

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

ピペロニルブトキシド

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下農薬等という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ピペロニルブトキシドについて、国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下 JMPR という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書翻訳	7
3.1 Jmpr(1965年)	9
3.2 Jmpr(1966年)	19
3.3 Jmpr(1972年)	35
3.4 Jmpr(1992年)	49
3.5 Jmpr(1995年)	63

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

ピペロニルブトキシド

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下農薬等という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちピペロニルブトキシドの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ピオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

ピペロニルブトキシドに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JMPR	1965	037. Piperonyl Butoxide (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)
JMPR	1966	070. Piperonyl butoxide (FAO/PL:CP/15)
JMPR	1972	249. Piperonyl butoxide (WHO Pesticide Residues Series 2)
JMPR	1992	849. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1992 evaluations Part II Toxicology)
JMPR	1995	903. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

ピペロニルブトキシド 評価書と訳と情報整理

JMPR 1965

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v065pr37.htm>
037. Piperonyl Butoxide (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理 JMPR (1965) 目次

ピペロニルブトキシド(原文 p.1)	13
生物学的データ(原文 p.2)	14
生化学的側面(原文 p.2)	14
急性毒性(原文 p.2)	15
短期試験(原文 p.2)	15
長期試験(原文 p.3)	16
報告された試験研究と評価についてのコメント(原文 p.3)	16
ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要(評価書:JMPR 1965)	18
略称	18

原文 目次

原文ページ

ピペロニルブトキシド	1
生化学的データ	2
生化学的側面	2
急性毒性	2
短期試験	2
長期試験	3
報告された試験研究及び評価に関するコメント	4
参考文献	4
Piperonyl Butoxide	1
Biological Data	2
Biological Aspects	2
Acute Toxicity	2
Short-term Studies	2
Long-term Studies	3
Comments on the experimental work reported and evaluation	4
References	4

国連食糧農業機関 (FAO) 会議 報告No PL/1965/10/1
世界保健機構(WHO)/食品添加物/27.65

食物中の残留農薬の毒性評価

この文書の内容は、1965年3月15～22日に、ローマにおいて行われた、農業における農薬に関するFAO委員会と、残留農薬に関するWHO専門家会議との合同会議での審議結果である¹。

国際連合世界保健機関の食糧農業機関 1965年

¹ 農業における農薬に関するFAO委員会と、残留農薬に関するWHO専門家会議との第2回合同会議の報告、FAO会議報告No. PL/1965/10; WHO/食品添加物/26.65

ピペロニルブトキシド(原文 p.1)

化学名

3,4-methylenedioxy-6-propylbenzyl n-butyl diethyleneglycol ether

*原文は x になっています

同義語

α -[2-(2-n-butoxyethoxy)ethoxy]-4,5-methylenedioxy-2-propyltoluene *原文は eが抜けています

又は

6-(propylpiperonyl)-butyl carbithylether

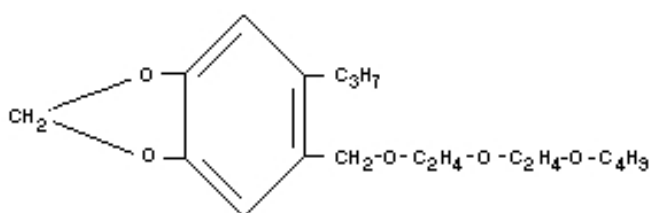
又は

(3,4-methylenedioxy-6-propylbenzyl)(butyl diethyleneglycol ether) ether

実験式

$C_{19}H_{30}O_5$ (分子量 338)

構造式



関連した物性化学的性状

ピペロニルブトキシドは、ピペリン酸の誘導體である。その相乗活性作用は、分子構造中のメチレンジオキシ基の存在によるもの、と考えられている。ピペロニルブトキシドは、サフロール とジエチレングリコールジエチレングリコールとブチルエーテルとから合成される。

ピペロニルブトキシドは極めて安定で、加水分解に抵抗し、光暴露による酸化にも抵抗性である。1 Nまでの強塩基及び弱酸に対して抵抗性は保たれるが、強酸により分解される。物理化学的性状についての、より完全な説明については、Negherbon(1959年)を参照のこと。

使用

ピペロニルブトキシドは、単独では平凡な殺虫力しか持たない化合物である。ノックダウン毒性を増大させる有効な相乗剤として作用し、ピレトリン及びアレスリンの効果を持続させる。相乗作用は非常に顕著であるので、ピレトリン単独で得られる殺虫効果よりも、はるかに大きい効果が得られる(Wachs, 1947年; McAlister et al., 1947年)。ただし、ピペロニルブトキシドは、DDTやニコチンとの相乗効果はない。また、ピペロニルブトキシドは、有機リン殺虫剤の、昆虫に対する毒性を増強させるといった、いくつかの示唆がある(Robbins et al., 1959)。ロテノン、リアノジン、ベンゼンヘキサクロライドのそれぞれは、ピペロニルブトキシドによって活性化されるが、その程度はピレトリンの活性化には及ばない(Negherbon, 1959年)。

残留物

食物にピペロニルブトキシドを使用した結果、残留物が残るが、本件に関する情報は不足している。

残留物を分析した際の知見で、天然物から抽出された異物は、高濃度のリン酸と加熱すると暗褐色～黒色になった。こうした着色は、比色分析の最終操作での残留測定に影響を与えた。各食物は、干渉物質を除去するといった点では、各々異なった問題を提起している。農芸化学者公的協会によって、4つの方法が公表された。小麦、インゲンマメ、アラスカインゲン、玄米、燕麦、大麦においては、ピペロニルブトキシドの感度は20 mg* (0.5 ppm)であった(AOAC, 1960年; AOAC, 1963年; Munday, 1963年)。

*原文中でmmg となっていました。mgと推定しました。

粉、穀物、油性物質での分析方法が報告されているが、詳細報告は、0.25～0.75 mg/mLのピペロニルブトキシドを含む油性物質についてのみである(Jones et al., 1952年)。脂肪、ワックス、油へ適用する際の比色方法では、50～80 mgの測定範囲が適切であった(Williams & Sweeney, 1956年)。

施用作物への影響

利用可能な情報は無い。

生物学的データ (原文 p.2)

生化学的側面 (原文 p.2)

エトキシキンの高用量群では、**適用動物***の腸管内に出血がみられ、また食欲減退、衰弱(prostration)が観察された(Sarlesら, 1949年)。こうした現象はエトキシキンの局所刺激作用のためと考えられ、また、大量

経皮投与によって生じた興奮性亢進 (hyperexcitability) 及び痙攣 (convulsion) (Lehman, 1952年) は、吸収された薬剤による作用のあったことをより強く示している。化合物は肝臓傷害を惹起し (Sarlesら, 1949年; Sarles & Vndegrift, 1952年)、高用量群の、少なくともイヌやラットにおいては、肝臓傷害が死亡原因として認識されている (Sarlesら, 1949年; Sarles & Vndegrift, 1952年)。

*動物名の記載がないので、動物とした。

ラットへの大量皮下投与群では、出血傾向増加とさびた (血液) 尿がみられた (Sarlesら, 1949年)。剖検時に、数例の動物では大量出血がみられた (Sarles & Vndegrift, 1952年)。

Chamberlain (1950年) は、ピペロニルブトキシドは、昆虫体内ではリパーゼ (エステラーゼ) を阻害することによってピレトリンとの相乗効果を発揮するとの仮説を提唱したが、この提唱は確認されていない。

イヌへ大量投与した試験では、投与量の87.6%が主として糞中から回収され、0.09%のみが尿中に検出された (Sarles & Vndegrift, 1952年)。これまで知られている範囲内では、使用された比色試験は、ピペロニルブトキシドにのみ反応している結果となっている。そのため、計測されていない用量の12%が、毒性の観点から最も重要な役割を担っている可能性がある。

急性毒性 (原文 p.2)

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg体重	参考文献
マウス	経口	4,030	Negherbon, 1959年
ラット		7,960~10,600	Sarles ら, 1949年
ラット		13,500	Lehman, 1948年
ウサギ		2,650~5,300	Sarles ら, 1949
ネコ		>10,600	
イヌ		>7,950	

ピペロニルブトキシドを courmaphos (三リン酸) 及びそのリン酸塩と同時投与すると、後者薬剤の毒性を、4~6倍増強させた (Robbinsら, 1959年)。

ピペロニルブトキシドは、有機リン酸系殺虫剤の無害化を阻害するという証拠がある (Robbinsら, 1959年)。しかし、1,000 ppm濃度のピペロニルブトキシドを含む飼料を、6分の1量のピレトリン (*) に加えた時に、ラットにおいては、明らかに相加毒性はみられなかった (Sarles & Vndegrift, 1952年)。

*ピレトリンは有機リン酸化合物ではないので、記述がこの段落の前半と連動しません。

短期試験 (原文 p.2)

サル: 同じ投与量では、サルでの総体的症状 (symptomatology) は、イヌでのそれより幾分か少なかった。100 mg/kg体重/日投与群の、サル肝臓の顕微鏡的病理学的所見は、30 mg/kg体重/日 (サルに何らの作用を示さなかった用量) 投与群のイヌのそれと同様であった。

動物種の違いによる明らかな感受性の違いは、暴露時間の違い(イヌの1年間に比べて、サルは1ヶ月というより短い期間)で説明し得る(Sarles & Vandegrift, 1952年)。

イヌ:32 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシドを1年間投与したイヌは、対照群に比べて成長が遅く、106 mg/kg体重/日以上投与量で体重減少がみられた。3 mg/kg体重/日投与群ですら、イヌでは幾分か肝臓重量増加がみられ、それは高用量になるにつれて、漸進的により一層増加した。腎臓及び副腎は、100 mg/kg体重/日以上投与群で、漸進的に増大した。顕微鏡的病理所見では、約30 mg/kg体重/日以上投与量で、肝臓中に明らかに**変化***がみられた。イヌでは、肝細胞腫や癌は発生しなかった(Sarles & Vandegrift, 1952年)。

*前後関係から言葉を入れた

長期試験 (原文 p.3)

ラット:2年間試験における、高濃度(1,000 ppm)のピペロニルブトキシド投与群では、雌ラットの成長率抑制はみられなかったが、100 ppmの低濃度で雄での多少の成長抑制がみられた。ただし、有意差はなかった。10,000 ppm投与群では、雄雌とも有意な成長率抑制がみられたが、この現象の少なくともある部分は、通常以下の摂餌量(陽性群の78%)のためである、と説明できた。25,000 ppm投与群では、摂餌量は通常37%にまで減少し、発育阻止がみられた。しかし、亜急性試験では、食欲不振は試験末期にみられ、そのため上記の減少は、単純な飼料の非嗜好性(unpalatability)による影響ではない、ことが推定された。10,000 ppm投与群では、雄雌とも2年目に明瞭となった、死亡頻度の増加が明らかに誘導され、また25,000 ppm投与群では、半年内に半数の動物が死亡した。10,000 ppm以上投与群のみに、肝臓及び腎臓の相対的重量の有意な増加がみられた。一定程度の肝臓の病理学的変化が、全投与群で明らかにみられ、また1,000 ppm以上の混餌投与レベルでは、それが連続的に観察された。腎臓及び副腎では、変化は顕著ではなかった。試験動物の30%に良性又は悪性腫瘍が生じたが、その発生はピペロニルブトキシド投与とは相関性がない、と著者らは主張している。繁殖は、10,000 ppmのピペロニルブトキシド混餌投与群で減少し、25,000 ppm投与群で阻害された(Sarles & Vandegrift, 1952年)。

報告された試験研究と評価についてのコメント (原文 p.3)

Sarles と Vandegrift (1952年)は、ラットを用いた1,000 ppm投与群の不明確な作用、及び著者らが“非毒性”とした投与量である100 ppm 投与群の作用の区別を行った。さらに、イヌは、約30 mg/kg /日投与群で体重減少及び顕微鏡観察上での病理学的変化がみられ、また3 mg/kg/日投与群のみに肝臓重量の若干の増加がみられた。

ピペロニルブトキシドの使用は、飼料中には極少量しか含まれていないと考えられる。現在のところ、実際の残留物に関する利用可能な報告はない。現在許可されている使用条件下では、ピペロニルブトキシドに危険性があるとの事実はないが、ヒトでの一日摂取許容量を決めるための、化合物に関する十分な情報は無い。

ピペロニルブトキシドの性状の確立や消費者に届く残留物の量などの、さらなる研究が必要と考えられた。

少なくとも2種類の動物を用いた長期試験の間、有意な作用を惹起しない薬剂量が決められるべきである。特にラットでの、腫瘍形成能の有無については、再調査されるべきである。化合物の代謝についての定性的及び定量的観点からの生化学的試験が行われるべきである。

ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1965）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
不明	不明	高用量	腸管内出血、食欲減退、衰弱、肝臓傷害
経皮		大量投与	興奮性亢進、痙攣
皮下			出血傾向増加とさびた(血液)尿
急性毒性 (経口)	マウス	不明	LD ₅₀ = 4,030 mg/kg体重
	ラット		LD ₅₀ = 7,960~10,600 mg/kg体重
	ラット		LD ₅₀ = 13,500 mg/kg体重
	ウサギ		LD ₅₀ = 2,650~5,300 mg/kg体重
	ネコ		LD ₅₀ = 10,600 mg/kg体重以上
	イヌ		LD ₅₀ = 7,950 mg/kg体重以上
1年間慢性 毒性	イヌ	32 mg/kg 体重/日	成長遅延、
		106 mg/kg 体重/日以上	体重減少
		100 mg/kg 体重/日以上	腎臓及び副腎の増大
		30 mg/kg 体重/日以上	肝臓の変化
2年間慢性 毒性	ラット	10,000 ppm	成長抑制、肝臓及び腎臓の相対的重量の増加、 繁殖減少
		25,000 ppm	摂餌量減少、発育阻止、半数の動物の死亡、繁殖 阻害
		1,000 ppm 以上	肝臓の病理学的変化
亜急性毒性 慢性毒性 発がん性 2世代繁殖 催奇形性 変異原性 皮膚感作性 眼刺激性	データなし		

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ppm	part per million	百万分の1
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量

ピペロニルブトキシド 評価書と訳と情報整理

JMPR:1966

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v66apr15.htm>

070. Piperonyl butoxide (FAO/PL:CP/15)

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理 JMPR (1996) 目次

ピペロニルブトキシド(原文 p.1)	23
生物学的データ及び毒性学的評価(原文 p.1)	23
急性毒性(原文 p.2)	24
短期試験(原文 p.2)	25
長期試験(原文 p.2)	26
コメント(原文 p.3)	26
毒性学的評価(原文 p.3)	27
必要とされる今後の作業(原文 p.3)	27
食物中の残留物及びその評価(原文 p.3)	27
管理下試験から得られた残留物(原文 p.5)	29
商業用で移送している食物中の残留物(原文 p.5)	30
消費時での残留物(原文 p.5)	30
残留物分析法(原文 p.6)	31
耐容性の勧告(原文 p.6)	31
追加試験又は情報(原文 p.6)	32
生物学的データに関連した参考文献	32
ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要(評価書:JMPR 1996)	33
略称	34

原文 目次

原文ページ

ピペロニルブトキシド	1
同定	1
生化学的データ及び毒性学的評価	1
生化学的側面	1
短期試験	2
長期試験	2
コメント	3
毒性学的評価	3
食物中の残留物及びその評価	3
使用の型	3
管理下試験から得られた残留物	5
商業用で移送している食物中の残留物	5
消費時での残留物	5
残留物分析法	6
耐容性の勧告	6
追加試験又は情報	6
生化学的データに関連した参考文献	6
PIPERONYL BUTOXIDE	1
IDENTITY	1
BIOLOGICAL DATA AND TOXICOLOGICAL EVALUATION	1
Biochemical aspects	1
Short-term studies	2
Long-term studies	2
Comments	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	3
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	3
Use pattern	3
Residues resulting from supervised trials	5
Residues in food moving in commerce	5
Residues at time of consumption	5
Method of residue analysis	6
RECOMMENDATION FOR TOLERANCE	6
Further work or information	6
REFERENCES PERTINENT TO BIOLOGICAL DATA	6

国連食糧農業機関 (FAO), PL: CP/15

世界保健機関(WHO)/食品添加物(Food Add.)/67.32

飼料中農薬残留物の評価

この文書内容は、1966年11月にジュネーブで開催された、残留農薬に関するFAO作業部会とWHO専門委員会との合同会議における審議の結果である¹。

¹ 残留農薬に関するFAO作業部会とWHO専門委員会との合同会議報告書、FAO農業試験、印刷中；
Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1967, 印刷中。

ピペロニルブトキシド(原文 p.1)

同定

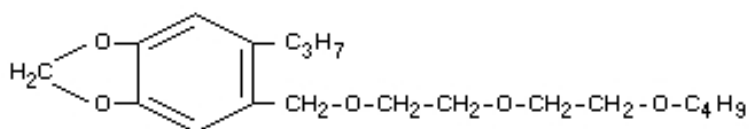
化学名

5-[2-(2-butoxyethoxy) ethoxymethyl]-6-propyl-1,3-benzodioxole

あるいは

3,4-methylenedioxy-6-propylbenzyl n-butyl diethyleneglycol ether

構造式



注記

商業用として用いられ、またここでの作業で審査を受けたピペロニルブトキシドは、その関連化合物とともに、80%以上を含む工業用製品から成っている。ピペロニルブトキシドとその関連化合物は、デヒドロサフロールのクロロメチル誘導体とジエチレングリコールのモノ-*n*-ブチルエーテルのナトリウム塩とによる合成工程を経て得られた。

生物学的データ及び毒性学的評価 (原文 p.1)

生化学的側面

ピペロニルブトキシドの高用量群では、**適用動物***の腸管内に出血がみられ、また食欲減退、衰弱 (prostration) が観察された (Sarlesら,1949年)。こうした現象はピペロニルブトキシドの局所刺激作用のためと

考えられ、また、大量経皮投与によって生じた興奮性亢進 (hyperexcitability) 及び痙攣 (convulsion) (Lehman, 1952年) は、吸収された薬剤による作用があったことをより強く示している。ピペロニルブトキシド化合物は肝臓傷害を惹起し (Sarlesら, 1949年; Sarles 及びVndegrift, 1952年)、少なくともイヌやラットにおいては、高用量群に肝臓傷害が死亡原因として認められている (Sarlesら, 1949年; Sarles 及び Vndegrift, 1952年)。

*動物名の記載がないので、動物とした

ラットへの大量皮下投与群では、出血傾向増加とさびた(血液)尿がみられた (Sarlesら, 1949年)。剖検時に、数例の動物では大量出血がみられた (Sarles 及び Vndegrift, 1952年)。

Chamberlain (1950年) は、ピペロニルブトキシドは、昆虫体内ではリパーゼ (エステラーゼ) を阻害することによってピレトリンとの相乗効果を発揮するとの仮説を提唱したが、この提唱は確認されていない。

大量のピペロニルブトキシドをイヌに投与した試験では、87.6%が主として糞中から回収され、0.09%のみが尿中に検出された (Sarles 及び Vandergrift, 1952年)。

精製した赤血球アセチルコリンエステラーゼを使用した *in vitro* の試験では、ピペロニルブトキシドの存在下でマラチオンの抗コリンエステラーゼ活性が減少する、ことが示されている (Rai 及び Roan, 1956年)。

ラット1匹あたり0.1～1.0 mL用量で、ピペロニルブトキシドを経口、腹腔内、静脈の各経路で投与した際には、静注投与した3,4-ベンズピレンの排泄を遅延化させた。この際、当該発がん物質の解毒化及び胆汁排泄も減少させた。誘発された肝障害は、ピペロニルブトキシドによる発がん性物質滞留化増進の可能性がある、ことを示唆している (Falkら, 1965年)。

