%以下であり、アンタゴニスト評価では log IC₃₀ が算出されなかったことから陰性と判断された。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下で AR に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられた。（参照 2、55）

（1 2）ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験（*in vitro*）

イブトリアゾピリドのステロイドホルモン (17β-エストラジオール及びテストステロン) 産生に対する影響を評価するため、ヒト副腎皮質由来 H295R 細胞を用いて *in vitro* 試験が実施された。

イブトリアゾピリドを 0.0001～100 μmol/L (溶媒: DMSO) の濃度で処理し、17β-エストラジオール及びテストステロン濃度は、溶媒対照の平均値に対する相対比として算出された。陽性対照 (誘導作用) としてフォルスコリンが、陰性対照 (阻害作用) としてプロクロラズが用いられた。

イブトリアゾピリドは、全ての濃度において、17β-エストラジオール及びテストステロン産生のホルモン濃度相対比の増減は認められず、誘導及び阻害作用はいずれも陰性と判断された。したがって、イブトリアゾピリドは本試験条件下でステロイドホルモン産生に影響しないと考えられた。（参照 2、56）

（1 3）アロマターゼ活性阻害試験（*in vitro*）

イブトリアゾピリドのアロマターゼ活性阻害作用に対する影響を評価するため、ヒト組み換えミクロソームを用いて *in vitro* 試験が実施された。

アンドロステンジオンを基質とし、イブトリアゾピリドを 0.0001～1,000 μmol/L (溶媒: DMSO) の濃度で処理された。陽性対照として、4-ヒドロキシアンドロステンジオンが用いられた。

イブトリアゾピリドのアロマターゼ活性の対照群比率の平均値は 103%であり、評価基準である 75%を超えたことから陰性と判断された。したがって、イブトリ

アゾピリドは本試験条件下でアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられた。
(参照 2、57)

<4-HPPDase 阻害による毒性発現機序及びヒト外挿性の考察>

イプトリアゾピリドは、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) を阻害し除草活性を発揮する除草剤である。4-HPPDase は哺乳類にも存在しており、チロシンの代謝に関与している。チロシンはチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) によって分解され、基質である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) が生成される。4-HPPA はその後、4-HPPDase やその他の分解経路の酵素によって更に分解される。TAT はチロシン分解における律速酵素であり、その活性は種によって異なる。イプトリアゾピリドによる 4-HPPDase 阻害下における TAT 活性の種差について、各種動物及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験 [13. (2)] において確認された。TAT 活性はヒトとマウスで高く、ラット、ウサギ及びイヌでは低かった。また、イプトリアゾピリドの単回経口投与により、4 種の動物、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中チロシン濃度は、投与前と比較してそれぞれ 6.5、19.1、7.6 及び 42.0 倍となった [13. (3)]。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び② [7. (1) 及び (2)] のサンプルでも、雌雄ともに対照群と比較してチロシン濃度が高値であった [13. (4)]。

4-HPPDase 活性が完全又はほぼ完全に阻害されると、4-HPPA が体内に蓄積し、結果として全身性のチロシン濃度が上昇する (チロシン血症)。4-HPPDase 阻害剤を投与された実験動物 (ラット及びウサギ) では、主に眼や骨格の発生に影響が認められている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①において、低用量から眼に角膜炎、びらん、上皮過形成及び血管新生が認められ、無毒性量は 1.39 mg/kg 体重/日であった [7. (2)]。同試験の血漿中チロシン濃度を測定したところ、最小毒性量でのチロシン濃度は 1370.0 $\mu\text{mol/L}$ (対照群では 65.3 $\mu\text{mol/L}$) であった [13. (4)]。より長期にばく露されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (1)] でも、4-HPPDase 阻害作用によるものと考えられる角膜炎及び血管新生が認められ、これらの角膜所見の無毒性量は 0.99 mg/kg 体重/日であった。本所見は、イヌでは観察されず、マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [8. (2)] では眼科学的検査で色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎等が観察されたが、関連する病理組織学的所見はなかった。