急性毒性 (原文 p.2)

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg体重	参考文献
マウス	経口	4,030	U.S.F.D.A., 1946
ラット	経口	7,960～10,600	Sarles ら., 1949
ラット	経口	13,500	Lehman, 1948
ラット	経口	11,500	Lehman, 1951
ラット	皮下	15,900以上	Sarles ら., 1949
ウサギ	経口	2,650～5,300	Sarles ら., 1949
ネコ	経口	10,600以上	Sarles ら., 1949
イヌ	経口	7,950以上	Sarles ら., 1949

ピペロニルブトキシドをクマホス及びそのリン酸塩と同時投与すると、クマホスの毒性を、4～6倍増強させた (Robbinsら, 1959年)。ピペロニルブトキシドは、有機リン酸系殺虫剤の無害化を阻害するという証拠がある

(Robbinsら, 1959年)。しかし、1,000 ppmのピペロニルブトキシドを含む飼料を、6分の1量のピレトリン(*)に加えた時に、ラットにおいては、明らかに相加毒性はみられなかった(Sarles 及び Vndegrift, 1952年)。

*ピレトリンは有機リン酸化合物ではないので、記述がこの段落の前半と連動しないと思われる。

短期試験 (原文 p.2)

マウス

Swissマウスの4群に、下記化合物のいずれか一つを含むトリカブリン溶液を皮下注射した。

- 10%フルオロメタン、10% テトラクロロジフルオロエタン、
- 10% トリクロロトリフルオロエタン、5%濃度のピペロニルブトキシド。

2群のマウスには、次の組み合わせで皮下注射した。

- テトラクロロジフルオロエタン (10%)+ピペロニルブトキシド (5%)、
- トリクロロジフルオロエタン (10%)+ピペロニルブトキシド (5%)。

マウスに、1、7、14、21日齢で薬剤の注射を行った。ピペロニルブトキシドを単独ないしは併用で投与したマウスでは、薬剤総投与量は5~10 g/kg体重であった。50~52週後に、個々の化合物を投与したマウスにおける肝細胞癌の発生頻度は126匹中5匹(約4%)で、"Freon[®]"との併用でピペロニルブトキシドを投与した2つの投与群における総発生頻度は33匹中8匹(約24%)であった。悪性リンパ腫の発生頻度への影響は、見られなかった(Epsteinら,1966年)。

ラット

ピペロニルブトキシド(5,000 ppm)の17週混餌投与試験では、肝臓での目視及び組織損傷(肝拡張と、僅かな脂肪変性を伴った門脈周辺肝細胞膨大)及び腎臓での傷害(損傷型腎尿細管色素沈着)が生じた(Lehman,1952年b, c)。

ラットへのピペロニルブトキシド(530~4,240 mg/kg体重)の週毎6回の投与、及びウサギへの1,060~4,240 mg/kg体重の週毎3回の投与を行った際には、最終投与後3週目での剖検時に、何らの作用もみられなかった(Sarles ら, 1949年)。

ラットを用いた31日試験では、試験終了時に食欲不振(anorexia)がみられた。早期の死亡の大部分は、脳幹の神経節細胞の損傷によるものであった(Sarles 及び Vandergrift, 1952年)。

イヌ

ピペロニルブトキシド 32 mg/kg体重/日を1年間投与したイヌでは、対照群に比べて体重増加抑制がみられ、106 mg/kg体重/日以上投与群で体重減少がみられた。3 mg/kg体重/日投与群では、目視ないしは顕微鏡的病理所見はなかったが、幾分か肝臓重量増加がみられた。約100 mg/kg体重/日以上投与群で、腎臓及び副腎が漸進的に増大した。顕微鏡的病理所見では、32 mg/kg体重/日以上投与量で、肝臓中に明らかに変化*がみられた。肝細胞腫や癌はみられなかった(Sarles及びVndegrift, 1952年)。

*前後関係からこの言葉を入れた

サル:

同じ投与量では、サルでの総体的症状 (symptomatology) は、イヌでのそれより幾分か少なかった。100 mg/kg体重/日投与群での、サル肝臓の顕微鏡による病理学的所見は、30 mg/kg体重/日投与群(サルに何らの作用を示さなかった用量)でのイヌのそれと同様であった。動物種の違いによる感受性の明らかな違いは、暴露時間の違い(イヌの1年間に比べて、サルは1ヶ月との短い期間)で説明できると考えられた (Sarles 及び Vandegrift, 1952年)。

長期試験 (原文 p.2)

ラット:

2年間試験における、高濃度 (1,000 ppm) のピペロニルブトキシド投与群では、雌ラットの成長率抑制はみられなかったが、100 ppm投与群の雄での多少の成長抑制がみられた(ただし、有意差はなかった)。10,000 ppm投与群では、雄及び雌とも有意な成長率抑制がみられたが、この現象の少なくとも部分的には、通常以下の摂餌量(陽性群の78%)のためであると説明できた。25,000 ppm投与群では摂餌量が通常37%にまで減少し、発育阻止がみられた。しかし、亜急性試験では、食欲不振は試験末期にみられ、そのため上記の減少は、単純な飼料の非嗜好性 (unpalatability) による影響ではないことが推定された。10,000 ppm投与群では、雄及び雌とも2年目に明瞭となった、明らかな死亡頻度増加が誘導され、また25,000 ppm投与群では、半年内に半数の動物が死亡した。10,000 ppm以上の投与群のみに、肝臓及び腎臓の相対的重量の有意な増加がみられた。10,000 ppm以上投与群で、肝臓変化が認められた。腎臓及び副腎では、変化は顕著ではなかった。試験動物の30%に良性又は悪性腫瘍が生じたが、その発生はピペロニルブトキシド投与とは相関性がない、と著者らは主張している。繁殖は、10,000 ppmのピペロニルブトキシド混餌投与群で減少し、25,000 ppm投与群で停止がみられた (Sarles 及び Vandegrift, 1952年)。

コメント (原文 p.3)

これまで知られている限りにおいては、使用された比色試験は、ピペロニルブトキシドにのみ反応している。このように、イヌへ単回投与された用量の12%は不明であり(生化学的側面を参照)、この不明のものが毒性の観点から最も重要である可能性があった。(この段落の、前半と後半がつながりませんが、そのまま訳しました。)

ラットでの長期試験からは、ピペロニルブトキシドは100 ppm投与群では、対照群と比べて毒性作用のないことが分かった。

イヌでの1年間試験からは、ピペロニルブトキシドの3 mg/kg体重/日は、毒性作用のないことが分かった。

将来の毒性試験では、試験物質の詳細について述べられるべきである。

毒性学的評価（原文 p.3）

毒性学的作用を起こさないレベル

ラット: 飼料中で100 ppm、5 mg/kg体重/日相当量

イス: 3 mg/kg体重/日

ヒトでの暫定的推定一日摂取許容量

0～0.03mg/kg体重

必要とされる今後の作業(原文 p.3)

化合物の代謝についての定性的・定量的概要に関する生化学試験

イスの肝臓に与えるピペロニルブトキシドの作用に関する試験(詳細は、意図的及び非意図的な食品添加物を調査する手順に関する科学グループの報告(1966年7月)を参照)

本化合物の、**少なくとも***もう一種類の動物における繁殖に及ぼす影響

***原文のleantはleastのミススペルと思われる**

存在し得る腫瘍を検出する注意深い観察による、他の動物種における長期混餌投与試験。こうした試験は、ピペロニルブトキシドの単独使用で、又は実際に併用できるピレトリンやfreonのような他剤との併用使用で実施されるべきである。

上記試験の結果は、本化合物が再評価される際には、報告書が公表された後、5年以内に利用可能にされるべきである。

食物中の残留物及びその評価(原文 p.3)

使用状況

ピペロニルブトキシドは、ほとんどないしは全く殺虫活性がない。その主な用途は、ピレトリンの相乗剤である。ピペロニルブトキシドは、真の相乗剤として、抗酸化剤として、増量剤として、或いはこれらの2つないしは3つの組み合わせ剤として作用すると考えられる。ピペロニルブトキシド及びピレトリンの耐容性が確立した国々においては、通常は2剤が約10:1 (w/w)の割合で配合されて使用される。

(a) 収穫前施用

ピペロニルブトキシドを含む製剤は、収穫直前の生育植物や牛乳・肉用動物に寄生する害虫を抑制するために使用される。こうした製剤は、多くの国において、生育灌木、蔦果実、脱落性果物、ナッツ、飼料作物、さらには酪農・食肉用動物を対象として使用されている。上記使用のうちのいくつかでは、マラチオンや他の殺虫剤が相

乗化ピペロニルブトキシドを代替しているため、ピペロニルブトキシドは10年かそれ以上前に比べて、現在では収穫前の食物用には広範に使用されていない。

(b) 収穫後施用

ピペロニルブトキシドは、ショウジョウバエや他の昆虫防御のために、ピレトリンとの併用により、散布剤ないしは粉末剤の剤型で収穫後の新鮮な採りたて果物や野菜を対象として、圃場や貯蔵中・作物加工中に使用されてきた。同様に、ピペロニルブトキシドは、作物貯蔵中での害虫侵入を防御する投与剤として、乾燥果物、木の実、穀物、油料種子に直接に施用されている。

ピペロニルブトキシドは通常はピレトリンと10対1の割合で散布剤ないしは粉剤として製剤化されており、食物商品がコンテナ中に置かれる時や貯蔵場所にコンベアで運ばれる時に直接適用される。ピペロニルブトキシドは、ピレトリンと共に、水エマルジョンや湿潤化粉末製剤型で、堆積した袋入りピーナッツ、他の油料種子、動物用飼料などの表面に散布される。

ピペロニルブトキシドは、収穫前施用剤としては、数年前と同じような広範囲では用いられていない。上記使用の多くの場合、マラチオンが相乗化ピレトリンに置き換わっている。

(c) 他の用途

ピレトリンと併用したピペロニルブトキシド(50 mg/sq.ft)は、重包装紙袋の外層の表面に適用した際には、穀物製品の昆虫の攻撃に対する防御に有効であることが分かった。この施用は広く使用されるようになってきており、特にアメリカにおいては、貯蔵や海外出荷を目的とした穀物製品に適用されている。

おそらく、ピペロニルブトキシド製剤の最大の用途は、農場設営や食物加工・処理・輸送・貯蔵の各施設に適用することにある。適用対象は、床、壁、作業場、機械類などで、噴霧剤の剤型で害虫やその寄生領域に散布する。再度、こうした使用のいくつかでは、マラチオンが相乗化ピレトリンに代替している。

許容量(確定済みないしは考慮中)

国	製 品	含有量(ppm)
ブラジル	穀物	10
カナダ	穀実用モロコシ	8
	大麦、そば、トウモロコシ、ポップコーン、米、ライ麦、小麦	20
チェコスロバキア	穀類	—
ドイツ	穀類	15
イタリア	穀物	20
オランダ	穀物	10
アメリカ	灌木になる実、つる植物の実	適用外
	綿の実(収穫後)	8
	落葉果樹及び木の実	適用外
	亜麻	8
	飼料用作物	適用外
	果物及び木の実(収穫後)	8
	穀類(収穫後)	20
	キノコ	適用外
	ピーナッツ(収穫後)	8
野菜	適用外	
	野菜(収穫後)	8

ピペロニルブトキシドは、家庭用の害虫制御に使用する、ほとんど全部のピレトリン製剤中に入っているが、ピペロニルブトキシドとピレトリンの混合比率は、それぞれで相当程度異なっている。

管理下試験から得られた残留物 (原文 p.5)

生育中の作物や収穫後に施用された果物・野菜におけるピペロニルブトキシド残留物の運命に関する利用可能なデータはない。ピペロニルブトキシド残留物運命に関する利用可能な大部分の情報は、穀物、穀物製品、乾燥果物、動物用飼料、柑橘類乾燥果肉への収穫後適用データから得られている。貯蔵小麦防御のための、殺虫剤使用に関する評価はWalkden及びNelson(1959年)によって述べられている。米農務省の未発表の書類も当会議で審査され、以下の情報が提供されている。

害虫の攻撃から穀物を守るために、ピレトリンと共にピペロニルブトキシドを各種穀物に適用した。その量は、小麦で14.2 ppm、皮をむいたトウモロコシで15.2 ppm、燕麦で26.7 ppm、麦で17.8 ppm、ライ麦で 15.2 ppm、もみ米で19.0 ppmであった。一般的には、30%かそれ以上程度の殺虫剤が適用中に失われ、さらにこの消失は貯蔵後の最初の数ヶ月間にさらに加速化される。1,000立方フィート当たり0.4%のピレトリンとの併用で、0.5%ピペロニルブトキシドの2オンス及び4オンスをそれぞれ適用した2種類の空間施用試験では、暴露した床の1～1/2インチ上で1.5 ppmのピペロニルブトキシドの存在が観測された。

乾燥果実(アンズ、モモ、梨)が、2日及び3日間隔で1ヶ月間の内に10回、処方製剤(0.5%のピレトリン、1%のピペロニルブトキシド、1.67%のMGK 264^(R)、96.83%の石油エーテル蒸留物)によって、50,000 立方空間フィートあたり1ガロンの割合で暴露された時に、得られた最大残留量は、ピレトリンが1.9 ppm、ピペロニルブトキシドが7.7 ppm、MGK 264^(R)が7.2 ppmであった。

袋に入れた動物用乾燥柑橘類に、1週間毎に3ヶ月間、0.2%ピレトリンと2%のピペロニルブトキシドを含む噴霧剤を、総倉庫面積の1,000立方フィートあたり2.5パイントの濃度割合で散布した。全試験期間中で、食物中に存在していた最大ピペロニルブトキシド残留物は5.5 ppmであった。同様の結果が湿潤化粉末製剤の場合でも得られた(Laudaniら、1959年)。

害虫侵入を防ぐように特別にしっかりと密封し、外側表面をピレスリンとピペロニルブトキシド(540 mg/m²)で施用した重包装紙袋は、穀物製品の長期貯蔵中に、外部からの害虫侵入に対して有効な防御効果を示した。混合試料から得られた最大のピペロニルブトキシド残留物量は次のとおりであった：

米中5.5 ppm、無脂肪乾燥ミルク中2.5 ppm、乾燥豆中0.5 ppm、小麦粉中6.0 ppm。

ピレスリンとピペロニルブトキシド(540 mg/m²)を施用した袋中に6ヶ月間保存した穀粉を含む同様の試験では、ピペロニルブトキシドの穀粉中最大量は50ポンド袋中で10.7 ppm、100ポンド袋中で3.3 ppmであった。

商業用で移送している食物中の残留物 (原文 p.5)

全世界からロッテルダムやアムステルダムに船便された貨物から得られた99点のサンプル中で、11サンプルからピペロニルブトキシドが検出された。残留物濃度は、0.1~1 ppmであった。使用された方法での限界感度濃度は、0.5 ppmであった。

消費時での残留物 (原文 p.5)

このレポート作成時点では、新鮮果物、乾燥果物、木の実、新鮮・乾燥野菜のそれぞれの表面ないしは内部でのピペロニルブトキシド残留物運命について、利用可能なデータはなかった。穀物表面のピペロニルブトキシド運命に関する情報は利用可能であったが、本来そうあるべき姿とは程遠かった。

対照試験においては、13.2 ppm用量のピペロニルブトキシドを適用後、小麦での沈着量は2ヶ月後に5.6 ppm、4ヶ月後に3.6 ppmとなった。他の例では、貯蔵の2ヶ月後に、理論的には17.4 ppmであるのに、実際には3 ppmまで低下していた。薬剤施用は3ヶ月以上の貯蔵が予定されている穀物にのみ行われているため、残留物の少なくとも50%は消失しているものと推定された。他の試験では、施用済み小麦が製粉化された時に、残留物の大部分はスクリーニングやスコア付けに供されたことが示されている。極めて少量のピペロニルブトキシドが小麦粉分画*に存在することになる。同様のこうした試験は、施用穀物の粉末化分画中には、元々存在していたピペロニルブトキシドが全くないか、ないしは極めて少量しかないことを示している。調理した際には、残留物は4.7 ppmから0.6 ppmまで減少した。

*原文のtractionは牽引なのでfractionの間違いと思われる

残留物分析法（原文 p.6）

Williams 及び Sweeney(1956年)によって改良されたJones、Ackerman、Webster(1952年)の方法(リン酸/酢酸中のタンニン酸施用によって生じた色を測定する)は、ピペロニルブトキシド残留物の測定に適している。その精製法は、各種食材にも適していることが示されている。本方法は一般的には0.1 ppmのピペロニルブトキシドに対して感受性である。Beroza(1963年)は、多くの食材にとっても満足できる方法に展開し得る薄層クロマトグラム法について記述している。

耐容性の勧告（原文 p.6）

初期段階では、ピペロニルブトキシドは、ピレトリン(この殺虫剤は、過去において各種の生食品及び加工食品での害虫侵入防御剤として広く使用されてきた)の相乗化剤として使用されている。最近では、マラチオンや他の殺虫剤も同様の目的で成功していることが分かっている。そのため、ピペロニルブトキシドは食品中の残留物につながる恐れがあるために、従来に比べて多分使用頻度が減少している。

ピペロニルブトキシドの濃縮物中に存在しているピペロニルブトキシドの分解物や他の関連化合物の同定、持続性、効果に関する情報は不足している。

穀物やその製品中の残留物やその運命に関する、ピペロニルブトキシドの一部の情報が利用可能であるが、新鮮/乾燥果物、木の実、新鮮/乾燥野菜・ピーナッツ、他の種油についての適正農業規範から得られた残留物に関するデータは十分でない。同様に、商業用食物中の実際の残留物存在に関するデータは極めて少ない。上記の情報は、耐容性が確立される前に入手されかつ考慮されるべきである。そのため、この時点でのピペロニルブトキシドの耐容性は暫定的なものであり、3年以内に審査・決定されるべきである。

推奨暫定許容量は、以下の通りである。

穀物及び穀物製品	20 ppm
缶詰用のみの新鮮果物	8 ppm
乾燥果物	8 ppm
木の実	8 ppm
乾燥野菜	8 ppm
ピーナッツ及び油糧種子	8 ppm

議論中の作物の、適切な監督下使用から得た結果と考えられる用量レベルにおいては、取り込み量は、アメリカの、9番目の十分位数食物消費レベルを用い、かつ本会議報告の第1部に概括されているような他の安全策を無視して、許容一日量に達しないと考えられた。

ピペロニルブトキシドを含む殺虫剤で缶詰用の新鮮果物を処理する必要性については疑問が残る。もし、そうした必要性があるならば、興味を持っている国々は、その使用範囲情報や残留物についての情報を提供すべきである。

追加試験又は情報（原文 p.6）

- (a) 各種の食物に関し、かつ取扱い・洗浄・加工・貯蔵に関して得られたピペロニルブトキシドの量に関する追加情報が望ましい。
- (b) ピペロニルブトキシド及びピペロニルブトキシドと共存する関連化合物の分解産物について、その同定、持続性、毒性作用を調べるような研究が行われるべきである。
- (c) ピペロニルブトキシドの分析法は審査されるべきであり、より速く、より高感度の方法が望まれる。

生物学的データに関連した参考文献

ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1966）

試験の種類	供試動物	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス	不明	LD ₅₀ : 4,030 mg/kg体重
	ラット		LD ₅₀ : 7,960~10,600 mg/kg体重
LD ₅₀ : 13,500 mg/kg体重			
LD ₅₀ : 11,500 mg/kg体重			
急性毒性(皮下)			LD ₅₀ : 15,900 mg/kg体重 以上
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD ₅₀ : 2,650~5,300 mg/kg体重
	ネコ		LD ₅₀ : 10,600 mg/kg体重 以上
	イヌ		LD ₅₀ : 7,950 mg/kg体重 以上
1、7、14、21 日齢 (注射)	マウス	5~10 g/kg体重	肝細胞癌の発生頻度:126匹中5匹(約4%)、 "Freon ^(R) "との併用での発生頻度は33匹中8匹(約 24%)。
17 週亜急性	ラット	5,000 ppm	何らの作用もない
		530~4,240 mg/kg体重(週 毎6回)	
ウサギ	1,060~4,240 mg/kg体重(週 毎3回)		
31 日亜急性	ラット	不明	食欲不振。早期の死亡の大部分は、脳幹の神経節細胞の損傷に由る
1 年間慢性毒性	イヌ	3、32、106 mg/kg体重/日	3、32 mg/kg: 体重増加抑制 106 mg/kg以上: 体重減少、腎臓及び副腎の増大
2 年間慢性毒性	ラット	100、1,000、 25,000 ppm	100 ppm: 雄での多少の成長抑制 10,000 ppm: 死亡頻度増加、肝臓及び腎臓の相対 的重量の有意な増加、肝臓変化、繁殖減少 25,000 ppm: 摂餌量減少、発育阻止、半年内に半数 の動物が死亡、繁殖停止
催奇形性			
変異原性: 復帰突然変異			
変異原性: 小核試験			

試験の種類	供試動物	投与量	結 果
眼・皮膚に対する 刺激性及び皮膚 感作性、	データなし		
生殖発生毒性並 びに遺伝毒性			
発がん性			
2世代繁殖			

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
US FDA	United states of America, Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
ppm	part per million	百万分の1

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理

JMPR 1972

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v072pr27.htm>

249. Piperonyl butoxide (WHO Pesticide Residues Series 2)

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理 JMPR (1972) 目次

説明 (原文 p.1)	40
一日摂取許容量の評価 (原文 p.1).....	40
生化学的側面 (原文 p.1).....	40
吸収,分布、排泄 (原文 p.1)	40
生物学的変換 (原文 p.1).....	40
酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響 (原文 p.1).....	40
毒性試験 (原文 p.1).....	41
短期試験 (原文 p.2).....	41
長期試験 (原文 p.3).....	43
ヒトでの観察(原文 p.3)	43
コメント(原文 p.3)	44
毒性評価 (原文 p.4).....	44
残留物分析法 (原文 p.4)	44
干タラ中の残留物(原文 p.4)	45
評価(原文 p.4).....	45
推奨 (原文 p.4).....	45
追加試験又は情報(原文 p.4)	45
参考文献.....	45
ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1972)	46
略称	47

原文 目次

原文ページ

一日摂取許容量の評価	1
生化学的側面	1
吸収、分布、排泄	1
生物学的変換	1
酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響	1
毒性試験	1
短期試験	2
長期試験	3
ヒトでの観察	3
コメント	3
毒性評価	4
毒性作用を生じない濃度	4
ヒトの一日摂取許容推定量	4
残留物分析法	4
(a) 比色分析法	4
(b) 薄層クロマトグラフィー法	4
(c) 液体クロマトグラフィー法	4
乾燥タラ中の残留物	4
評価	4
推奨	4
耐容性	4
追加試験又は情報	4
要求事項	4
要望	4
参考文献	5

EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
Absorption, distribution and excretion	1
Biotransformation	1
Effect on enzyme and other biochemical parameters	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	1
Short-term studies	2
Long-term studies	3
OBSERVATION IN MAN	3
COMMENT	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
Level causing no toxicological effect	4
ESTIMATE FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN	4
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	4
(a) Colorimetric methods	4
(b) Thin-layer chromatography	4
(c) Gas-liquid chromatography	4
RESIDUE IN DRIED CODFISH	4
APPRAISAL	4
RECOMMENDATIONS	4
TOLERANCE	4
FURTHER WORK OR INFORMATION	4
REQUIRED	4
DESIRABLE	4
REFERENCES	5

ピペロニルブトキシド

国連食糧農業機関 (FAO)/世界保健機関 (WHO) 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) 1972

説明 (原文 p.1)

ピペロニルブトキシドは、1966年の合同会議 (国連食糧農業機関 (FAO)/世界保健機関 (WHO), 1967年) で評価され、また1965年 (FAO/WHO, 1965年)、1967年 (FAO/WHO, 1968年) の合同会議、ピレトリンに関する1969年 (FAO/WHO, 1970年) の合同会議でそれぞれ検討された。一日摂取許容量の評価に関する新しいデータや、分析方法に関する追加情報は、現時点で入手可能である。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

生化学的側面 (原文 p.1)

吸収、分布、排泄 (原文 p.1)

大量のピペロニルブトキシドをイヌに投与した試験では、87.6%が主として糞中から回収され、0.09%のみが尿中に存在していた (Sarles 及び Vandergrift, 1952年)。

生物学的変換 (原文 p.1)

ラット体内のピペロニルブトキシドの代謝試験では、分解は速やかであったが、体外への排泄は比較的ゆっくりであった。Fishbeinら (1969年) は、ラットにピペロニルブトキシドを静注後、胆汁中や尿中にかなりの代謝物があったと記録している。しかし、いかなる代謝物も同定されていない。静注後の肺中及び脂肪中では、ピペロニルブトキシドの未変化体が検出されたが、胆汁中や尿中には存在していなかった。Casidaら (1966年) は、ラットやマウスにピペロニルブトキシドを投与し、メチレンジオキシ炭素がギ酸と炭酸ガスになる酸化反応を観察している。

ピペロニルブトキシドの光分解は極めて緩慢で (Fishbein及びGaibel, 1970年)、太陽光や通常の光照射条件下での暴露では分解されない。強力光照射といった極端な条件下では、少量 (3%以下) の未知分解物質が産生された。

酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響 (原文 p.1)

Chamberlain (1950年) は、昆虫においては、ピペロニルブトキシドはリパーゼ (エステラーゼ) 活性を阻害することによってピレトリンとの相乗作用を示すとの仮説を提唱したが、これは不確かである。

精製した赤血球アセチルコリンエステラーゼを使用した *in vitro* 試験では、ピペロニルブトキシドの共存下で、馬拉チオンが抗コリンエステラーゼ活性を減少させることが示されている (Rai及びRoan, 1956年)。

ラット1匹あたり0.1~1.0 mL用量で、ピペロニルブトキシドを経口、腹腔内、静脈の各経路で投与した際には、静注投与した3,4-ベンズピレンの排泄を遅延化させた。この発がん性物質の解毒化及び胆汁排泄も減少させた。

誘発された肝障害は、ピペロニルブトキシドは、発がん性物質の滞留を増加させる可能性があることを示唆している(Falkら, 1965年)。

しかしながら、ピペロニルブトキシドは各種化合物(これらは水酸化反応によって無毒化される)に対するミクロソーム酸化を阻害する。この作用はピペロニルブトキシドの作用、すなわち①バルビツール酸やゾキサゾラミンの作用を延長させること、②バルビツール酸の代謝を遅延化させること、③ピペロニルブトキシドの毒性を増強させることを説明している。加えて、ピペロニルブトキシドは長期暴露後に、グルクロニルトランスフェラーゼを誘発することが示されている(Lucierら, 1971年)。マウスに対して、ピペロニルブトキシドを腹腔内投与すると、ミクロソーム酵素活性への作用が二相性となり(Skrinjaric-Spoljarら, 1971年; Mathewsら, 1970年; Kamienski及びMurphy, 1971年)、その活性は24~72時間後に、通常より高レベルに戻った。これらの*in vitro*試験は、ヘキサバルビタールによる睡眠時間に関する*in vivo*試験で具体化された。作働性ミクロソーム酵素の他に、1 gm/kg*のピペロニルブトキシドの経口投与によって、血中、数個の他の組織中、器官中の各中性脂肪レベルが増加した。脂肪沈着は、肝臓、腎臓、胸腺、精巣中ではみられなかったが、血液、心臓、脾臓、膵臓、肺、脂肪組織中では沈着増加がみられた(Albro及びFishbein, 1970年)。

*原文のとおりとした

毒性試験 (原文 p.1)

異なる動物種におけるピペロニルブトキシドの急性毒性に関する試験の結果を、表1にまとめる。高用量群では、腸管内に出血を生じ、また食欲減退や虚脱もみられた(Sarlesら, 1949年)。こうした作用は局所刺激の結果であり、しかも大量皮膚適用時に生じた過興奮性や痙攣(Lehman, 1952年a)は、吸収された薬剤の作用をより良く説明している。当該化合物は肝傷害を引き起こし(Sarlesら, 1949年; Sarles及びVandergrift, 1952年)、高用量群では少なくともイヌ、ラットにおいて、肝障害が死亡原因であるとして認められている(Sarles及びVandergrift, 1952年)。

ラットに、ピペロニルブトキシドを大量皮下投与した際には、出血や“さびた”(血液)尿の増加傾向がみられた(Sarlesら, 1949年)。ある種の動物では、剖検時に大量の出血が観察された(Sarles及びVandergrift, 1952年)。

ピペロニルブトキシドを同時投与すると、coumaphosやそのリン酸塩の毒性が4~6倍高まった。ピペロニルブトキシドは、有機リン酸系殺虫剤の無害化を阻害するといういくつかの証拠がある(Robbinsら, 1959年)。ラットにおいては、1,000 ppmのピペロニルブトキシドを含む飼料に6分の1重量のピレトリンを加えた時に、さらなる障害は生じなかった(Sarles及びVandergrift, 1952年)。

短期試験 (原文 p.2)

マウス

Swissマウス4群に、下記化合物のいずれか一つを含むトリカブリン溶液を皮下注射した。

10%濃度のトリクロロモノフルオロエタン、10%濃度のテトラクロロジフルオロエタン

10%濃度のトリクロロトリフルオロエタン, 5%濃度のピペロニルブトキシド。

2つの投与群のマウスには、次の組み合わせで皮下注射した。

テトラクロロジフルオロエタン(10%)+ピペロニルブトキシド(5%)、

トリクロロトリフルオロエタン(10%)+ピペロニルブトキシド(5%)。

マウスは、1、7、14、21日齢で薬剤の注射を受けた。ピペロニルブトキシドを単独ないしは併用で投与したマウスでは、ピペロニルブトキシドの総投与量は5～10 g/kg体重であった。50～52週後に、個々の化合物投与群における肝細胞癌の発生頻度は126匹中5匹(約4%)で、"Freon[®]"との併用での2つのピペロニルブトキシド投与群における総発生頻度は33匹中8匹(約24%)であった。悪性リンパ腫の発生頻度への影響は、見られなかった(Epsteinら,1966年)。

表1 動物におけるピペロニルブトキシドの急性毒性

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	参考文献
マウス		4,030	Negherbon, 1959
ラット	経口	7,960～10 600	Sarles ら, 1949
		13,500	Lehman, 1948
		11,500	同書, 1951
	皮下	15,900以上	Sarles ら, 1949
ウサギ		2,650～5,300	同書
ネコ	経口	10,600以上	同書
イヌ		7,950以上	同書

ラット

ラットを用いた17週試験では、5,000 ppmのピペロニルブトキシド投与によって僅かな脂肪変性と“損傷”型尿管色素沈着を伴った門脈周辺肝細胞膨大が生じた(Lehman, 1952年b, c)。

ラットに対してピペロニルブトキシド(530～4,240 mg/kg体重)を週毎6回投与した際には、何らの作用も惹起せず、これは最終投与後3週目での剖検で明らかとなった(Sarles ら, 1949年)。

ラットを用いた31日試験では、試験の終了時に食欲不振がみられた。早期死亡の大部分は、脳幹の神経節細胞の損傷によるものであった(Sarles 及び Vandergrift, 1952年)。

ウサギ

ウサギに対してピペロニルブトキシド(1,060～4,240mg/kg体重)を週毎3回投与した際には、何らの作用も惹起せず、これは最終投与後3週目での剖検で明らかとなった(Sarles ら, 1949年)。

イヌ

イヌにピペロニルブトキシド 32 mg/kg体重/日を1年間投与した場合は、対照群に比べて体重増加抑制がみら

れ、106 mg/kg体重/日以上投与群で体重減少がみられた。目視ないしは顕微鏡的病理学的所見はなかったが、3 mg/kg体重/日投与群ですら、幾分かの肝臓重量増加がみられた。約100 mg/kg体重/日以上投与群で、腎臓及び副腎が漸進的に増大した。顕微鏡的病理所見では、32 mg/kg体重/日以上の投与量で、肝臓中に明らかに**変化***がみられた。肝細胞腫や癌はみられなかった(Sarles 及びVndegrift, 1952年)

***前後の文章からこの言葉を入れた**

サル

同投与量では、サルでの総体的症状(symptomatology)は、イヌでのそれより幾分少なかった。100 mg/kg体重/日投与群の、サル肝臓の顕微鏡的病理所見は、30 mg/kg体重/日(サルに何らの作用を示さなかった用量)投与群のイヌのそれと同様であった。動物種の違いによる明らかな感受性の違いは、暴露時間の違い(イヌの1年間に比べて、サルは1ヶ月という、より短い期間)で説明し得ると思われた(Sarles & Vndegrift, 1952年)。

長期試験(原文 p.3)

マウス

マウス(一群雄雌各18匹)に、ピペロニルブトキシド(100 mg/kg)を28日間経口強制投与した。1群はそれ以上投与をせず、別の1群は300 ppmのピペロニルブトキシドを18ヶ月齢まで投与した。同様の試験では、マウスにButacide[®](ピペロニルブトキシド80%の溶液)464 mg/kgを28日間投与し、その後1,112 ppmを混餌投与した(Innesら, 1969年)。著者らは、ピペロニルブトキシド投与試験結果は追加の評価が必要であるとしているが、Butacide[®]投与時には、経口投与後に腫瘍の有意な増加を引き起こさなかった。

ラット

2年間試験における、高濃度(1,000 ppm)のピペロニルブトキシド投与群では、雌ラットの成長率抑制はみられなかったが、100 ppm投与群で、雄での多少の成長抑制がみられた(ただし、有意差はなかった)。10,000 ppm投与群では、雄雌とも有意な成長率抑制がみられたが、この現象の少なくともある部分は、通常以下の摂餌量(対照群の78%)のためであると説明できた。25,000 ppm投与群では、摂餌量は対照群の37%にまで減少していた。しかし、亜急性試験では、食欲不振は試験末期にみられたため、上記の減少は、単純な飼料の非嗜好性(unpalatability)による影響ではないことが推定された。10,000 ppm投与群では、雄雌とも2年目に明瞭となった、死亡頻度の増加が明らかに誘導され、また25,000 ppm投与群では、半年内に半数の動物が死亡した。10,000 ppm以上投与群のみに、肝臓及び腎臓の相対的重量の有意な増加がみられた。病理学的変化が、1,000 ppm以上の混餌投与レベル投与群で観察された。腎臓及び副腎では、変化は顕著ではなかった。試験動物の30%に良性又は悪性腫瘍が生じたが、その発生はピペロニルブトキシド投与とは相関性がない、と著者らは主張している。繁殖は、10,000 ppmのピペロニルブトキシド混餌投与で減少し、25,000 ppm投与群で中止がみられた(Sarles及び Vandegrift, 1952年)。

ヒトでの観察(原文 p.3)

9人のヒト男性ボランティアに50 mg用量のピペロニルブトキシドを、二重盲検試験として急性経口投与した。臨床的作用は観察されず、またアンチピリン系薬剤の代謝もピペロニルブトキシドによって影響を受けなかった

(Brown, 1970年)。平均用量は、0.71 mg/kgと計算された。

コメント(原文 p.3)

1966年の合同会議で要求された追加情報は、一部が提供されている。ピペロニルブトキシドは20間年に亘り、殺虫剤の相乗剤として使われてきた。ラットを用いた長期試験では、100 ppmのピペロニルブトキシドを混餌投与した際に毒性作用を示さなかった。イヌを用いた短期試験でも、3 mg/kg体重/日の用量で毒性作用はなかった。マウスを用いた最近の発がん性試験では、890 ppmの用量で腫瘍の増大はみられなかった。極めて高用量のピペロニルブトキシドを、Freon^(R)噴射剤と共に非経口的に新生マウスに投与した際には、肝癌の増大がみられた。この試験の結果は、許容一日摂取量(ADI)の限界評価値と考えられた。1966年の会議で要求された、2番目の動物種を用いた繁殖試験や、イヌ肝臓に及ぼす作用に関する試験データの利用は可能となっていない。ピペロニルブトキシド0.71 mg/kg用量での、ヒトに対する急性試験では、ピペロニルブトキシドの作用はみられなかった。

1966年以降に提出された追加データを使用し、今日ではADIを設定することができる。

毒性評価 (原文 p.4)

毒性作用を起こさない濃度

ラット: 飼料中で 100 ppm、5 mg/kg 体重/日相当量

イヌ: 3 mg/kg体重/日

ヒトの一日摂取許容推定量

0~0.03 mg/kg 体重

残留物分析法 (原文 p.4)

(a) 比色分析法

Secreast と Cail(1971年)は、小麦粉中の少量のピペロニルブトキシド残留物を測定するクロマトグラフィー/比色分析法について記している。残留物のペンタン抽出物は、酢酸エチル/ペンタンにより溶出され、Florisilカラムを使って精製された。最終的な比色分析測定は、Jonesらの方法(1952年)に基づいて行った。回収は十分(95~105%)であり、本手順による感度は、小麦粉の場合で0.2 ppm ないしは20 µgであった。殻を取り去った木の実のような高脂肪含有商品は、最初にアセトニトリル/ペンタンで“掃除”する必要があった。

(b) 薄層クロマトグラフィー法

Gunner(1969年)は、メチレンジオキシ化合物の一般的な測定法を開発した。移動層の溶出液として酢酸エチル:ベンゼン(3:20)、ベンゼン:ヘキサン(1:1)、ベンゼン:メタノール(1:10)を使い、0.25 mm層の Adsorbil1カラムを使って分離ができた。クロマトロペートナトリウム(Sodium chromatropate)の酸性溶液を使用し、加熱によって化合物の可視化が可能となった。得られたµg程度の紫色のスポットを濃度計によってスキャンした。µgレベルの残留物の測定が可能であった。

(c) 液体クロマトグラフィー法

Moor (1972年)は、Bruce (1967年)の電子捕獲型検出器法を改良した方法を使用した、脂肪物質分析法を提案した。サンプルは、エチルアルコール、エーテル、ヘキサン混合物で抽出した。この抽出物は、電子捕獲型検出器を持つ特殊な仕組みを利用して、GLCで定量する前に、①けん化、②シリカゲルカラムからの溶出、③TLC、によって精製された。ピペロニルブトキシドの検出可能な最小量は50～100 pgであった。

干タラ中の残留物(原文 p.4)

干物中のピペロニルブトキシド残留物に関しては、何らの確たる報告も提出されていないが、アフリカでの使用に関する情報は提供されている。干物中のピレトリン残留物の耐容性が3 ppmであることに対応して、ピペロニルブトキシドの耐容量は20 ppmまで上げる必要があるであろう。管理下試験や商業利用に供されている干物中の残留物に関する更なるデータが要求されている。

評価(原文 p.4)

提案された耐容量で、ピペロニルブトキシド残留物の定常的な測定に適用し得る適切な方法が、現在は利用可能であると考えられている。残留濃度についてのさらなる確実な報告は提出されていないが、干物に関するピレトリン残留データに従えば、ピペロニルブトキシドの干物での耐容量は、現行の干タラの暫定的耐容量1 ppmに代わって20 ppmが推奨されるべきである。

推奨 (原文 p.4)

耐容性

魚(干物) 20 ppm

追加試験又は情報(原文 p.4)

要求事項(1975年6月30日以前)