ラットを用いた発生毒性試験 [10. (2)] において、胎児における骨格変異の発生頻度の増加及び骨化遅延が認められたことから、胎児の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた発生毒性試験 [10. (3)] において、胎児における骨格変異の発生頻度の増加及び骨化遅延が認められたことから、胎児の無毒性量は 100 mg/kg 体重/日であった。ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で

認められた胎児骨格への影響は、他の 4-HPPDase 阻害剤でも報告されており、高チロシン血症と骨格への影響との間に相関性が示唆されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (1)] の 25 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌において甲状腺腫瘍の発生頻度が有意に増加した。ラットに認められた甲状腺腫瘍の発生機序について、甲状腺の機能試験 (甲状腺ペルオキシダーゼ阻害 [13. (5)]、脱ヨウ素酵素活性阻害 [13. (6)]、トランスサイレチン結合 [13. (7)]、甲状腺受容体 β 転写活性化 [13. (8)]、ナトリウム/ヨウ化物共輸送体阻害 [13. (9)]) 及び内分泌かく乱試験 (エストロゲン受容体転写活性化 [13. (10)]、アンドロゲン受容体転写活性化 [13. (11)]、ステロイドホルモン産生 [13. (12)]、アロマターゼ活性阻害 [13. (13)]) を実施した結果、イブトリアゾピリドはこれらの経路へ影響を及ぼす可能性がないことが示された。

チロシンは甲状腺ホルモンの前駆体であり、ラットにおける甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成及び腫瘍の発生は 4-HPPDase 阻害に起因した全身性チロシン濃度の上昇に関連した変化である可能性がある。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び②での血漿中チロシン濃度を測定したところ、甲状腺所見の発生頻度とチロシン濃度は相関していた [7. (1) 及び (2)] 及び [13. (4)]。

4-HPPDase 阻害剤によるチロシン血症の程度は、TAT 経路を介したチロシンの代謝能力の種差に起因し、チロシン代謝の種差は、4-HPPDase 阻害剤で共通して観察される毒性所見の発現及び種の感受性の違いとして反映され则认为られた。したがって、食品安全委員会農薬第二専門調査会では、ラットが本剤に対して感受性が高く、マウスではヒトと同様に TAT 活性が高いことは理解できるものの、マウスのみでヒト健康影響評価を行うことは適切ではないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果を基に評価を行うこととした。(参照 2、58)

(14) 公表文献における研究結果

イブトリアゾピリドについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-STAGE] を用いて、2024 年 6 月 18 日までの全期間を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野 (動物を用いた研究、疫学研究等) に該当するとして収集された公表文献はなかった⁷。(参照 63)

⁷ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン (令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会 農薬分科会決定)」に基づく。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験（経口投与、代謝物 F 及び I）

代謝物 F 及び I のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 50 に示されている。（参照 2、59、60）

表 50 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物 F 及び I）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 F	Wistar Hannover ラット ^a 雌 3 匹 (参照 59)	／	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 I	Wistar Hannover ラット ^a 雌 3 匹 (参照 60)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：実施せず

^a：毒性等級法による評価。溶媒として、0.5%MC 水溶液が用いられた。

2. 遺伝毒性試験（代謝物 F 及び I）

代謝物 F 及び I（動物、植物、土壌、加水分解及び水中光分解由来）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 51 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 2、61、62）

表 51 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 F 及び I）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 F (参照 61)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、 TA100、TA1535、TA1537 株)	313～5,000 µg/プ レート(+/-S9)	陰性
代謝物 I (参照 62)			<i>E. coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)		陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イプトリアゾピリド」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したイプトリアゾピリドを用いた植物代謝試験の結果、未変化のイプトリアゾピリドが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として I が認められた。

イプトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イプトリアゾピリドの最大残留値は稲わらで認められた 1.60 mg/kg であり、可食部では玄米で認められた 0.03 mg/kg であった。代謝物 I の最大残留値はもみ米で認められた 0.48 mg/kg であり、可食部では玄米で認められた 0.39 mg/kg であった。