管理下試験及び商業利用から得た干物中の残留物に関する追加データ

要望

1. イヌ肝臓に与えるピペロニルブトキシドの影響についての試験。(詳細は、意図的及び非意図的食品添加物の調査手順に関する科学委員会の報告—1966年7月、WHO TRS 348 参照)。
2. この化合物の、少なくとも1種類の動物の繁殖に与える影響

参考文献

ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1972）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス	不明	LD ₅₀ : 4,030 mg/kg体重
	ラット		LD ₅₀ : 7,960~10 600 mg/kg体重
LD ₅₀ : 13,500 mg/kg体重			
LD ₅₀ : 11,500 mg/kg体重			
急性毒性(皮下)			LD ₅₀ : 15,900 mg/kg体重以上
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD ₅₀ : 2,650~5,300 mg/kg体重
	ネコ		LD ₅₀ : 10,600 mg/kg体重以上
	イヌ	LD ₅₀ : 7,950 mg/kg体重以上	
1、7、14、21日齢 (注射)	マウス	5~10 g/kg 体重	肝細胞癌の発生頻度: 126匹中5匹(約4%)、"Freon ^(R) " との併用での発生頻度は33匹中8匹(約24%)。
17週亜急性	ラット	5,000 ppm	肝臓での組織損傷(肝拡張と、僅かな脂肪変性を伴った門脈周辺肝細胞膨大)及び腎臓での傷害(損傷型腎尿細管色素沈着)。
		530~4,240 mg/kg 体重 (週毎6回)	作用なし
	ウサギ	1,060~4,240 mg/kg体重(週 毎3回)	
31日亜急性	ラット	不明	食欲不振。早期の死亡の大部分は、脳幹の神経節細胞の損傷による
1年間慢性毒性	イヌ	3、32、106 mg/kg体重/日	3、32 mg/kg: 体重増加抑制 106 mg/kg以上: 体重減少、腎臓及び副腎の増大
2年間慢性毒性	ラット	100、1,000、 25,000 ppm	100 ppm: 雄での多少の成長抑制 10,000 ppm: 死亡頻度増加、肝臓及び腎臓の相対的 重量の有意な増加、肝臓変化、繁殖減少 25,000 ppm: 摂餌量減少、発育阻止、半年内に半数の 動物が死亡、繁殖停止
催奇形性	データなし		
変異原性: 復帰突然変異			
変異原性: 小核試験			
眼・皮膚に対する 刺激性及び皮膚 感作性、			

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
生殖発生毒性並びに遺伝毒性			
発がん性			
2世代繁殖			

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
i.v.	Intravenous	静脈内
ppm	Part per million	百万分の1
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
TLC	Thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
GLC	Gas-liquid chromatography	液体ガスクロマトグラフィー
TRS	Technical report series	技術報告書シリーズ

ピペロニルブトキシド 評価書と訳と情報整理

JMPR 1992

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr15.htm>

849. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1992 evaluations Part II Toxicology)

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理 JMPR (1992) 目次

説明 (原文 p.1)	53
一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)	53
生物学的データ (原文 p.1)	53
生化学的側面 (原文 p.1)	53
吸収、分布、排泄 (原文 p.1)	53
酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響	54
毒性試験 (原文 p.2)	55
長期毒性試験及び発がん性試験 (原文 p.2)	55
繁殖試験 (原文 p.3)	56
胎児毒性及び催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.4)	57
コメント (原文 p.4)	57
ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1992)	60
ラット	60
ウサギ	60
略称	61

原文 目次

原文ページ

評価	1
許容一日摂取量の評価	1
生物学的データ	1
生化学的側面	1
吸収、分布、排泄	1
酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響	1
毒性試験	2
長期毒性試験及び発がん性試験	2
繁殖試験	3
胎児毒性及び催奇形性に関する特別な試験	4
コメント	4
参考文献	5
EVALUATION	1
BIOLOGICAL DATA	1
Biochemical aspects	1
Absorption, distribution and excretion	1
Effect on enzyme and other biochemical parameters	1
Toxicological studies	2
Long-term toxicity/carcinogenicity studies	2
Reproduction studies	3
Special studies on embryotoxicity and teratogenicity	4
COMMENTS	4
REFERENCES	5

ピペロニルブトキシド

第1稿は、S. Caroldi によって作成された
Istituto di Medicina del Lavoro Padova, Italy

説明 (原文 p.1)

ピペロニルブトキシドは、これまで1965年、1966年、1972年(付属文書 1, 参考文献3, 6, 18)の各年に、国連食糧農業機関(FAO)/世界保健機関(WHO)合同残留農薬専門家会議(JMPR)によって評価されている。許容一日摂取量(ADI)の0~0.03 mg/kg体重は、イヌを用いた短期試験に基づいて1972年に設定された。1972年にJMPRは、1966年の会議で要求された、2番目の動物種を用いた繁殖試験や、イヌ肝臓に及ぼすピペロニルブトキシドの作用に関する試験データは、その利用が可能でないと述べている。ラットでの薬物動態試験・長期試験・繁殖試験、ウサギでの催奇形性試験の各データは、当会議での評価のために提出された。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

生物学的データ (原文 p.1)

生化学的側面 (原文 p.1)

吸収、分布、排泄 (原文 p.1)

ラット

若年Charles River CDラットを対象とし、 $[^{14}\text{C}]$ -ピペロニルブトキシド(これは、2-(2-ブトキシエトキシ)のエトキシメチル側鎖の α 炭素が標識化されている)を使って以下の試験を行った。

ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の $[^{14}\text{C}]$ ピペロニルブトキシド($15.6 \pm 0.4 \mu\text{Ci}$)を単回強制経口投与した。動物は、揮発性放射能標識物質の収集のために、Roth代謝ケージ中で個別に飼育された。ラットは、投与の24時間後までに、放射能物質を $^{14}\text{CO}_2$ として平均で0.18%放出した。

ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の $[^{14}\text{C}]$ ピペロニルブトキシド($14.4 \pm 0.7 \mu\text{Ci}$)を単回強制経口投与した。投与後24時間に亘り、ラット尾静脈から血液サンプルを採取し、その放射能を分析した。血漿中の放射能は、投与の3~12時間後に最高値に達し、その値は24時間以内に約半分にまで低下した。

ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の $[^{14}\text{C}]$ ピペロニルブトキシド($14.1 \pm 1.3 \mu\text{Ci}$)を単回強制経口投与した。尿及び糞サンプルを集め、投与の4、8、12、24時間後に、またその後の7日間は24時間ごとに、重量を測定した。ほとんどの放射能物質は、投与の12~24時間以内に尿及び糞中から回収された。投与の168時間後までで、投与された放射能物質の平均回収率は、尿中で38%、糞中で62%であった。

ラット20匹に、約500 mg/kg体重/日の¹⁴C]ピペロニルブトキシドを単回強制経口投与した。投与の1、6、24、48、168 時間後に5匹ずつのラットをと殺し、各組織中の放射能を測定した。いずれの測定時間においても、最高放射能濃度は、常に胃腸管及びその内容物中に見出された。同様に、高濃度の放射能が、肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺、精囊の各々の中で見出された。薬剤投与の1、6、24、48、168時間後に、投与放射能のそれぞれ62%、67%、37%、13%、1%が解析した組織中から回収された。

ラット5匹に、約500 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシドを13日間投与した後に、約500 mg/kg体重の放射能標識ピペロニルブトキシド(9.6 ± 0.2 μCi)を強制経口投与した。投与の12~48 時間後に大部分の放射能物質は尿中及び糞中から回収された。放射能標識化合物の投与168時間後の、平均回収率は尿中から約43%、糞中から約54%であった(Selim, 1985年)。

酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響

CF-1マウスの雄に、ピペロニルブトキシド(純度:87~89%、投与量:0.5~25 mg/kg体重)を、ペントバルビタール(40 mg/kg体重)又はゾキサゾラミン(100 mg/kg体重)を腹腔内投与する1時間前に、単回腹腔内投与した。ピペロニルブトキシドの10又は25 mg/kg体重投与群で、ペントバルビタールで誘発された睡眠時間が有意に増加し、またピペロニルブトキシドの5、10、25 mg/kg体重投与群で、ゾキサゾラミン誘発の麻痺時間が遅延した。

SD系ラットの雄に、ピペロニルブトキシド(純度:87~89%、投与量:67~1,000 mg/kg体重)を、ペントバルビタール(25 mg/kg体重)又はゾキサゾラミン(70 mg/kg体重)を腹腔内投与する1時間前に、単回腹腔内投与した。ピペロニルブトキシドの1,000 mg/kg体重投与群で、ペントバルビタールで誘発された睡眠時間が有意に増加し、またピペロニルブトキシドの333又は1,000 mg/kg体重投与群で、ゾキサゾラミン誘発の麻痺時間が延長した。

雄マウス及び雄ラットにアンチピリン200 mg/kg体重を腹腔内投与する1時間前に、ピペロニルブトキシドを単回腹腔内投与した。アンチピリン代謝に関するピペロニルブトキシドの無毒性量(NOEL)は、ラットで100 mg/kg体重、マウスで0.5 mg/kg体重であった。

離乳した雄Shermanラット(一群6匹)に工業用グレードのピペロニルブトキシド(純度:80%) (0、1,000、5,000、10,000 ppm)を、1、4、8週間混餌投与した。ヘキソバルビタールオキシダーゼ、アニリンヒドロキシラーゼ、パラ-ニトロアニソール-デメチラーゼ、ニトロレダクターゼ、グルクロニルトランスフェラーゼの各活性、及びP-450含有量は、5,000又は10,000 ppmのピペロニルブトキシド投与によって2~4倍増加した。肝臓重量及びミクロソーム蛋白質は最大で50~70%増加した。電子顕微鏡では、肝臓実質細胞中の滑面小胞体(SER)の腫大及び広範な増殖がみられた。1,000 ppm投与群で、肝臓重量、P-450、グルクロニルトランスフェラーゼ活性に対する僅かな作用がみられたが、この用量ではSER増殖作用は観察されなかった。ピペロニルブトキシド投与の1週間後に、P-450含有量に対する最大作用及びP-450 関連酵素活性に対する最大作用がみられた。グルクロニルトランスフェラーゼ活性に与える最大作用は、薬剤投与の4~8週間後に観察された(Goldsteinら、

1973年)。

ヒト9人を対象として行われた試験では、アンチピリン代謝は、50 mg (0.71 mg/kg体重) のピペロニルブトキシドの単回経口投与によって影響を受けなかった(Conney, 1972年)。

毒性試験 (原文 p.2)

長期毒性試験及び発がん性試験 (原文 p.2)

ラット

SD系CrI:CDR(SD)BRラット(一群雄雌各60匹)に、ピペロニルブトキシド(純度:89%)の飼料中濃度が0(陽性対照ラット、2群)、30、100、500 mg/kg体重/日に相当するように、飼料を週毎(15週後は2週間毎)に104/105週間経口投与した。飼料製剤の安定性と均一性、及び飼料中のピペロニルブトキシドの、実際の濃度とみかけの濃度との対応性は、試験前と試験中に継続的にチェックし、対応性が許容範囲であることが分かった。調査パラメーターは、生存/死亡、臨床症状、摂餌量、体重、眼科的検査、血液学的検査、臨床生化学、尿検査、病理学的検査、の各項目であった。対照群の2群と高用量群の動物、及び試験中に死亡例がみられた低用量・中用量群の動物を対象として、完全な組織学的検査を行った。組織学的検査は、肝臓、腎臓、肺、甲状腺、精巣、副精巣、卵巣、さらに試験終了時にと殺された低用量・中用量群中で異常が観察された動物に限った。

ピペロニルブトキシド投与に関連した臨床徴候は観察されなかった。全投与群の大部分の動物に及んだ症状が、25~28週と63~67週に2度みられ、この症状は唾液腺炎(sialodacryoadenitis)と診断された。500 mg/kg体重/日投与群のラット雄雌とも、試験期間中継続してその体重が対照群のそれに比べて低く、104週目での平均体重は対照群に比べ20~30%低かった。高用量群の雄雌で摂餌量の若干の減少がみられた。99週目に行った眼科学的検査では、ピペロニルブトキシド投与に起因した変化はないことが判明した。血液学的検査や尿分析によって、投与に関連した悪影響はないことが分かった。500 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシドを投与された雌ラットでは、試験期間を通じて対照群に比べてコレステロール値の増加がみられた。さらに、98週目のサンプリング時に、この群で血中尿素窒素(BUN)値の上昇がみられた。他の生化学的パラメーターの統計学的差異は、生物学的な関連性はなかった。試験終了時の死亡頻度は、(0(2群))、30、100、500 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ82%、78%、87%、82%、78%(雄)、55%、68%、63%、43%、50%(雌)であった。

100及び500 mg/kg体重/日投与群の雄雌とも、肝臓重量の増加がみられ、これは、肉眼的肝膨大の高発生頻度、組織学的小葉中心性肝細胞の過形成及び肥厚、さらには時折褐色を帯びた細胞質沈着物を含む膨大した好酸性細胞の存在に対応していた。2つの高用量群の雌ラットで腎臓重量の増加が認められ、これは、組織学的に慢性間質性糸球体腎炎*の高頻度発生に対応していた。他の組織学的変化は、内分泌器官に限定していた。500 mg/kg体重/日投与群の雄及び雌で、甲状腺膨大がみられ、これは組織学的に濾胞(follicles)の全身/病巣部過形成や膠質中の色素沈着増加の高発生頻度に対応していた。500 mg/kg体重/日投与群の

雌で、副腎と卵巣の膨大の僅かな高発生頻度がみられたが、これは組織学的変化との関連性はなかった。雄の副腎中には、膨大した病巣や粗く空胞化した皮質細胞は存在しているようには見えなかった。両側及び片側精巣萎縮の同時発生頻度は、各群間で同様であった。両側精巣萎縮の発生頻度に関しては、対照群と全投与群との間に有意差があった。さらに、傷害の重症度や間質細胞過形成に関して、正の用量相関性傾向がみられた。両側精巣萎縮の発生頻度は、ピペロニルブトキシドの0、30、100、500 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ17%、33%、47%、43%の割合であった。下垂体領域の形態分析では、対照群と比べて、最高用量群の雄のみに減少がみられた。全投与レベルでの傾向分析の結果、腫瘍数については増加(リンパ系、甲状腺)と減少(乳房、下垂体)の両方がみられた。こうした差は、群間の対(つい)比較では統計学的に有意差はなく、このラットの系統種においては、腫瘍の発生頻度は集団内背景対照群の発生頻度の範囲内であった。こうした観察に基づいて、現在の試験の条件下ではピペロニルブトキシド投与に関連した発がん性の可能性はないといえる。

*原文のglomerulonephritisは、glomerulonephritisのミススペルとして訳した

観察された広範囲の、肉眼的・臓器重量・組織学的な各変化は、被験物質の生物学的活性を反映している。主要な標的臓器である肝臓の膨大は、肝酵素誘導物質としての化合物の生物学的活性と連動していた。内分泌臓器やホルモン感受性臓器における、形態学的変化の発生頻度や、対照群と投与群間の傷害発生頻度の広範囲な差は、肝酵素誘導によってもたらされたホルモンレベルの変化の結果であるとの説明を強く支持している。全投与量レベルで観察された両側精巣萎縮が認められたため、本試験ではNOAELは決められなかった(Graham, 1987年)。

繁殖試験 (原文 p.3)

ラット

同腹児2匹を用いた2世代繁殖試験では、7週齢の一群雄雌各26匹の(F₀)ラットに、雄では0、300、1,000、50,000 ppm(0、20、68、350 mg/kg体重/日相当量;試験の1~28週間で計算された平均摂餌量)のピペロニルブトキシドを、雌では0、29、94、480 mg/kg体重/日(試験の1~28週間で計算された量)のピペロニルブトキシドを混餌投与した。安定性、均一性、飼料中の実濃度と見かけ濃度との対応性は、試験前及び試験中に数回チェックし、受け入れ可能であることが分かった。ラットの個別の飼料量は、交配85日前、2回の交配期間中、予定されたと殺時期まで、それぞれ同量で維持された。F_{1b}世代の同腹児は、分娩の21日目後に離乳させ、一群雄雌各26匹のラットをF_{1b}成獣世代用として選択した。これらの動物を交配前の83日間、個別の飼料で飼育した。動物の毒性徴候を観察し、体重及び摂餌量を記録した。病理学的検査として、成獣ラットや選択した数の離乳児動物の、主として外表と内側の肉眼検査を行った。対照動物ラット、高用量投与ラット、及び2つの交配期間で交配が成功しなかった低・中用量群ラットの生殖腺を対象として組織病理学検査を行った。

臨床検査及び病理学的検査では、投与に関連したF₀及びF_{1b}成獣世代における毒性は認められなかった。5,000 ppm投与群の雄雌において、両成獣世代とも対照群に比べて体重は少なかった。この現象は、試験開始の数週間後から始まり、試験期間中ずっと継続された。この作用は、一時的には摂餌量減少に対応していた。交配行為、受胎率、妊娠指標、妊娠期間、出産時の生存・死亡児動物数、の各々の項目はピペロニルブトキシド投与による影響を受けなかった。全世代の児動物の生存指数、授乳指数、臨床症状、臨床病理のいずれ

の項目も被験物質による影響を受けなかった。5,000 ppm 投与群の全世代ラットにおける雄及び雌の児動物の体重は、対照群ラットのそれに比べ少なかった。この体重の影響は、出生時には検出されなかったが、分娩の4日後に観察された。親動物及び児動物発生毒性のピペロニルブトキシドのNOAELは1,000 ppmで、これは雄では68 mg/kg体重/日に、雌では94 mg/kg体重/日に相当する。また、ピペロニルブトキシドの5,000 ppmでの繁殖毒性は雄では350 mg/kg体重/日、雌では480 mg/kg体重/日に相当した(Robinsonら, 1986年)。

胎児毒性及び催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.4)

ウサギ

受精したNZWウサギ5匹に、妊娠の7～19日の間ピペロニルブトキシド(50、100、200、300、400 mg/kg体重/日)(賦形剤はコーンオイル)を強制経口投与した用量設定試験が行われた。対照群の1匹を除いて、全動物とも試験終了まで生存した。300及び400 mg/kg体重/日投与群の母動物各2匹、及び100 mg/kg体重/日投与群の母動物1匹では、妊娠の22～26日の間に胎児の全部ないしは一部の流産がみられた。2つの高用量群の動物は、投与終了時点で正常動物に比べて痩せていた。300及び400 mg/kg体重/日投与群のウサギで、有意な体重増加抑制や、時には体重減少がみられた。200 mg/kg体重/日投与群の動物では、日常的な体重増加抑制がみられた。全投与群における子宮検査パラメーターについては、一定の薬剤投与に関連する作用はみられなかった。これらの結果に基づいて、ピペロニルブトキシドの50、100、200 mg/kg 体重/日用量が、NZWウサギを用いた催奇形性試験の基準用量として選択された。

受精したNZWウサギ16匹にピペロニルブトキシド(0、50、100、200 mg/kg体重/日)(賦形剤:コーンオイル 0.5 mL/kg、100%純度品)を妊娠日数7～19日の間強制経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し、催奇形性評価用として胎児を取り出した。全動物とも試験終了までに生存した。100及び200 mg/kg体重/日投与群で排便量の減少がみられた。中・高用量群の動物で、ピペロニルブトキシド投与期間中に、僅かな体重減少がみられた。全妊娠期間中に亘って、ピペロニルブトキシド投与群の体重増加値が対照群のそれと同等であり、ピペロニルブトキシド投与期間中に体重の実質的な回復がみられた。用量相関的ではなかったが、全投与群で対照群と比べて平均着床後胚死亡数が僅かに増加した。投与群では奇形が偶発的に発生したが、ピペロニルブトキシド投与とは関係性がないと考えられた。通常よりは多い、完全な肋骨を持つ胎児数や、27個の仙椎前方椎骨(presacral vertebrae)を持つ胎児数は、対照群に比べて全投与群で増加していた。0、50、100、200 mg/kg 体重/日投与群で、前者の発達異常はそれぞれ45%、58%、59%、60%で、後者の変異は20%、32%、27%、40%であった。投与群で観察された同腹児数は、対照群のそれと差はなかった。明確な用量-反応相関性はなく、上記知見のピペロニルブトキシドとの関連性は不確かである。投与期間中の排便量の減少や、用量に相関した体重減少に基づいて、ピペロニルブトキシドの母動物毒性NOAELは、50 mg/kg体重/日となった。催奇形性のNOAELは、100 mg/kg体重/日であった(Lengら, 1986年)。