^{14}C で標識したイプトリアゾピリドを用いた家畜代謝試験の結果、未変化のイプトリアゾピリドが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として I が認められた。

イプトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値はイプトリアゾピリドで 0.901 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 I で 0.138 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) であった。イプトリアゾピリド及び代謝物 I を分析対象化合物としたニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値はイプトリアゾピリドで 1.11 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 I で 0.0541 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) であった。

^{14}C で標識したイプトリアゾピリドのラットを用いた動物体内動態試験の結果、イプトリアゾピリド経口投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で 53.3%~60.2%、高用量投与群で 61.8%~72.4%と算出された。投与放射能は主に尿及び糞中に排泄された。胆汁中排泄率は、投与後 48 時間で、低用量投与群で 11.0%TAR~15.3%TAR、高用量投与群で 2.37%TAR~4.65%TAR であり、尿及び糞中の排泄率は、低用量投与群において同程度に認められたが、高用量投与群においては、尿中の排泄率の方が高く認められた。尿、糞及び胆汁中並びに臓器及び血漿中いずれにおいても未変化のイプトリアゾピリドが主に検出され、主要代謝物として C が認められ、そのほかに代謝物 D、E、F、H 及び I が認められた。

各種毒性試験結果から、イプトリアゾピリド投与による影響は、主に体重（増加抑制：ラット及びマウス）、眼（角膜炎、角膜びらん等：ラット）、甲状腺（ろ胞細胞腺腫等：ラット）、腎臓（慢性進行性腎症等：ラット及びマウス）及び胆のう（結石：マウス）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、I が認められた。代謝物 I はラットでも認められた。以上のことから、農産物及び畜産物

中のばく露評価対象物質をイプトリアゾピリド（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 51 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 52 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験で無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施されたラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②及びより低用量かつ長期で実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は得られていると考えられた。

以上より、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.193 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した値は 0.0019 mg/kg 体重/日となった。

一方、マウスを用いた 78 週間発がん性試験で無毒性量が設定できず、最小毒性量は 23.8 mg/kg 体重/日であった。仮に、この最小毒性量を根拠として、安全係数 1,000（種差 10、個体差 10、無毒性量を設定できなかった場合の不確実係数の最大値 10）で除した場合の値は 0.0238 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を根拠として安全係数 100 で除した値より大きくなったため、許容一日摂取量（ADI）を 0.0019 mg/kg 体重/日と設定しても、安全性は十分担保されるものと考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬第二専門調査会は、0.0019 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、イプトリアゾピリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における骨格変異（第 14 過剰肋骨及び 20 胸腰椎）の増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。

一般の集団に対しては、イプトリアゾピリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①の無毒性量 755 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であることから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.0019 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.193 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD 設定の必要なし
※一般の集団

ARfD 0.1 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 妊娠 6～19 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