コメント (原文 p.4)

雄ラットに約500 mg/kg体重の¹⁴Cピペロニルブトキシドを単回経口投与した。薬物動態試験では、血中放射能は、投与の3～12時間後に最高値に達し、その値は24時間以内に約50%まで低下した。ほとんどの放射能物質は、投与の12～24時間後に尿及び糞中に排泄された。投与の168時間後で、回収された放射能物質

の割合は、尿中で約38%、糞中で約62%であった。組織中への分布については、最高放射能値は常に消化管中及びその内容物中でみられ、このことはピペロニルブトキシド投与後に腸肝循環が起こっていることが示唆された。肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺、精囊中にも高放射能が観察された。ピペロニルブトキシドの14回反復投与後でも、排泄様式に変化はなかった。

一連の試験は、ピペロニルブトキシドの、げっ歯類における混合機能オキシダーゼ(MFO)の阻害剤及び誘導剤としての作用機構の解明に役立った。

ラットを用いた2年間試験では、飼料中のピペロニルブトキシドの濃度を0、30、100、500 mg/kg体重/日になるように調製した。全投与群で、両側精巣萎縮発生頻度の増加のため、NOAELは決定できなかった。他の作用として、100及び500 mg/kg体重/日投与群で、肝臓重量と対応した肝細胞の過形成・膨大の増加、さらには内分泌ホルモン感受性器官での広範囲な形態学的変化や傷害の増加がみられた。こうした作用は、ピペロニルブトキシドの肝臓MFO誘発能に次ぐ、二次的なものと考えられた。ピペロニルブトキシドはラットでの発がん性はみられなかった。

ラット同腹児2匹を用いた、ピペロニルブトキシド(0、300、1000、5000 ppm)混餌投与による2世代繁殖試験では、繁殖毒性のNOAELは5,000 ppmで、これは雄では350 mg/kg体重/日、雌では480 mg/kg体重/日相当量であった。対照群との比較で、5,000 ppm 投与群で体重減少がみられたことに基づき、母動物毒性及び児動物発達毒性のNOAELは、1,000 ppmで、これは、雄では68 mg/kg体重/日、雌では94 mg/kg体重/日相当量であった。

ウサギを用いた催奇形性試験では、ピペロニルブトキシド(0、50、100、200 mg/kg体重)を妊娠7～19日目に強制経口投与し、通常よりは多い完全な肋骨や27個以上の仙椎前方椎骨といった共通した発達変異の発生頻度の増加が全投与群でみられた。明確な用量－反応相関性はなく、上記知見のピペロニルブトキシド投与との相関性は不確かであると考えられた。母動物毒性のNOAELは50 mg/kg体重/日で、胚胎児毒性のNOAELは100 mg/kg体重/日であった。

当会議で審査された毒性データは、特別な関心を喚起しなかった。当会議では、ピペロニルブトキシド毒性の追加データが存在し、そのようなデータはさらに生じ、評価のために合同会議に提供されると知らされた。したがって、以前に決定されたADI値(0～0.03 mg/kg体重)はそのまま、将来の審査に委ねられた。

当会議は、以下の試験データが、1994年までにWHOに提出された後、ピペロニルブトキシドは1995年に再度審査されるべきであることを勧告した。

- 1) 急性毒性試験
- 2) ラットでの催奇形性試験
- 3) 適切な遺伝毒性試験
- 4) イヌでの進行中の1年試験

5) マウスでの進行中の発がん性試験

6) 米国国家毒性プログラム(1979年)によって実施されるラット及びマウスでの発がん性試験

7) ヒトでの観察所見

ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1992）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
104/105 週 慢性毒性	ラット	30、100、500 mg/kg 体重/日	NOAEL は定められなかった（全投与量レベルで観察された両側精巣萎縮が認められたため） 500 mg/kg群で体重減少、コレステロール値の増加、血中尿素窒素値の上昇、甲状腺膨大、両側精巣萎縮の発生。100及び500 mg/kg投与群の雄雌とも、肝臓重量の増加。全投与群で唾液涙腺炎。
繁殖試験	ラット	雄では 0、20、 68、350 mg/kg 体重/日 雌では 0、29、 94、480 mg/kg 体重/日	NOAEL = 1,000 ppm 発達毒性：雄では68 mg/kg体重/日相当、雌では94 mg/kg体重/日相当。 繁殖毒性：雄では350 mg/kg体重/日相当、雌では480 mg/kg体重/日相当。 投与に関連したF ₀ 及びF _{1b} 成獣世代における毒性はない。5,000 ppm投与群：体重減少
催奇形性・胎児 毒性 用量設定試験	ウサギ	50、100、 200、300、400 mg/kg 体重/日	100、300、400 mg/kg 投与群の母動物で、胎児の全部ないしは一部の流産。 200 mg/kg 投与群で日常的な体重増加抑制 300、400 mg/kg 投与群で痩せ、体重増加抑制、体重減少。
催奇形性・胎児 毒性	ウサギ	0、50、100、 200 mg/kg 体 重/日	NOAEL = 50 mg/kg 体重/日（母動物毒） NOAEL = 100 mg/kg 体重/日（催奇形性） 薬剤投与期間中の排便量の減少や、用量に関連した体重減少に基づいて 100 及び 200 mg/kg 投与群で排便量減少。 全投与群で完全な肋骨を持つ胎児数や、27 個の仙椎前方椎骨を持つ胎児数の増加。
急性毒性	データなし		
亜急性毒性			
発がん性			
2 世代繁殖			
変異原性： 復帰突然変異			
変異原性： 小核試験			
皮膚感作性			
眼刺激性			

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
¹⁴ C	Carbon 14 labeled	炭素 14 放射化
Ci	Curie	キュリー
i.p.	Intra peritoneal	腹腔内
GIT	Gastrointestinal tract	胃腸管
SER	Smooth-surfaced endoplasmic reticulum	滑面小胞体
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
NOAEL	No-observed adverse effect	無有害性影響量
ppm	Part per million	百万分の1
SER	Smooth endoplasmic reticulum	滑面小胞体
F _{1b}	First filial generation b	雑種第 1 代 b
F ₀	Zero filial generation	親世代
MFO	Mixed-function oxydase	混合機能オキシダーゼ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

ピペロニルブトキシド 評価書と訳と情報整理

JMPR: 1995

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr15.htm>

903. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)

ピペロニルブトキシド 評価書和訳と情報整理 JMPR (1995) 目次

説明 (原文 p.1)	68
一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)	68
1. 生化学的側面 (原文 p.1)	68
(a) 吸収、分布、排泄 (原文 p.1)	68
(b) 酵素及び他の生化学的パラメータへの作用 (原文 p.2)	69
2. 毒性試験 (原文 p.4)	73
(a) 急性毒性 (原文 p.4)	73
(b) 短期毒性 (原文 p.4)	73
(c) 長期毒性及び発がん性 (原文 p.7).....	78
(d) 繁殖毒性 (原文 p.10)	83
(e) 発達毒性 (原文 p.11).....	85
(f) 遺伝毒性 (原文 p.13)	87
(g) 特別な試験 (原文 p.13).....	87
3. ヒトでの観察 (原文 p.14)	89
コメント (原文 p.14)	90
毒性学的評価 (原文 p.15).....	92
ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要 (評価書:jmpr 1995)	94
略称.....	98

原文 目次

原文ページ

説明	1
一日摂取許容量の評価	1
生化学的側面	1
吸収、分布、排泄	1
酵素及び他の生化学パラメータへの作用	2
毒性試験	4
急性毒性	4
短期毒性	4
長期毒性及び発がん性	7
繁殖毒性	10
発達毒性	11
遺伝毒性	13
特別な試験	13
皮膚・眼刺激及び皮膚感作性	13
混合物試験	13
ヒトでの観察	14
コメント	14
毒性学的評価	15
参考文献	16

Explanation	1
Evaluation for acceptable daily intake	1
Biochemical aspects	1
Absorption, distribution, and excretion	1
Effects on enzyme and other biochemical parameters	2
Toxicological studies	4
Acute toxicity	4
Short-term toxicity	4
Long-term toxicity and carcinogenicity	7
Reproductive toxicity	10
Developmental toxicity	11

Genotoxicity	13
Special studies	13
Dermal and ocular irritation and dermal sensitization	13
Studies with mixtures	13
Observations in humans	14
Comments	14
Toxicological evaluation	15
References	16

ピペロニルブトキシド

第1稿はA. Morettoによって作成された。

Istituto di Medicina del Lavoro,

Universita degli Studi di Padova, Padua, Italy

説明 (原文 p.1)

ピペロニルブトキシドは、これまで1965年、1966年、1972年(付属文書 1, 参考文献3, 6, 18)の各年に、国連食糧農業機関(FAO)/世界保健機関(WHO)合同残留農薬専門家会議(JMPR)によって評価されている。一日摂取許容量(ADI)の0~0.03 mg/kg体重は、イヌを用いた短期試験に基づいて1972年に設定された。1992年のJMPRは、現存の一日摂取許容量(ADI)を確認し、ピペロニルブトキシドは1995年に、以下の各項目に関する試験と結果の提出後に審査されるべきであることを推奨した。この項目は、ラットでの急性毒性と催奇形性、適切な遺伝毒性試験、イヌでの現行の1年試験の結果、マウスでの現行の発がん性試験、アメリカ国家毒性プログラムの範囲内で実施されたラットとマウスでの発がん性試験、ヒトでの観察、である。

ピペロニルブトキシドはCCPRの定期的な審査プログラムの範囲内で、現行の会議で再評価され、全評価データをまとめたモノグラフが準備された。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

1. 生化学的側面 (原文 p.1)

(a) 吸収、分布、排泄 (原文 p.1)

Swiss-Websterマウス(18~20 g)に、雄2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖の α -メチレン又は α -炭素に ^{14}C 標識化した1.7 mg (5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重)のピペロニルブトキシドを強制経口投与した。放射能炭素は投与の0.5、1、2、4、6時間後に、次の48時間後までは6時間毎に測定し、尿及び糞は投与の12、24、48時間後に測定した。[メチレン- ^{14}C]-ピペロニルブトキシド投与の2日後に、放射能標識物質の97.2%が回収され、その内訳は炭酸ガス中に75.5%、尿中に6.1%、糞中に4%、カーカス中に6.8%であった。2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖標識ピペロニルブトキシドを投与後、放射能標識物質の75%が回収され、その内訳は、尿中に65%、糞中に8%、炭酸ガス中に1%以下であった。後者の場合、尿中代謝物は親化合物の脱メチル化誘導体であった。図1には、哺乳類でのピペロニルブトキシド推定代謝経路を示した(Kamienski 及びCasida, 1970)。

同様の試験で、SD系ラットの雄に標識ピペロニルブトキシド(3.4 mg(10 μmol)/kg体重)を強制経口投与した。総標識体(呼気炭酸ガス中及び尿中)は48時間後で72~74%が回収され、その排泄パターンはマウスで観察されたパターンと同様であった。

成熟SD雄ラットに、メチレンジオキシ又は α -メチレン側鎖に ^{14}C 標識化したピペロニルブトキシドを単回静注投与した。瘻管(fistula)から集めた胆汁サンプル及び10個の尿サンプルをピペロニルブトキシド投与前(1サンプル)、及び投与後8時間まで種々な時間間隔で採取し、かつ呼吸も収集した。尿中及び胆汁中から10種以上の代謝物が検出されたが、化合物(構造式)は同定されていない。親化合物は、投与の8時間後に脂肪中(総放射能標識物質の9~18%)と肺中(15~25%)のみに検出された。[^{14}C -メチレンジオキシ]-ピペロニルブトキシド

で投与後に、標識化合物の約40%は炭酸ガスとして、その他には1%以下が尿中に、3%が胆汁中に回収された。¹⁴C- α -メチレン]-ピペロニルブトキシドで投与後に、標識化合物の25~47%が胆汁中に、約5%が尿中に回収され、呼気中にはほとんど回収されなかった。上記2化合物を静注投与後に、標識化合物の最高量は、いずれも30分以内に胆汁中に検出され、尿中では25時間後に検出された。投与の約25時間後には、尿中及び胆汁中に多量の標識化合物が存在していた(Fishbein ら, 1969)。

Charles River CDラットの雄を用いて、2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖の α 位炭素の¹⁴C標識ピペロニルブトキシドによる一連の試験を実施した。ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の¹⁴Cピペロニルブトキシド(15.6 \pm 0.4 μ Ci)を単回強制経口投与した。ラットは、投与の24 時間後までに、放射能物質を¹⁴CO₂ として平均で0.18%放出した。ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の¹⁴Cピペロニルブトキシド(14.4 \pm 0.7 μ Ci)を単回強制経口投与した。投与後24時間に亘り、ラット尾静脈から血液サンプルを採取し、その放射能を分析した。血漿中の放射能は、投与の3~12時間後に最高値に達し、その値は24時間以内に約半分まで低下した。ラット4匹に、約500 mg/kg体重/日の¹⁴Cピペロニルブトキシド(14.1 \pm 1.3 μ Ci)を単回強制経口投与した。尿及び糞サンプルを集め、投与の4、8、12、24時間後に、またその後の7日間は24時間毎に、重量を測定した。ほとんど全ての放射能物質は、投与の12~24時間以内に尿中及び糞中から回収された。投与の168時間後までに、投与された放射能物質の平均回収率は、尿中で38%、糞中で62%であった。

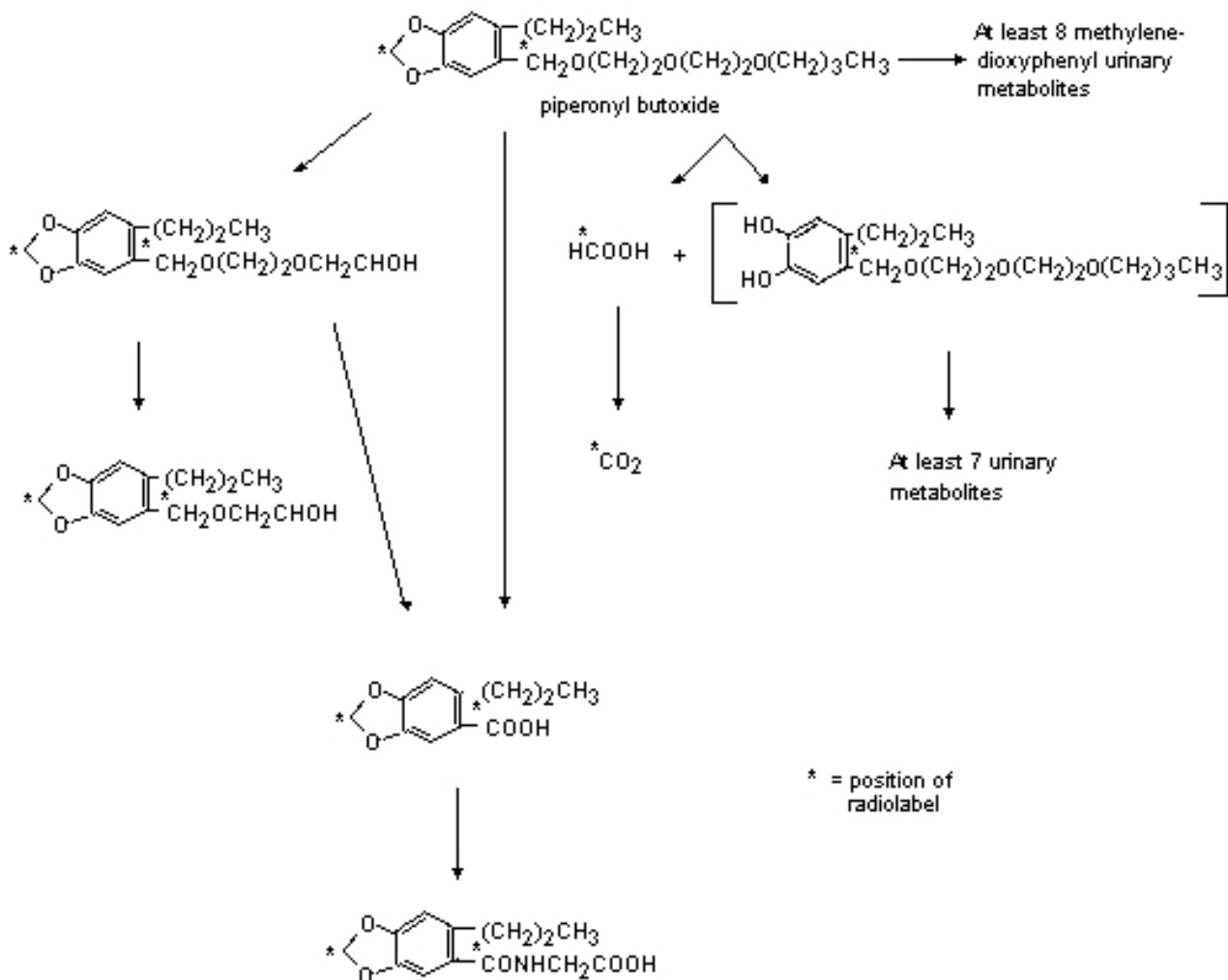
ラット20匹に、約500 mg/kg体重/日の¹⁴Cピペロニルブトキシドを単回強制経口投与した。投与の1、6、24、48、168 時間後に5匹ずつのラットをと殺し、各種組織中の放射能を測定した。いずれの測定時間においても、放射能最高値は、常に胃腸管及びその内容物中に見出された。同様に、高レベルの放射能が、肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺、精囊の各々の中に見出された。薬剤投与の1、6、24、48、168時間後に、投与放射能のそれぞれ62%、67%、37%、13%、1%が解析した組織中から回収された。ラット5匹に、約500 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシドを13日間投与した後に、約500 mg/kg体重の放射能標識ピペロニルブトキシド(9.6 \pm 0.2 μ Ci)を強制経口投与した。投与の12~48 時間後に大部分の放射能物質は尿中及び糞中から回収された。放射能標識化合物投与168時間後には、その平均回収率は尿中からが約43%、糞中からが約54%であった(Selim, 1985)。

(b) 酵素及び他の生化学的パラメータへの作用 (原文 p.2)

ピペロニルブトキシドの作用機序を解明する、*in vitro*及び*in vivo*における多くの試験が行われている。Swiss-Websterマウスの雄に450 mg/kg体重のピペロニルブトキシドを単回腹腔内投与した際には、肝臓中のミクロソーム混合機能オキシダーゼが阻害された。その阻害期間と程度は、使用した基質に依存的であった(Skrinjaric-Spoljarら, 1971)。

Swiss 雄マウスに、ピペロニルブトキシド(160 mg/kg 体重)を単回腹腔内投与した際には、投与の 1 時間後にジメチル-アミノピリンとヘキソバルビタールヒドロキシラーゼが 50~60%阻害された(Jaffe ら, 1968)。

図1. 哺乳類での、ピペロニルブトキシドの推定代謝経路



10～640 mg/kg体重のピペロニルブトキシドをマウスに腹腔内投与した際には、肝ミクロソームによるビフェニルのオルト位、パラ位の水酸化が用量依存的に、かつ二相性にみられた。パラ水酸化は、最高用量投与の30分後に80%阻害されたが、24時間以内に回復した。オルト水酸化は薬剤投与の1時間後に150%まで発生し、その活性は最高用量群では、96時間後でも上昇していた(Jaffe ら, 1969)。

ピペロニルブトキシドは*in vitro*で、肝ミクロソームによるエチルモルヒネ N-脱メチル化を阻害する。その阻害の程度は、形成されたチトクロムP450-ピペロニルブトキシド代謝物(未知)複合体の量に比例していた。肝ミクロソームのラットとマウスの違いは、マウスの方がピペロニルブトキシドによる薬物代謝物により感受性であることによって説明できる。エチルモルヒネ N-demethylase阻害のKi値は、ラットが19 $\mu\text{mol/L}$ で、マウスが6 $\mu\text{mol/L}$ であった(Franklin, 1972)。

マウスの肝ホモジネート(50 mmol/L リン酸緩衝液中で20%w/v, pH7.4)を、核、ミトコンドリア、ミクロソーム、可溶性の各分画に分け、その各々を標識ピペロニルブトキシドと共に培養した。時には補因子としてNAD、NADP、NADH、NADPHを加えた。ミクロソーム分画のみNADPH存在下で顕著な代謝活性があり、また僅か

ながらNADH存在下で活性がみられた(Kamienski及びCasida、1970)。

CF-1マウスの雄に、ピペロニルブトキシド(純度:87~89%、投与量:0.5~25 mg/kg体重)を、ペントバルビタール(40 mg/kg体重)又はゾキサゾラミン(100 mg/kg体重)を腹腔内投与する1時間前に、腹腔内単回投与した。ピペロニルブトキシドの10又は25 mg/kg体重投与群で、ペントバルビタールで誘発された睡眠時間が有意に増加し、またピペロニルブトキシドの5、10、25 mg/kg体重投与群で、ゾキサゾラミン誘発の麻痺時間が延長した(Conney ら、1972)。Skinjaric-Spoljar(1971)らは、22 mg/kg体重のピペロニルブトキシドをマウス腹腔内に単回投与した際には、ヘキソバルビタール(62.5 mg/kg体重の腹腔内投与)の睡眠時間を28~100分まで延長させることを見出している。

SDラットの雄に、67~1,000 mg/kg 体重のピペロニルブトキシド(純度:87~89%)を、ペントバルビタール(25 mg/kg 体重)又はゾキサゾラミン(70 mg/kg 体重)腹腔内投与の1時間前に、単回腹腔内投与した。1,000 mg/kg 体重のピペロニルブトキシド投与により、ペントバルビタール誘発睡眠時間は顕著に増加し、333又は1,000 mg/kg 体重のピペロニルブトキシド投与により、ゾキサゾラミン誘発麻痺時間は顕著に増加した(Conney ら、1972)。

マウスの雄とラットの雄にアンチピリン200 mg/kg体重を腹腔内投与する1時間前に、ピペロニルブトキシドを単回腹腔内投与した。アンチピリン代謝への作用に関するピペロニルブトキシドの無毒性量(NOEL)は、ラットで100 mg/kg体重、マウスで0.5 mg/kg体重であった(Conneyら、1972)。

離乳したShermanラットの雄(一群6匹)に工業用グレードのピペロニルブトキシド(純度:80%)(0、1,000、5,000、10,000 ppm)を、1、4、8週間混餌投与した。ヘキソバルビタールオキシダーゼ、アニリンヒドロキシラーゼ、パラ-ニトロアニソール-デメチラーゼ、ニトロレダクターゼ、グルクロニルトランスフェラーゼの各活性、及びP-450含有量は、5,000又は10,000 ppmのピペロニルブトキシド投与によって2~4倍増加した。肝重量及びミクロソームタンパク質が最大で50~70%増加した。電子顕微鏡検査では、肝臓実質細胞中の滑面小胞体(SER)の腫大と広範な増殖がみられた。1,000 ppm 投与群で、肝重量、P-450、グルクロニルトランスフェラーゼ活性に対する僅かな作用がみられたが、この用量ではSER増殖作用は観察されなかった。P-450含有量に対する最大作用及びP-450 関連酵素活性に対する最大作用がピペロニルブトキシド投与の1週間後にみられた。グルクロニルトランスフェラーゼ活性に与える最大作用は、薬剤投与の4~8週間後に観察された(Goldsteinら、1973)。

SDラットの雄10匹にコーンオイルに溶かした400 mg/kg体重のピペロニルブトキシド(純度不明)を腹腔内投与し、他の動物には100 mg/kg体重のpiperineを腹腔内投与した。対照群動物には、2 mL/kg体重のコーンオイルを投与した。一群5匹を薬剤投与の1時間及び24時間後にと殺し、チトクロムP450及びb5蛋白質の肝臓中レベル、及びNADPHチトクロムc 還元酵素、ベンズフェタミン、N-デメチラーゼ、アミノピリンN-デメチラーゼ、アニリン水酸化酵素の各活性を測定した。ミクロソームタンパク質濃度は、投与による影響を受けなかった。ピペロニルブトキシド投与1時間後にb5レベルは下がらなかったが、P-450レベルは約30%減少し、24時間後には前者が100%増加した。NADPHチトクロムc 還元酵素活性は、投与の24時間後に50%上昇した。N-デ

メチラーゼ 及び アニリン水酸化酵素活性は、ピペリン又はピペロニルブトキシドのいずれか投与1時間後に、それぞれ20%、50%低下した。これらの活性は、24時間後まではピペリン投与動物では低いままであったが、ピペロニルブトキシド投与動物では30~80%増加した(Dalvi及びDalvi, 1991)。

CD-1 マウスの雄に、薬剤(パラチオンメチル、アジンホスメチル、パラチオン、アジンホスエチル、又はこれらの酸素同族体)単回腹腔内投与の1時間前に、400 mg/kg 体重のピペロニルブトキシドを単回腹腔内投与した。酸素同族体の半数致死量(LD₅₀)には変化がなかったが、メチル同族体のそれは減少し、またパラチオンメチルの LD₅₀は40倍、アジンホスエチルのそれは3倍増加した。エチル同族体の LD₅₀は減少し、パラチオンエチルの50%、アジンホスエチルのそれは85%それぞれ減少した。ピペロニルブトキシドで前投与された動物における全殺虫剤の血漿中レベルは、ピペロニルブトキシド投与の30分後に3~7倍増加した(Levine 及び Murphy, 1977a)。パラチオンメチルが無毒化され、パラチオンエチルないしはアジンホスエチルが無毒化されないことはグルタチオン依存的経路で継続されることが示唆された(Mirerら1977; Levine 及び Murphy, 1977b)。

3ヶ月齢のCD-1マウスに600 mg/kg体重のピペロニルブトキシドを単回腹腔内投与した際には、肝毒性(これは、ピペロニルブトキシド投与2時間前ないしは1時間後に、600 mg/kg体重のacetaminophen*を経口投与することによって惹起した)を減弱させた。肝毒性はグルタチオン量の減少、血漿ソルビトール脱水素酵素、病理組織学的肝臓壊死によって調べた。肝臓の混合機能オキシダーゼ系が、acetaminophen*の毒性をもつ求電子性代謝物を誘発するため、恐らくピペロニルブトキシドはその酵素系を阻害することによって作用を発揮するものと考えられた(Bradyら, 1988)。

*原文どおり

10匹のSyrian goldenハムスターに、17.8 mg/kg体重のN-ニトロソジエチルアミンを週に2回20週間皮下注入する2時間前に、400 mg/kg体重のピペロニルブトキシドを前投与したところ、N-ニトロソジエチルアミンに起因する肺癌の発生を抑制することができた。肺癌を発生した動物数は、対照群でゼロ、N-ニトロソジエチルアミン単独投与群で6匹、ピペロニルブトキシド+ニトロソアミン投与群でゼロ匹、ピペロニルブトキシド単独投与群でもゼロ匹であった。気管腫瘍は、上記の4群で、この順に0匹、10匹、5匹、0匹の発生がみられた。発がん抑制効果は、気管、肺、肝臓中でのN-[エチル-1-¹⁴C]-ニトロソ-ジエチルアミンと高分子物質との共有結合減少(50%以上)に相関していた(Schuller 及びMcMahon, 1985)。

8週齢のCD-1マウスの雄に対して、ピペロニルブトキシド(0、10、30、100、300 mg/kg体重/日になるように調製した)又は0.05%(w/w)のフェノバルビタールナトリウムを42日間混餌投与した。浸透圧ポンプを7日間マウスに埋め込み、これを使用して5-ブromo-2'-デオキシウリジン (BrDU) を投与し、複製DNA合成を0~7日及び35~42日の間に調べた。肝分画をBrDU抗体で免疫染色し、複製DNA合成を行っている肝細胞核の割合について、顕微鏡検査により少なくとも1,000個の核を数えた。生体異物代謝を、肝P-450内容物や、肝ミクロソーム中の7-エトキシレゾルフィンO-デエチラーゼ、7-ペントキシレゾルフィンO-デペンチラーゼ(depentylase)、エチルモルヒネN-デメチラーゼの各活性を測定することによって評価した。陽性対照物質としてフェノバルビタールナトリウムを使用した。相対肝重量は、300 mg/kg体重のピペロニルブトキシドと20%フェノバルビタールナトリ

ウム投与の7日後に、約15%増加した。42日後には、上記重量は100 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシド投与後に約10%、300 mg/kg体重/日投与時に約20%増加した。マウスにミゾナル (Midzona) 肝細胞膨大が、300 mg/kg体重/日投与群で7日間ないしは42日間、100 mg/kg体重/日投与群で42日間観察された。フェノバルビタールナトリウムの7日間ないしは42日間投与の後に、小葉中心性膨大が誘発された。複製DNA合成が高用量ピペロニルブトキシドの7日間投与において350%まで、フェノバルビタールナトリウムの7日間投与で825%まで誘発されたが、いかなる投与量でも42日後には有意な増加はみられなかった。ミクロソームタンパク質及びP450含有量の用量相関的な増加が42日目にみられ、その増加は100 mg/kg体重以上投与群で統計的に有意であった。ピペロニルブトキシド投与マウスで、7-エトキシレゾルフィンO-デエチラーゼ、7-ペントキシレゾルフィンO-デペンチラーゼの各活性増加は一定ではなかったが、エチルモルヒネN-デメチラーゼ活性の増加(20~50%)が42日目に用量依存的にみられた。フェノバルビタールナトリウムで42日間投与した際には、測定した全パラメータの増加がみられた。このように、ピペロニルブトキシド(及びフェノバルビタールナトリウム)は、肝細胞複製の一過性刺激、及び長期試験において肝結節を誘発した用量で、肝重量、形態、酵素誘導に対して永続的影響を与えた(Phillipsら, 1995)。

2. 毒性試験 (原文 p.4)

(a) 急性毒性 (原文 p.4)

SD CDラット(一群雄雌各5匹)に、平均濃度5.9 mg/Lのピペロニルブトキシド(純度, 90.78%)を4時間吸入暴露した。粒子の空気動学的平均粒子径は2.6 µmであった。噴霧前の直径が約1 µm以下で、約95%は10 µm以下であった。全動物は、暴露投与後の15日間の観察期間中生存していた。ピペロニルブトキシド暴露によって、過度の流涙(lacrimation)と流涎(salivation)、鼻汁(nasal discharge)、呼吸困難(laboured breathing)が起こったが、全動物とも回復した。死後に目立った徴候はなかった(Hoffman, 1991)。その他のデータは表1に示している。

(b) 短期毒性 (原文 p.4)

マウス

ICR (Crj:CD-1) マウス(一群雄雌各10匹)に、ピペロニルブトキシド(0, 1,000, 3,000, 9,000 ppm)(純度不明)を20日間混餌投与した。動物の死亡の有無は毎日観察し、体重測定と臨床所見は投与の1, 2, 3, 7, 14, 20日目に行い、1ケージ当たり5匹の動物の摂餌量を、0~3, 3~7, 7~14, 14~20日に測定した。投与の終了時に、血液臨床化学的検査を行い、肝臓、腎臓、脾臓の各重量を測定し、肝臓と腎臓の組織学的検査を行った。死亡例はなかった。試験終了時での高用量群の体重は対照群に比べて約15%少なく、中用量群の雌の体重は、投与2日目で10%、試験終了時で8%少なかった(ただし統計的に有意ではなかった)。低体重と摂餌量の減少とは明らかに関連性があった。肝臓重量は、雄及び雌とも用量依存的に増加した。即ち、雄は低用量群で22%、中・高用量群で79%、雌は中用量群で62%、高用量群で78%増加した。高用量群では、腎臓重量は雄で29%、雌で18%減少し、脾臓重量は雄で25%、雌で33%減少した。高用量群の動物では、血清コレステロールが、雄で31%、雌で67%増加し、血清リン脂質が雄で28%、雌で38%増加し、総血清タンパク質が雄で19%、雌で18%増加し、γ-グルタミン酸転移酵素(γ-GTP)が雌で**235%***増加していた。こうした増加は、中用量群の何匹かにもみられた。肝臓の顕微鏡検査で、高用量群の全動物で肥厚性肝細胞、単細胞壊死、小葉中心領域への細胞浸潤がみられた。腎臓には顕著な変化はなかった。肝臓への作用のNOAELは、1,000 ppmで

150 mg/kg体重/日に相当した(Fujitaniら, 1993a)。

*原文のとおりとした

表1. ピペロニルブトキシドの動物での急性毒性

動物種	性	投与ルート	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ (mg/kg 体重又は mg/L空気)	純度(%)	参考文献
マウス	NR		4.0	NR	Negherbon(1959)
ラット	雄	経口	4.57	90.78	Gabriel(1991a)
	雌		7.22		
	NR		8.0-10.6	NR	Sarles ら. (1949)
		13.5	Lehman(1948)		
		11.5	Lehman(1951)		
		雄、雌	吸入(4時間)	> 5,900	90.78
	NR	皮下	> 15.9	NR	Sarles ら. (1949)
ウサギ	雄、雌	皮膚	> 2	90.78	Gabriel(1991b)
ネコ	NR	経口	2.7-5.3	NR	Sarles ら. (1949)
イヌ			> 10.6		
			> 8.0		

NR: 報告なし

Crj: CD-1雄マウス(一群20匹)に、ピペロニルブトキシド(0、1,500、3,000、6,000 ppm)(純度不明)を7週間混餌投与した。摂餌量を毎週測定し、挙動試験をピペロニルブトキシド投与の第4週目(探査行動)、第6週目(複式水T迷路)、第7週目(探査行動)に実施した。ピペロニルブトキシド投与の第1週目に、中・高用量群で、薬剤に関連した摂餌量減少がみられた。第4週目でのT迷路試験ないしは探査行動では、一定の顕著な作用はみられなかった。第7週目では、探査行動試験におけるいくつかのパラメータに変化がみられた(Tanaka, 1993)。

ラット

ピペロニルブトキシド5,000 ppmを17週間混餌投与したラットで、わずかな脂肪変性を伴った周辺細胞の膨大が観察された(Lehman, 1952a, b)。

ラットに、224 mg/kg体重までの活性成分を週毎に6回投与した際には、最終投与の3週間後で、剖検上での作用はみられなかった。但し、提供された詳細は僅かしかない(Sarles ら, 1949)。

SDラット(一群雄雌各10匹)にピペロニルブトキシド(0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg体重/日になるように調整した)を4週間混餌投与して用量設定試験を行った。全動物の死亡頻度と罹患頻度を1日に2

回観察し、体重と摂餌量を週毎に測定した。血液学的・生化学的検査は、ピペロニルブトキシド投与の24、25日目に行った。試験の終了時に、生存ラットを剖検し、いくつかの臓器の重量を測り、また数種の臓器については顕微鏡検査を行った。試験終了前に6匹の動物は死亡したが、その原因は麻酔時の出血に由るものであると思われた。最高用量群に、膨隆した脊柱、痩せ、悪い毛皮状態、褐色の染色化、立毛(piloerection)といった毒性の全身的徴候がみられた。体重増加抑制が、500 mg/kg体重/日投与群の雌で約20%、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で27%と雌で37%、2,000 mg/kg体重/日投与群の雄で66%と雌で92%みられた。こうした増加抑制は、摂餌量減少と部分的に相関性があった。血液学的に、また臨床生化学的に有意な変化はなかった。500 mg/kg体重/日以上ピペロニルブトキシドを投与した動物で、絶対及び相対肝重量の増加がみられた。相対肝重量については、250 mg/kg体重/日投与群の雄でも増加がみられた。最高用量群及び1,000 mg/kg体重/日投与群の数匹の動物で、副腎、腎臓、脳の各相対重量が僅かに増加していた。好酸球及び肝細胞中の空胞化消失が、全投与群で認められ、こうした傷害の重篤度は用量依存的であった。これらは、順応的变化と考えられた。1,000及び2,000 mg/kg体重/日投与群の動物で、肝細胞壊死と細胞質包接がみられた。NOAELは、肝臓への作用に基づいて125 mg/kg体重/日となった(Modeweg-Hansenら, 1984)。

同じ著者による下記に要約した発がん性予備試験では、Fischer 344/DuCrjラット(一群雄雌各10匹)に、ピペロニルブトキシド(0、2,500、5,000、10,000、20,000、30,000 ppm)(純度89%)を13週間混餌投与した。試験終了時に、生存ラットを剖検し、限定的な顕微鏡検査を行った。高用量群の雄1匹が試験終了前に死亡した。ピペロニルブトキシド投与群の全部の雄では、最終の体重減少や体重増加抑制が用量依存的にみられ、雌では2つの最高用量群でのみ顕著な影響がみられた。ピペロニルブトキシド投与群の全動物で肝重量増加がみられ、その増加率は雄では50%まで、雌では108%であった。腎絶対重量は、高用量群で増加し、相対重量も低用量群で増加した。肝細胞膨大や局所性壊死が高用量群でみられた(データは示されていない)。消化管では、ピペロニルブトキシド投与に関連した肉眼的ないしは顕微鏡的障害はみられなかったが、盲腸は組織学的には検査できなかった。全投与群で肝臓への影響があったため、NOAELは決められなかった(Maekawaら, 1985)。

Charles River CDラット(一群雄雌各15匹)に、ピペロニルブトキシド(平均分析濃度;15、74、155、512 mg/m³)(純度90.78%)を1日6時間、1週間に5日の割合で13週間吸入投与した。最高濃度は、適切な粒子サイズで作成し得る限界濃度であった。15匹の対照群ラットは、空気調整された部屋に置いた。ラットを置いた小部屋のピペロニルブトキシドの重量濃度は1日に4回測定し、1日1回ガスクロマトグラフィーで測定した。粒子サイズ分布は、各濃度のピペロニルブトキシド暴露の間、各1回測定した。試験に使用した噴霧剤の総空気力学的平均直径は1.7 µmで、幾何学的標準偏差は2.6であった。平均して、直径10 µm以下の粒子が37%で、1 µm以下が29%であった。異常症状は、各ピペロニルブトキシド濃度暴露中に1度みられ、詳細身体検査は全動物を対象にしてピペロニルブトキシド投与前に1度、投与中は週毎に実施した。眼科検査は、全動物を対象にしてピペロニルブトキシド投与前に1度、及びと殺の前日に実施した。体重測定は、ピペロニルブトキシド暴露前、試験第1日目の暴露を行う直前、それ以降は週毎、と殺直前のそれぞれで測定した。試験終了時には、血液学的・血液化学的パラメータの測定、選択した臓器重量測定、完全な肉眼的死後検査、選択した全動物から得た組織の顕微鏡的検査を行った。