表 51 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、200、2,000、 10,000、20,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：14.4 雌：17.8	雌雄：角膜炎等
		雄：0、14.4、147、 755、1,510 雌：0、17.8、174、 839、1,890			
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、5、20 ppm	雄：1.39 雌：1.63	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、0.34、1.39 雌：0、0.44、1.63			
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の 総合評価		雄：1.39 雌：1.63		
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、25、150、1,000 ppm	雄：0.193 雌：7.93	雄：0.99 雌：55.2	雄：慢性進行性腎症 雌：角膜炎等 (雌雄で甲状腺ろ胞細胞 腺腫及び癌の合計の発 生頻度増加)
		慢性毒性試験群： 雄：0、0.228、1.16、 7.19、48.7 雌：0、0.313、1.47、 9.39、61.9 発がん性試験群： 雄：0、0.193、0.99、 6.15、41.7 雌：0、0.273、1.34、 7.93、55.2			
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、20、200、2,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：1.4 雌：1.5	雌雄：表層角膜混濁 (亜急性神経毒性は認め られない)
		雄：0、1.4、13.7、142 雌：0、1.5、15.2、159			
	2 世代 繁殖試験	0、3、15、150、1,000 ppm	親動物 P 雄：1.10 P 雌：1.23 F ₁ 雄：1.29 F ₁ 雌：1.34 児動物 P 雄：1.10 P 雌：1.23 F ₁ 雄：1.29 F ₁ 雌：1.34	親動物 P 雄：11.1 P 雌：12.5 F ₁ 雄：13.0 F ₁ 雌：13.7 児動物 P 雄：11.1 P 雌：12.5 F ₁ 雄：13.0 F ₁ 雌：13.7	親動物： 雌雄：角膜炎、腎絶対及 び比重量増加 児動物： 雌雄：赤脾髄細胞密度 減少等 (繁殖能に対する影響は 認められない)
		P 雄：0、0.221、1.10、 11.1、74.7 P 雌：0、0.238、1.23、 12.5、81.6 F ₁ 雄：0、0.266、1.29、 13.0、85.9 F ₁ 雌：0、0.279、1.34、 13.7、92.7			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性 試験	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：10	母動物：1,000 胎児：100	母動物：体重減少、体重 増加抑制等 胎児：骨格変異(第 14 過 剰肋骨及び 20 胸腰椎) の増加 (催奇形性は認められな い)
マウス	78 週間 発がん性 試験	0、200、600、2,000、 6,000 ppm 雄：0、23.8、74.3、237、 735 雌：0、25.2、78.2、265、 816	雄：－ 雌：－	雄：23.8 雌：25.2	雌雄：胆のう結石 (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、100、400	母動物：100 胎児：100	母動物：400 胎児：400	母動物：摂餌量減少 胎児：低体重、骨格変異 (第 13 完全過剰肋骨及 び 20 胸腰椎、骨盤帯片 側尾側移動)の増加等 (催奇形性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2、20、200、1,000	雄：1,000 雌：1,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：0.193 SF：100 ADI：0.0019		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 52-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(一般の集団)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	90 日間亜急性 毒性試験①	雄：0、14.4、147、 755、1,511 雌：0、17.8、174、 839、1,891	雄：755 雌：839 雌雄：体重増加抑制
ARfD			設定の必要なし [カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上]

ARfD：急性参照用量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 52-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、10、100、1,000	胎児：10 胎児：骨格変異(第 14 過剰肋骨及び 20 胸腰椎)の増加
ウサギ	発生毒性試験	0、25、100、400	胎児：100 胎児：骨格変異(第 13 完全過剰肋骨及 び 20 胸腰椎、骨盤帯片側尾側移動)の 増加、骨化遅延等
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物略称>

記号	化 学 名
B	N-(2-アセチルヒドラジン-1-カルボニル)-3- ((イソプロピルスルホニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]-トリア ゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキサミド
C	3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)スルホニル)メチル)-N- (5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)- [1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキサミド
D	3-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5- (トリフルオロメチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8- カルボキサミド
E	3-((イソプロピルスルホニル)メチル)-N-(5-メチル-1,3,4- オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]- トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキサミド
F	3-((イソプロピルスルホニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]- トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボン酸
G	3-((イソプロピルスルホニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]- トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキサミド
H	3-(((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)スルホニル)メチル)-5- (トリフルオロメチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8- カルボン酸
I	5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry ：植物成長の段階を表す
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
4-HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数

略称	名称
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフ
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					イプトリアゾ ピリド	代謝物 I	合計
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} × 2	2	29	0.02	0.22	0.24
				45	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度			2	29	0.17	0.22	0.39
				45	0.01	<0.05	0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	29	0.34	0.05	0.39
				45	0.04	<0.05	0.09
				60	0.01	<0.05	0.06
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} × 2	2	29	0.02	0.17	0.19
				45	<0.01	<0.05	<0.06
				59	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度			2	29	0.12	0.22	0.34
				45	0.03	<0.05	0.08
				59	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	29	0.16	<0.05	0.21
				45	0.03	<0.05	0.08
				59	0.01	<0.05	0.06
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} × 2	2	28	0.02	0.09	0.11
				45	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度			2	28	0.09	0.13	0.22
				45	0.01	<0.05	0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	28	0.13	<0.05	0.18
				45	0.03	<0.05	0.08
				60	0.01	<0.05	0.06

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					イプトリアゾ ピリド	代謝物 I	合計
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} ×2	2	30	<0.01	0.13	0.14
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度				44	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	30	0.02	0.13	0.15
				44	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	30	0.01	<0.05	0.06
				44	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} ×2	2	30	0.03	0.39	0.42
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度				45	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度			2	30	0.21	0.48	0.69
				45	<0.01	<0.05	<0.06
				60	<0.01	<0.05	<0.06
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度			2	30	1.60	0.26	1.86
				45	0.17	<0.05	0.22
				60	0.04	<0.05	0.09
水稲 [露地] (玄米) 2021 年度	1	150 ^{SC} ×2	2	30	0.01	0.09	0.10
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度	46			<0.01	<0.05	<0.06	
	60			<0.01	<0.05	<0.06	
水稲 [露地] (もみ米) 2021 年度	2		30	0.08	0.13	0.21	
			46	<0.01	<0.05	<0.06	
			60	<0.01	<0.05	<0.06	
水稲 [露地] (稲わら) 2021 年度	2		30	0.09	<0.05	0.14	
			46	0.02	<0.05	0.07	
			60	<0.01	<0.05	<0.06	

注) SC : フロアブル剤

- ・代謝物の値は、イプトリアゾピリド換算値
- ・測定データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・水稲において 45 日未満の PHI は、申請された使用方法から逸脱している。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

①ウシ

乳汁中の残留値 (μg/g)

試料	投与量 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	残留値			
			イブトリアゾピリド		代謝物 I	
			最大値	平均値	最大値	平均値
生乳	0.2	0、2、5、8、 11、14、17、 20、23、26、 28	ND	ND	<LOQ	<LOQ
	0.6		ND	ND	<LOQ	<LOQ
	2.0		ND	ND	<LOQ	<LOQ
	6.0		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
無脂肪乳	0.2	14、28	ND	ND	ND	ND
	0.6		ND	ND	ND	ND
	2.0		ND	ND	ND	ND
	6.0		<LOQ	<LOQ	ND	ND
クリーム	0.2	14、28	ND	ND	ND	ND
	0.6		ND	ND	ND	ND
	2.0		ND	ND	ND	ND
	6.0		<LOQ	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.002 μg/g) 未満、<LOQ : 定量限界 (0.01 μg/g) 未満

^a : 投与開始からの日数

臓器及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 飼料)	残留値				
		イブトリアゾピリド		代謝物 I ^a		含量値
		最大値	平均値	最大値	平均値	
筋肉	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
	0.6	ND	ND	ND	ND	ND
	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
	6.0	ND	ND	ND	ND	ND
皮下脂肪	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
	0.6	ND	ND	ND	ND	ND
	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
	6.0	ND	ND	ND	ND	ND
腸間膜脂肪	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
	0.6	ND	ND	ND	ND	ND
	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
	6.0	ND	ND	ND	ND	ND
腎周囲脂肪	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
	0.6	ND	ND	ND	ND	ND
	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
	6.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	0.2	0.108	0.0971	ND	ND	0.0971
	0.6	0.308	0.208	<LOQ	<LOQ	0.208
	2.0	0.550	0.521	0.0475	0.0175	0.537
	6.0	0.901	0.804	0.138	0.109	0.914
腎臓	0.2	0.108	0.0913	ND	ND	0.0913
	0.6	0.154	0.150	ND	ND	0.150
	2.0	0.236	0.221	ND	ND	0.221
	6.0	0.276	0.254	ND	ND	0.245