体重増加や摂餌量はピペロニルブトキシド暴露によって影響を受けず、全動物とも試験終了時まで生存した。眼科検査では、ピペロニルブトキシド暴露に関連した眼球への影響はなかった。155及び512 mg/m³投与動物で用量に相関した鼻水、顔面上や四肢上での乾固物質、肛門性器の着色の増加がみられた。アスパラギン酸とアラニンアミノ基転移酵素、及びグルコースの血清中レベルが僅かに(10~28%)減少したが、一方では尿素窒素、総蛋白質、アルブミン値が高用量群の雄及び雌で僅かに(4~10%)増加した。こうした値の差異の全てが統計的に有意ではなく、また用量-反応相関性が常にみられた訳ではなかったが、雄雌とも上記と同様の傾向がみられた。高用量群の動物で、肝臓及び腎臓での絶対・相対重量の統計学的に有意な増加がみられ、腎臓相対重量は10~12%、肝臓の絶対・相対重量は20~29%増加した。同様に、155 mg/m³投与群の雄及び雌で、肝臓の相対重量が有意に上昇(8~9%)した。肝細胞細胞質の小胞形成(vesiculation)や空胞化がほとんど全てのピペロニルブトキシド投与動物にみられ、それは高用量群でより顕著な傾向がみられた。発生頻度ないしは上記の重篤度のいずれも明確な用量に関連した増加はなかった。喉頭の多列円柱上皮(pseudostratified columnar epithelium)の扁平ないしは鱗状化生が数匹のピペロニルブトキシド暴露動物と1匹の対照雌動物にみられ、高用量群でより重篤であった。同様な化生性変化が512 mg/m³投与群の数匹の動物と15 mg/m³投与群の1匹の雌で、腹側憩室(ventral diverticulum)に沿った円柱上皮でみられた。通常は喉頭内で、扁平上皮の肥厚や過角化(hyperkeratosis)が少数の512 mg/m³投与動物にみられた。喉頭粘膜の炎症が全投与動物でみられ、最高用量群では僅かながらより重篤であった。全ての変化は、全身毒性というよりむしろ刺激のあることを暗示している局所的反応と考えられた。ラット死亡後に、肉眼的・顕微鏡的に検査した組織や臓器における他の所見では、顕著なものはなかった。155 mg/m³投与群では全身毒性はなかったが、512 mg/m³投与群で肝臓及び腎臓への作用がみられた(Newton, 1992)。

Fischer 344/DuCrjラット(一群雄雌各10匹)にピペロニルブトキシド(0, 6,000, 12,000, 24,000 ppm)(純度不特定の工業用グレード)を13週間混餌投与した。動物の死亡頻度を毎日観察し、体重と臨床症状はピペロニルブトキシド投与後の最初の5日間は毎日、その後は1週間に2回測定した。摂餌量と飲水量は、各投与群の約6匹のラットを対象として4, 11, 18, 39日目に測定した。試験の最終日に、血液学的・血液化学的パラメータを測定し、動物を剖検した後に選択した臓器重量を測り、肝臓と腎臓は組織学的検査を行った。死亡例はなかった。臨床症状として、ピペロニルブトキシド投与の2日~20日目に鼻血があり、用量依存的な腹部膨満がみられた。高用量群では、ピペロニルブトキシド投与の4日後に摂餌量は約46%、飲水量は28%減少したが、他の日には観察されなかった。高用量群の体重は顕著に減少し、その程度は、雄で36%、雌で24%であった。血液中のヘモグロビン値は用量依存的に減少したが、この減少は高用量群(10~11%)、中用量群の雌(7%)でのみ統計的に有意であった。高用量群の雌で平均赤血球ヘモグロビン量の減少がみられた。血清アルブミンは16~23%、コレステロールは88~93%増加し、また高用量群の雄でのγ-グルタミルトランスペプチダーゼは対照値に対して5~6倍増加し、尿素窒素は同じく24%増加した。血清蛋白質は全投与群の雌で、また血清リン脂質は高用量群の雌で増加していた。一方では、血清トリグリセリド値は高用量群の全ての雄で減少し、またビリルビンとグルコース値は高用量群の雄で減少していた。絶対・相対肝臓重量は用量依存的に増加したが、中用量群の雄(47%)と高用量群の雄及び雌(57~94%)のみで顕著に増加した。相対腎臓重量は、対照値の1.42%まで用量依存的に増加した。好塩基微細物質を含む肥厚性(hypertrophic)肝細胞が、高用量群の動物中にみられた。門脈周辺領域内に、時には凝固性壊死物質や楕円形細胞増殖を伴った著しい肝細胞空胞化が観察された。雄ラットでは、腎皮質中に近位曲管(proximal convoluted tubules)や上皮の萎縮(atrophy)がみら

れた。肝臓及び腎臓への影響のため、NOAELは決められなかった(Fujitaniら, 1992)。

同じ試験条件下で行われた継続的試験では、ピペロニルブトキシド投与の1、2、4、12週間後の血液学的・臨床化学的・形態学的の各観察により、全ての変異は時間依存的に発生し、変異のいくつか(肝及び腎重量の増加、肝臓の形態学的変化)は、ピペロニルブトキシド投与の1週間目からすでに始まっていることが判明した(Fujitaniら, 1993b)。

ウサギ

5%懸濁液中で、108 mg/kg体重までのピペロニルブトキシド(活性物質)を週3回投与した際に、最終投与の3週後での剖検で何らの影響も見当たらなかった。ただし、詳細についてはほとんど示されていない(Sarlesら, 1949)。

イヌ

イヌ(一群雌雄各1~3匹)にピペロニルブトキシド(0、3、32、106、320 mg/kg体重/日)を1週間に6回の割合で1年間カプセル経口投与した。2つの最高用量群の全てのイヌで体重減少がみられたが、体重増加の大きな変動や試験動物数が少なく、対照群と低用量群との比較は意味あるものとはならなかった。用量に関連した相対肝臓質量増加がみられた(ただし、統計学的解析は報告されていない)。このことは不特定病理組織学的変化と関連性があった。100及び320 mg/kg体重/日投与群で、腎及び副腎重量の増加がみられた(Sarles及びVandergrift, 1952)。

ビーグル犬(一群雌雄各2匹)に、ピペロニルブトキシド(500、1,000、2,000、3,000 ppm相当量)(純度90.78%)を8週間混餌投与した。飼料は毎週調製した。餌混合物中のピペロニルブトキシドの実際の含量と均一性は3週間間隔で測定し、満足できるものであることが判明した。動物の死亡と毒性症状は少なくとも1日2回観察し、詳細な観察結果を少なくとも週に1度は記録し、さらに体重と摂餌量を週毎に記録した。身体検査と血液学的・生化学的試験は全動物を対象として、ピペロニルブトキシド暴露前と投与終了時に行った。主要な全組織及び臓器は顕微鏡的に検査した。選択した臓器の重量を測定した。全動物とも試験終了まで生存した。投与動物の体重増加は、対照群(17%と14%の体重増加)に比べて、1,000 ppm投与群の雄及び雌で、試験開始時体重より14%及び9%減少し、2,000 ppm投与群で6%及び7%、3,000 ppm投与群で7%及び4%減少した。3,000 ppm投与群で摂餌量抑制(19%及び23%)がみられた。血液学的パラメータでは、ピペロニルブトキシド投与に関連した変化はなかった。2,000及び3,000 ppm投与群の雄及び雌で、対照群に比べて約1.5倍高いアルカリホスファターゼ活性がみられ、また絶対・相対肝臓重量や胆嚢(gall-bladder)重量の増加がみられた。ピペロニルブトキシド投与に起因すると考えられた肉眼的変化はなく、また顕微鏡検査でも、変化はピペロニルブトキシドで投与された全部の雄、及び2つの高用量群の雌での、分散した僅かな肝細胞の膨大到過ぎなかった。肝臓への影響により、NOAELは決められなかった(Goldenthal, 1993a)。

ビーグル犬(一群雄雌各4匹)にピペロニルブトキシド(活性成分として100、600、2,000 ppm相当量)(純度90.78%)を1年間混餌投与した。飼料は週毎に調製し室温で保存した。化合物の安定性は2回測定した。最初の試験では、多分技術的な問題があったため、ピペロニルブトキシドは10日間で10%損失し、2度目の試験

では調製の10日目に初期含量の97～101%となった。実際の含有量は16回測定し、表示含量の87～110%であることが判明した。ピペロニルブトキシド混合物の均一性もまた満足すべきものであった。イヌの死亡と毒性症状は少なくとも1日2回観察し、詳細な観察結果を少なくとも週に1度は記録した。体重と摂餌量は試験の最初の14週間は週毎に記録し、それ以降は2週ごとに記録した。眼科的検査はピペロニルブトキシド投与の直前及び試験終了時に行った。身体測定は、全動物を対象としてピペロニルブトキシド暴露前及び暴露の3、6、9、12ヶ月後に行った。血液学的・生化学的試験、及び尿分析は全動物を対象としてピペロニルブトキシド暴露の6及び12ヶ月後に行った。主要な全組織と臓器は顕微鏡的に検査した。選択した臓器の重量を測定した。全動物とも試験の終了まで生存し、ピペロニルブトキシド投与に関連した臨床的ないしは眼科的的症状はなかった。2,000 ppmのピペロニルブトキシド投与群の体重は、投与前(初期)に比べて2%少ないか3%重く、一方では対照群の体重は22～25%重かった。投与に関連した摂餌量減少が、600 ppm(15%)投与と2,000 ppm(20%)投与群の雄でみられた。統計学的に有意ではないが、ピペロニルブトキシド投与群の雌で摂餌量の僅かな非用量依存的減少がみられた。

ピペロニルブトキシド投与に関連した血液学的パラメータの変化は観察されなかった。投与の6ヶ月及び12ヶ月後に、2,000 ppm投与群において、アルカリホスファターゼ活性が対照値に比べて3～5倍増加し、コレステロール値は、統計学的に有意ではないものの雌で減少していた。2,000 ppm投与群の雄及び雌で肝臓及び胆嚢絶対重量が22%と36%、相対重量が52%と86%上昇し、雌では甲状腺及び副甲状腺重量が平均して34%増加した。こうした変化は、甲状腺の顕微鏡的变化と相関性がなく、生物学的に重要性であるとは考えられなかった。ピペロニルブトキシド投与に関連した病理組織学的変化は、2,000 ppm投与群の雄及び雌での、肝細胞の分散化した僅かな肥厚に限られていた。NOAELは、2,000 ppm投与群の肝臓への影響、及びいくつかの臨床化学的変化、体重増加抑制に基づいて、100 ppm(16 mg/kg体重/日相当量)となった(Goldenthal, 1993b)。

サル

2匹のアフリカミドリザルに、ピペロニルブトキシド(32、106 mg/kg体重/日)を1週間あたり6日間の割合で経口投与した。顕微鏡的検査では、僅かな変化がみられたのみであった(Sarles及びVandergrift, 1952)。

(c)長期毒性及び発がん性(原文 p.7)

マウス

7日齢のマウス(一群雄雌各18匹(C57Bl/6× C3H/Anf) F1及び(C57Bl/6×AKR))に0.5%ゼラチン中のピペロニルブトキシド(100 mg/kg体重、純度不明)、ないしは464 mg/kg体重のButacideを、胃管を使って投与した後に、同量のピペロニルブトキシド(体重調整をしていない)を4週齢になるまで毎日投与した。引き続き、これらマウスに300 ppmのピペロニルブトキシドを含む飼料を与えた。幼獣や若年マウスにとっては、上記投与量は最大耐用量であると報告されている。70週齢になったところで全マウスをと殺し、腫瘍発生頻度を79～90匹の各性・各系統の剖検マウス(これらのマウスは、ピペロニルブトキシド投与をされていないか又はゼラチンのみを与えられた)と比較した。ピペロニルブトキシド投与群マウスと対照群マウスとの間に、腫瘍発生頻度の点で有意差はなかった。但し、著者らは追加評価が必要である、と結論している(Innes ら, 1969)。本試験は、当会議によって適切であるとは考えられないと結論された。

B6C3F1マウス(一群雄雌各50匹)に、ピペロニルブトキシド(5,000、10,000 ppm)(純度、88.4%)を30週間混餌投与した。次の82週間中での、体重増加抑制が、予測された減少よりも明らかに大きかったため、投与量を500又は2,000 ppmまで減量した。対照群は雄雌各20匹とした。動物の毒性症状を1日に2回観察し、体重は少なくとも月に1回記録した。瀕死や死亡した全動物を対象に、(もし自己融解で剖検が妨げられないならば)試験の末期に剖検を行った。主要な組織や臓器、さらに肉眼的全障害を顕微鏡的に調べた。試験終了時でも生存しているマウスの割合は、対照群の雄が85%、雌が75%、低用量群で82%と68%、高用量群で84%と70%であった。体重は用量依存的に減少し、高用量群の雌は試験の終了時に約15%まで減少した。ピペロニルブトキシド投与に関連した腫瘍発生頻度増加はみられなかったが、特に雄でしばしば肝細胞癌の発生がみられ、その発生頻度は対照群で50%、低用量群で34%、高用量群で40%であった。新生物及び非新生物傷害の発生頻度に関して、統計学的有意差はなかった(米国国立癌研究所, 1979)。

CD-1マウス(一群雄雌各60匹)に、ピペロニルブトキシド(0(2つの対照群)、30、100、300 mg/kg体重/日に調整された用量)(純度90.78%)を78週間混餌投与した。飼料は週毎に調製し、用量は体重及び摂餌量に基づいて調整した。実際の飼料中のピペロニルブトキシド用量(濃度)、均一性、安定性を分析した。低及び高用量の実際の平均濃度は99%及び95%であった。飼料中のピペロニルブトキシドの均一性と安定性は満足すべきものと考えられた(14~21日後で濃度の低下はなかった)。動物の毒性症状を1日に2回観察した。摂餌量及び体重については、ピペロニルブトキシド投与の第1週目に1回、次いで2週間に1回測定した。雄雌各10匹について、対照群と高用量群は52週目に、また全群とも試験終了時に、血液学的検査を行った。生存した全動物を剖検し、対照群と高用量群の主要組織と臓器、他の全群から得た肺、肝臓、腎臓、肉眼的傷害を顕微鏡的に検査した。肝臓から得た全スライドは、別の審査を受け、ここで報告された結果は、関与した全ての病理学者の総意ないしは大多数の意見であった。

ピペロニルブトキシド投与に関連した臨床症状や触知可能な腫瘍はみられなかった。死亡頻度(雄/雌)は、第1対照群、30 mg/kg体重/日投与群、100 mg/kg体重/日投与群、300 mg/kg体重/日投与群、第2対照群の順に、27/32、32/27、27/38、22/33、40/18%であった。高用量群での体重及び体重増加は、僅かに(時々統計学的に有意で)減少した。摂餌量に対しては顕著な作用はなかった。血液学的パラメータもピペロニルブトキシド投与によって影響を受けなかった。中・高用量群の雄及び雌で、絶対・相対肝臓重量の、用量依存的増加がみられた。肝細胞膨大が、対照群(10%と18%)に比べて、高用量(72%)と中用量(27%)投与群の雄、及び高用量群の雌(15%;対照群は0%と7%)でより多くみられた。膨大した細胞質を持つ肝細胞凝集で特徴づけられる肝細胞過形成(好酸性/明細胞病巣とも称せられる)が高用量群の雄で8%、中用量群の雌で2%、高用量群の雌で7%にみられた。肝細胞過形成の発生頻度は、対照群の雄で0%と3%、2つの対照群の雌とも0%であった。肝細胞腺腫の発生頻度は、2つの対照群(15%と13%)に比べて、中用量(37%)及び高用量(47%)投与群の雄、及び高用量群の雌(17%;対照群は3%)で高かった。多数のピペロニルブトキシド投与動物でみられた、肝細胞腺腫は、大量の顆粒状好酸性細胞質を持ち、大きくて、多面体で、密に詰まった細胞で構成されていた。この外観はCD-1マウスでみられた自発性腺腫のそれとは異なっていた。CD-1マウス腺腫の場合は、小~中程度の、十分に分化した好酸性細胞が、充実性にあるいは通常の正弦波様に分散されていた。ピペロニルブトキシド投与時にみられた腺腫の発生頻度は、ピペロニルブトキシド投与マウスでのみ増加していた。高用量群の

雄で、有意ではないが、肝細胞癌の発生頻度が増加していた(12%;対照群は3%)。ピペロニルブトキシド投与に関連した他の新生物や非新生物傷害はみられなかった。NOAELは、肝臓への作用に基づいて30 mg/kg体重/日となった(Hermanski及びWagner, 1993)。

雄のCrj: CD-1マウスに対して、ピペロニルブトキシド(0(52匹)、6,000(53匹)、12,000(100匹) ppm)(純度94.3%でサフロールやイソサフロールは含まれていない)を混餌投与し、12ヶ月発がん性試験を行った。動物の死亡頻度と罹患頻度は毎日観察し、死亡ないしは試験終了時にと殺したマウスを剖検し、肉眼的障害と肝臓を組織学的に調べた。死亡頻度は、対照群で6%、低用量群で2%、高用量群で19%であった。試験終了時の体重は、低用量群で17%、高用量群で29%減少していた。肝細胞過形成が低用量群マウスで38%、高用量群で8%にみられ、また肝細胞腺腫は13と22%、肝細胞癌は11と52%、血管内皮肉腫(haemangioendothelial)は2%と42%にみられた。肝細胞腺腫及び癌の発生については、肝細胞過形成でみられた確実な用量-反応相関性があるか否か疑問が残る。血液嚢胞を含む多病巣性壊死を含む壊死後紫斑病で定義された状態が、高用量群の17%にみられた。対照群の1匹に肝細胞過形成が、別の1匹に肝細胞腺腫がみられた(Takahashiら, 1994a)。

ラット

Wistarラット(一群雄雌各12匹)にピペロニルブトキシド(100, 1,000, 10,000, 25,000 ppm)を2年間混餌投与し、追加のラットには1,000 ppmのピペロニルブトキシドと167 ppmのピレトリンを混餌投与した。毒性臨床症状は毎日観察し、摂餌量と体重は週毎に測定した。全動物を対象に剖検を行った。雄と雌は、試験期間中は授乳期間を除いて、つがいにして飼育した(セクション(d)参照)。10,000(10~20%)及び25,000 ppm(約90%)投与群で、摂餌量の減少と連動して体重増加抑制がみられた。試験の68週までに、高用量群の全動物が死亡した。その他の群の死亡頻度(雄/雌)は、対照群、100 ppm群、1,000 ppm群、10,000 ppm群の順に、30/20%、40/30%、40/50%、60/60%であった。肝臓と腎臓の相対重量は、対照群と比べて、10,000 ppm投与群で各40%、25,000 ppm投与群で275%と150%高かった。これらの作用は、形態学的変化と関連性はなかった。腫瘍の発生頻度は増加しなかった(Sarles及びVandergrift, 1952)。

SD系CrI: CDR(SD) BRラット(一群雄雌各60匹)に、1日あたり摂取されるピペロニルブトキシド(純度89%)の飼料中濃度が0(2つの対照群)、30、100、500 mg/kg体重/日に相当する飼料を週毎(15週後は2週間毎)に104/105週間経口投与した。飼料製剤の安定性と均一性、及び飼料中のみかけの濃度と実際の濃度の対応性を試験前と試験期間中検査し、許容範囲内であることが判明した。調査パラメータは、死亡頻度、臨床症状、摂餌量、体重、眼科的検査、血液学的検査、臨床生化学、尿検査、病理学的検査、の各項目であった。対照の2群と高用量群の動物、及び試験中に死亡例のみられた低・中用量群の動物を対象として、完全な組織学的検査を行った。組織学的検査は、肝臓、腎臓、肺、甲状腺、精巣、副精巣、卵巣、さらに試験終了時にと殺した低・中用量投与中で異常が観察された動物に限った。