ND : 検出限界 (0.002 µg/g) 未満、<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

^a : I の分析値は未変化のイブトリアゾピリドへの換算係数を用いて算出された。
(換算係数、代謝物 I : 4.36)

②ニワトリ

卵中の残留値 (μg/g)

試料	投与量 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	残留値			
			イプトリアゾピリド		代謝物 I	
			最大値	平均値	最大値	平均値
卵	0.15	0、2、5、8、 11、17、20、 23、28	ND	ND	<LOQ	<LOQ
	0.45		ND	ND	<LOQ	<LOQ
	1.5		ND	ND	<LOQ	<LOQ
	4.5		ND	ND	<LOQ	<LOQ
卵黄	0.15	14、26	ND	ND	ND	ND
	0.45		ND	ND	ND	ND
	1.5		ND	ND	ND	ND
	4.5		ND	ND	ND	ND
卵白	0.15	14、26	ND	ND	ND	ND
	0.45		ND	ND	ND	ND
	1.5		ND	ND	ND	ND
	4.5		ND	ND	<LOQ	<LOQ

ND：検出限界（0.002 μg/g）未満、<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

^a：投与開始からの日数

臓器及び組織中の残留値 (μg/g)

試料	投与量	残留値				含量値
		イブトリアゾピリド		代謝物 I ^a		
		最大値	平均値	最大値	平均値	
筋肉	0.15 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	0.45 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	1.5 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	4.5 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚 (脂肪を含む)	0.15 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	0.45 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	1.5 mg/kg 飼料	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ

	4.5 mg/kg 飼料	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ
腹部脂肪	0.15 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	0.45 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	1.5 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
	4.5 mg/kg 飼料	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	0.15 mg/kg 飼料	0.415	0.354	ND	ND	0.354
	0.45 mg/kg 飼料	0.648	0.560	<LOQ	<LOQ	0.560
	1.5 mg/kg 飼料	0.657	0.589	<LOQ	<LOQ	0.589
	4.5 mg/kg 飼料	1.11	0.960	0.0541	0.0478	1.01

ND : 検出限界 (0.002 µg/g) 未満、<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

^a : I の分析値は未変化のイブトリアゾピリドへの換算係数を用いて算出された。
(換算係数、代謝物 I : 4.36)

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 7 年 12 月 10 日付け消食基第 689 号）
- 2 イプトリアゾピリド 試験成績の概要及び考察：日産株式会社、一部公表
- 3 NC-656: Route and Rate of Degradation in Flooded Aerobic Soil (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2023、未公表
- 4 NC-656: Rate of Degradation in Three Flooded Aerobic (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2023、未公表
- 5 NC-656: Route of Degradation in Aerobic Soil (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 6 NC-656: Adsorption/Desorption in Six Soils (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 7 代謝物 F: Adsorption/Desorption in Six Soils (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 8 代謝物 I: Adsorption/Desorption in Six Soils (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 9 NC-656: Hydrolysis (GLP 対応) : 日産化学株式会社、2022、未公表
- 10 NC-656: Photodegradation in Water and Determination of Quantum Yield (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 11 NC-656: Photodegradation in Natural Water (GLP 対応) : 日産化学（株）生物科学研究所、2022、未公表
- 12 NC-656 の土壌残留試験、日産化学（株）生物科学研究所、2023、未公表
- 13 NC-656: Metabolism in Rice (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (米国)、2023、未公表
- 14 NC-656 の水稻への作物残留試験 (GLP 対応) : (公財) 日本植物調節剤研究協会、2024、未公表
- 15 NC-656: Metabolism in the Lactating Goat (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2023、未公表
- 16 NC-656: Metabolism in Laying Hens (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 17 NC-656: Residue Transfer Study in Dairy Cows (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 18 NC-656: Residue Transfer Study in Laying Hens (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 19 NC-656: Metabolism in Rats After Single Oral Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 20 NC-656: Metabolism in Rats After Repeated Oral Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 21 NC-656: Acute Oral Toxicity Study in the Female Rat (Fixed Dose Procedure)

- (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 22 NC-656: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2024、未公表
- 23 NC-656: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) ①: Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 24 NC-656: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) ②: Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022、未公表
- 25 NC-656: Preliminary Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応): Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 26 NC-656: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 27 NC-656: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 28 NC-656: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks (GLP 対応): Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 29 NC-656: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Han Wistar Rats Followed by a 14 Day Observation Period (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2023、未公表
- 30 NC-656: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2023、未公表
- 31 NC-656: Two Generation Reproductive Performance Study to the Han Wistar Rat by Dietary Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 32 NC-656: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat by Oral Gavage Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 33 NC-656: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Oral Gavage Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2024、未公表
- 34 NC-656: Bacterial Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021、未公表

- 35 NC-656: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2024、未公表
- 36 NC-656: *In Vitro* L5178Y Gene Mutation Assay at the *tk* locus (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国) 、2022、未公表
- 37 NC-656: *In Vitro* Micronucleus Test in TK6 Cells (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2024、未公表
- 38 NC-656: Rat Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国) 、2022、未公表
- 39 NC-656: Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2024、未公表
- 40 NC-656: Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Han Wistar Rats (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国) 、2022、未公表
- 41 NC-656: Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター函南研究所、2024、未公表
- 42 NC-656: Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター函南研究所、2024、未公表
- 43 NC-656: A Skin Sensitization Study in Mice by Local Lymph Node Assay (BrdU-ELISA Method) (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2024、未公表
- 44 Toxicity Study by Dermal Administration to Sprague Dawley Rats for 21 Days (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国) 、2024、未公表
- 45 Effects of NC-656 on HPPD activity : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2024、未公表
- 46 Evaluation of species difference for tyrosine metabolism using hepatocytes : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2024、未公表
- 47 Tyrosine and NC-656 concentrations in plasma after administration of NC-656 : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2024、未公表
- 48 Tyrosine Concentration in Rat Plasma Obtained from Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2024、未公表
- 49 NC-656: *In Vitro* Inhibition of Thyroid Peroxidase (TPO)-Catalyzed Iodination using Rat Thyroid Microsomes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ) 、2022、未公表
- 50 *In Vitro* Determination of Deiodinase I Inhibition of NC-656 using Rat Liver Microsomes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ) 、2024、未公表
- 51 *In Vitro* Determination of Transthyretin (TTR) Binding of NC-656 Using the

- TTR-TR β -CALUX® Assay (GLP 対応): Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 52 Evaluation of the Thyroid Receptor β Agonist and Antagonist Activity of NC-656 using the TR β -CALUX® Transactivation Assay (GLP 対応): Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 53 *In vitro* Interaction Studies of NC-656 with rat Nis (Slc5a5) Sodium Iodide Symporter : SOLVO Biotechnology a Charles River Company (ハンガリー)、2024、未公表
- 54 Evaluation of the Estrogen Receptor Agonist and Antagonist Activity of NC-656 using the Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transactivation Assay (hER α -HeLa-9903 Cell Line) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 55 Evaluation of the Androgen Receptor Agonist and Antagonist Activity of NC-656 using the Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay (AR-EcoScreen™) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 56 Screening NC-656 for Modulation of Steroidogenesis using the Human H295R Adreno-carcinoma Cell Line : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 57 NC-656: *In Vitro* Aromatase Inhibition using Human Recombinant Microsomes : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2024、未公表
- 58 Ipriazopyrid (NC-656) Mode of Action and Human Relevance Assessment of HPPD Inhibition Across Species : ERM (英国)、2024、未公表
- 59 代謝物 I: Acute Oral Toxicity Study in Rats : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2024、未公表
- 60 代謝物 F: Acute Oral Toxicity Study in Rats : 株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2024、未公表
- 61 代謝物 I: A bacterial reverse mutation test : 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2024、未公表
- 62 代謝物 F: A bacterial reverse mutation test : 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2024、未公表
- 63 公表文献に関する報告書 (2025 年) : 日産化学株式会社