ピペロニルブトキシド投与に関連した臨床症状は観察されなかった。全投与群の大部分の動物に及んだ症状が、25~28週と63~67週に2度みられ、この症状は唾液涙腺炎(sialodacryoadenitis)と診断された。500 mg/kg体重/日投与群のラットの雄及び雌では、試験期間中継続してその体重が対照群のそれに比べて低く、

104週目での平均体重は対照群に比べ20～30%低かった。摂餌量の若干の減少が高用量群の雄及び雌でみられた。99週目の眼科学的検査では、ピペロニルブトキシド投与に起因した変化はないことが判明した。血液学的検査や尿分析によって、被験物質投与に関連した悪影響はないことが分かった。500 mg/kg体重/日のピペロニルブトキシドを投与した雌ラットでは、試験期間を通じて対照群に比べてコレステロール値の増加がみられた。さらに、98週目のサンプリングの時に、この群で血中尿素窒素(BUN)値の上昇がみられた。他の生化学的パラメータの統計学的差異は、生物学的にはピペロニルブトキシド投与と関連性はなかった。試験終了時の死亡頻度は、(0(2群))、30、100、500 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ82%、78%、87%、82%、78%(雄)、55%、68%、63%、43%、50%(雌)であった。

100及び500 mg/kg体重/日投与群の雄及び雌において、肝臓重量の増加がみられ、これは、肉眼的肝臓膨大の高発生頻度、組織学的小葉中心性肝細胞の過形成と肥厚、さらには時折褐色を帯びた細胞質沈着物を含む好酸性細胞の膨大に対応していた。2つの高用量群の雌ラットで腎臓重量の増加が認められ、これは、組織学的に慢性間質性糸球体腎炎*の高頻度発生に対応していた。他の組織学的変化は、内分泌器官に限定していた。500 mg/kg体重/日投与群の雄及び雌で甲状腺膨大がみられ、これは組織学的に濾胞(follicles)の全身/病巣部過形成や膠質中の色素沈着増加の高発生頻度に対応していた。500 mg/kg体重/日投与群の雌で、副腎と卵巣の膨大の僅かな高発生頻度がみられたが、これは組織学的変化との関連性はなかった。雄の副腎中の膨大した病巣や粗く空胞化した皮質細胞の存在については、陰性の傾向がみられた。両側及び片側精巣萎縮の同時発生頻度は、各群間で同様であったが、両側精巣萎縮の発生頻度に関しては、対照群と全投与量群との間に有意差があり、ピペロニルブトキシドの0、30、100、500 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ17%、33%、47%、43%の割合であった。関連データを追加的に完全に見直した結果、本知見はピペロニルブトキシド投与と関連性があるとは考えられなかった。なぜならば、この萎縮は精細管(semiferous tubules)の縮退(degeneration)ないしは精子形成不全(aspermatogenesis)と関連性がなく、また精巣重量は減少していなかったためである。脳下垂体腺領域の形態学的解析により、最高用量群の雄でその大きさの減少がみられた。用量に伴う腫瘍発生頻度の傾向解析で、増加(リンパ系や甲状腺)と減少(乳腺と脳下垂体)の両方がみられた。こうした差異は群間の対比較で統計的に有意差はなく、また発生頻度は、本系統ラットの背景対照群の頻度の範囲内であった。こうした観察では、ピペロニルブトキシド投与による発がん性の可能性はないことが示されたが、肉眼的な広範囲の変性、臓器重量への影響、観測された組織学的変化などは、被験物質の生物学的活性を反映したものと考えられた。肝臓や主要な標的臓器の拡大は、肝酵素誘発剤としての本化合物の活性と一致していた。内分泌やホルモン感受性臓器における形態学的変化や傷害の発生頻度についての、対照群とピペロニルブトキシド投与群との大きな差異は、肝酵素誘発によってもたらされたホルモンレベルの変化の結果である、との解釈を強く支持している。NOAELは、肝臓への影響に基づき30 mg/kg体重/日であった(Graham, 1987)。

*原文のglomerulonephritisは、glomerulonephritisのミススペルと思われる

Fisher344/DuCrjラット(一群雄雌各50匹)に、ピペロニルブトキシド(0、5000、10,000 ppm)(純度約89%)を2年間混餌投与した。用量は上記と同じ著者らによる13週試験の結果に基づいて設定された。動物の臨床症状と死亡頻度は毎日観察し、摂餌量は月毎に測定したが、体重測定頻度は示されていない。104週後にピペロニルブトキシド投与を中止し、生き残った動物は、さらに6週間通常食を混餌投与した後にと殺した。瀕

死時のと殺、又は死亡を含めた全動物を剖検し、完全な組織学検査を実施した。死亡頻度は、対照群、5,000 ppm 投与群、10,000 ppm 投与群(雄/雌)の順に、16/14%、38/22%、42/34%にみられた。高用量群の死亡頻度増加は、統計学的に有意であった。死亡直前に、多くの動物に貧血(特定化されていない)徴候があり、また糞中に血液混入がみられた。雄雌とも用量依存的体重減少がみられ(統計学的解析は行われていない)、これは摂餌量減少と連動していなかった。高用量群の雄における甲状腺C細胞腺腫の発生頻度(9%;対照群は44%)を除いて、悪性ないしは良性新生物の発生頻度に統計学的有意差はなかった。用量に相関した以下の発生頻度増加がみられた。

潰瘍(対照群、低用量群、高用量群(雄/雌)でそれぞれ0/0%、35/2%、52/45%)、再生過形成(0/0%、13/0%、22/4%)、回盲部粘膜の骨化(0/0%、15/0%、20/0%)、盲腸及び結腸での出血(0/0%、10/0%、17/12%)。

主要な組織学的損傷は、炎症性細胞浸潤と肉芽形成を伴い、時には周辺粘膜の骨化を伴った慢性潰瘍であった。試験終了前及び終了時での、ピペロニルブトキシド投与動物の大部分の死亡は、著者らによれば、貧血につながる傷害に起因していた。ピペロニルブトキシドには発がん性はみられなかった(Maekawa ら、1985)。

Fisher344ラット(一群雄雌各50匹)にピペロニルブトキシド(5,000、10,000 ppm)(純度88.4%)を24ヶ月間混餌投与した。対照群は20匹であった。飼料は毎週新しく調製し、7°Cで保存した。動物の死亡の有無は1日2回観測し、完全身体検査を月毎に行った。一群10匹の動物の摂餌量は、各月第1週目に測定し、体重は月2回測定した。瀕死状態の動物はと殺し、剖検して臓器を組織学的に調べた。全生存動物をと殺し、完全病理組織学的検査を行った。対照群の全ての雌、及びピペロニルブトキシド投与群の雌の80%は試験終了時まで生存し一方で、雄の生存頻度は投与群間で差はなかった(全投与群で70~75%の生存頻度)。用量依存的な体重減少が雌(低用量群で16%、高用量群で24%)、雄(7%と16%)ともにみられた。以下の2つを除いて、悪性ないしは良性新生物発生頻度に差はなかった。例外は、ピペロニルブトキシド投与群の雌でのリンパ細網性(lymphoreticular)悪性リンパ腫の顕著な増加(低用量群で14%、高用量群で30%、対照群で5%)、及び雄での非有意性減少(30%、26%、35%)であった。著者らは、背景対照データの変動性やこの新生物診断が困難であるため、この結果は不確かであると結論している(Cardy ら、1979;米国米国国立癌研究所、1979)。

Fisher344/DuCrjラット(一群雄雌各30~33匹)にピペロニルブトキシド(0、6,000、12,000、24,000 ppm)(2ロット;純度94.5及び94.3%;サフロール又はイノサフロールは含まれていない)を95週(雄)、96週(雌)混餌投与した。試験は12,000 ppm投与群の雄で死亡頻度が高いため、104週前に終了した(下記参照)。動物の臨床症状と死亡頻度は毎日観察し、体重は月毎に測定した。予備試験(一群雄雌各6匹、期限は報告されていない)で摂餌量を測定した。計算した化合物摂取量は、雌で537、1,061、2,002 mg/kg体重/日、雄で547、1,052、1,877 mg/kg体重/日となった。死亡したラットを剖検し、腫瘍や非新生物傷害を観察し、次いで顕微鏡的に検査した。

試験終了時に、生存ラットを剖検した。肝臓結節(多発性結節が存在する時は主要な3つを取り出した)及び主要臓器重量を測り、組織学的に検査した。血液学的試験(prothrombin及び部分トロンボプラスチン(血液凝固)時間)及び標準的臨床化学試験用として血液を採取した。死亡頻度は、0、6,000、12,000、24,000 ppm投

与群の雄で、17、23、50、24%、雌で20、10、17、21%であった。12,000 ppm投与群の雄では、その死亡が試験の40週目から始まり、他の投与群と45週目から統計学的に有意差が生じた。死因はしばしば盲腸内の出血に関連していた。体重減少は全投与群で用量依存的にみられたが、統計学的に有意差があったのは、中・高用量群の動物のみであった。高用量群の雄及び雌とも60週目から体重減少がみられ、試験の終了時には体重が対照群のその約50%となった。肝臓を除く全臓器重量は、高用量群で減少していた。絶対肝臓重量は、12,000 ppm投与群(雄は22%、雌は51%)と6,000 ppm投与群の雌(29%)で増加していた。ピペロニルブトキシド投与の第1週の間、24,000 ppm投与群の雄及び雌で、まだらな毛、嗜眠(lethargy)、鼻血(epistaxis)、摂餌量低下(データの記載はない)がみられた。血液学的検査では、淡色性小球性貧血の顕著な増加がみられ、全投与群で用量に相関して重篤になった。血漿中での最も重要な知見は、全投与量動物でのコリンエステラーゼ活性の低下とトリグリセリド含有量の低下、及び高用量群及び投与を受けた全ての雌における尿素窒素の増加であった。肝臓腫瘍は、ピペロニルブトキシド投与の74週目から観察された。肝臓の小結節障害はピペロニルブトキシド投与群の動物にのみみられ、その発生頻度、及び1匹あたりの数と大きさは用量依存性であった。中・高用量群の動物で、肝細胞腺腫及び癌の発生があり、腺腫の発生頻度は12,000 ppm投与群の雄で27%、雌で13%、24,000 ppm投与群の雄で15%、雌で30%であった。同様に、癌の発生頻度は12,000 ppm群の雄で13%、雌で0%、24,000 ppm群の雄で73%、雌で46%であった。低用量群の動物での小結節は、病巣ないしは肝細胞の限局的な過形成として分類された。唯一の投与群間の他の差異は、精巣の間質性細胞癌で、その発生頻度は対照群で23/25匹、6,000 ppm投与群で19/23匹、12,000 ppm投与群で13/15匹、24,000 ppm投与群で15/25匹であった。本態性(出血性)血小板血症(thrombocytaemia)(二峰性血小板分布曲線を持ち、 3×10^6 血小板/ μL 以上と定義されている)が、対照群で0/24匹、6,000 ppm群の雄で6/23匹、12,000 ppm投与群で3/15匹、24,000 ppm投与群で9/24匹、高用量群では雌の1/25匹のみにみられた。非新生物傷害のうち、以下の各々に有意差があった。すなわち、高用量群の胃内出血発生頻度増加(雄で9/33匹、対照群で5/30匹;雌で19/33匹、対照群で2/30匹)、中用量群の全ての投与した雄と中用量群の雌における出血及び/又は盲腸浮腫の発生頻度増加、中・高用量群の雄と全投与群の雌における黒色化腎臓発生頻度の増加、雄の肺中での薄白斑点発生頻度の増加、の各々に有意差があった。また、高用量群の腎臓内に尿細管拡張、ボーマン腔の膨満(distension)がみられた(実際の動物数は報告されていない)(Takahashiら、1994b)。

(d) 繁殖毒性 (原文 p.10)

マウス

1世代あたり児動物1匹を用いた2世代繁殖試験においては、CD-1マウス(一群雄雌各10匹)に、ピペロニルブトキシド(0、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm)(純度不明)を混餌投与した。試験開始前に5週齢であったF₀世代の動物を、9週齢時に5日間交配させた。F₁世代の動物は4週齢時に母動物から引き離され、ピペロニルブトキシド投与の継続のために無作為に割り付けられた。F₂世代は、F₁世代と同様にして作製された。個別の摂餌量は、全世代とも交配前、交配中、妊娠中、授乳中に測定し、児動物数、体重、性比は出生時に測定し、また児動物の体重は出生の0、4、7、14、21日後に測定した。いくつかの神経挙動試験をF₂世代の授乳期間中に行い、児動物対象としてその結果を解析した。この試験には、生後4日目と7日目の平面立ち直り反応(surface righting)、背地走性(negative geotaxis)、生後7日目の断崖落下回避反応(cliff avoidance)、生後4日目と14日目の遊泳挙動、生後14日目の嗅覚性方向反応(olfactory orientation)などが含まれていた。

摂餌量は、8,000 ppm投与群のF₀動物で、交配期間を除いて4~44%減少し、8,000 ppm投与群のF₁動物では授乳期間中に47%、4,000 ppm投与群のF₀とF₁の動物では授乳期間中に16~22%それぞれ減少した。8,000 ppm投与群のF₁動物の平均児動物数は、顕著には減少しなかった(7.7対10.6(対照群))が、F₁児動物の平均体重は8,000 ppm投与群で38%(統計学的に有意)、4,000 ppm投与群で18%(統計学的に有意でない)減少した。8,000 ppmを投与されたF₁児動物は、生後21日目での生存指標が低かった(雄では63%対91%(対照群)で統計学的に有意差あり。雌では79%対89%(対照群)で統計学的に有意差なし)。全てのF₁児動物の体重が減少したが、1,000~4,000 ppm用量では用量-反応相関性はなかった。ピペロニルブトキシド投与F₁動物の神経挙動試験の結果は、いくつかの例で対照群のそれとは異なっていたが、用量-反応相関性のないことは明らかであった。4,000(10.3対13.1(対照群))及び8,000 ppm(7.0)投与群でのF₂児動物の平均体重は、全投与群で13~57%減少した。8,000 ppm投与群のF₂児動物は、生後21日目に対照群に比べて生存指標が低かった(雄は59%で統計的に有意差あり。雌は79%で統計学的に有意差なし)。また、F₂児動物の体重は2,000、4,000、8,000 ppm投与群で減少した。2,000及び4,000 ppm投与群で、生後4日目からピペロニルブトキシドの効果が表れ始めた。1,000 ppm投与群では、児動物体重減少は、雄は生後4日目に、雄及び雌で生後7日目にみられた。NOAELは、全投与群において児動物への作用があったため決められなかった(Tanakaら、1992)。

Crj:CD-1マウス(一群雄雌各10匹)に、ピペロニルブトキシド(0、1,500、3,000、6,000 ppm)(純度不明)を交配(F₀世代)の4週間、妊娠中、F₁世代が8週齢になるまでの各々の期日に混餌投与した。ピペロニルブトキシド投与の3週間後に、F₀世代の解放場所での活動を測定した。F₁世代の授乳中に、同腹児数、児動物の体重、いくつかの発達挙動症状(平面立ち直り反応、背地走性、断崖落下回避反応、嗅覚方向性)を調べた。解放場所での活動は3週齢及び8週齢時に測定し、また複数の水T迷路活動は6週齢時に測定した。F₀世代の雄での歩行運動と立ち上がり行動の、用量相関的抑制が解放場所で見られたが、前者のみが高用量群で統計学的に有意であった。出生時の児動物体重は全投与群で減少していて、出生21日目に、中用量群の体重は対照群に比べて7%低く、高用量群は41%低かった。出生21日後のマウス生存指標は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群の順に、79、93、80、52であった。授乳時の挙動試験の結果では、中・高用量群で、嗅覚方向性の減少を除いて、群間の有意差はなかった。解放場所試験及び複数の水迷路試験の結果も、少数のいくつかのパラメータにおける用量非依存的差異を除いて、ピペロニルブトキシド投与によって変動を受けることはなかった。

ラット

同腹児2匹を用いた2世代繁殖試験では、7週齢の一群雄雌各26匹のSD CDラットに、雄では0、300、1,000、50,000 ppm(0、20、68、350 mg/kg体重/日相当量;試験の1~28週間で計算された平均摂餌量)のピペロニルブトキシドを、雌では0、29、94、480 mg/kg体重/日(試験の1~28週間で計算された量)のピペロニルブトキシドを混餌投与した。安定性、均一性、飼料中の実濃度と見かけ濃度との対応性は、試験前及び試験中に数回チェックされ、利用可能であることが分かった。ラットの個別の餌摂取量は、交配85日前、2回の交配期間中、予定されたと殺時期まで、それぞれ同量で維持された。F_{1b}世代の同腹児は、分娩の21日目後に離乳させ、一群雄雌各26匹のラットをF_{1b}成獣世代用として選択した。これらの動物を交配前の83日間、個別の飼料で飼育した。動物の毒性徴候を観察し、体重及び摂餌量を記録した。病理学的検査として、成獣ラットや選択した数の離乳児動物の、主として外側と内側の目視検査を行った。組織病理学検査を、対照動物ラット、高用量投

与ラット、2つの交配期間で交配が成功しなかった、低・中用量群ラットの各生殖腺を対象として行った。臨床検査及び病理学的検査では、投与に関連したF₀及びF_{1b}成獣世代における毒性は認められなかった。5,000 ppm投与群の雄及び雌の体重は、両成獣世代とも対照群に比べて少なかった。この現象は、試験開始の数週間後から始まり、試験期間中ずっと継続された。この作用は、一時的には摂餌量減少に対応していた。交配行為、受胎率、妊娠指標、妊娠期間、出産時の生存・死亡児動物数、の各項目はピペロニルブトキシド投与によって影響を受けなかった。全世代児動物の生存指数、授乳指数、臨床症状、臨床病理のいずれの項目も被験物質によって影響を受けなかった。5,000 ppm投与群の全世代ラットにおける雄雌児動物の体重は、対照群ラットのそれに比べ少なかった。この体重への影響は、出生時には検出されなかったが、分娩の4日後に観察された。親動物及び児動物発達毒性のピペロニルブトキシドのNOAELは1,000 ppmで、これは雄では68 mg/kg体重/日に、雌では94 mg/kg体重/日に相当し、またピペロニルブトキシドの5,000 ppmでの繁殖毒性は雄では350 mg/kg体重/日、雌では480 mg/kg体重/日に相当した(Robinsonら, 1986年)。

上記で概観した発がん性試験(Sarles及びVandergrift, 1952)中において、試験期間中にわたって、授乳期間を除いて、雄雌ラットをつがいにしてケージに入れた。第1、第2、第3世代とも繁殖に対する作用の、ピペロニルブトキシドによる影響はなかった(詳細は提供されていない)。

(e) 発達毒性 (原文 p.11)

マウス

妊娠したCrj:CD-1マウス(一群20匹)に対して、オリーブオイル中のピペロニルブトキシド(0、1,065、1,385、1,800mg/kg体重)(純度95%以上)を妊娠の9日目に強制経口投与した。雌親動物の体重を妊娠第9日目と18日目に測定し、次いでと殺した。子宮での吸収位置、胎児、着床地の存在や場所を調べた。目視で胎児の体重を測り、また外形奇形や変異を調べた。次いで骨格の可視化のために、固定化し、染色した。新動物に異常な挙動や死亡頻度はみられなかった。中用量群の1匹の母動物及び高用量群の2匹の母動物が流産した。中用量投与母動物の1匹の児動物及び高用量投与母動物の3匹の児動物は吸収された。母動物の体重増加は全群で同等であった。総吸収頻度は、対照群に比べて、中用量群(26%)、高用量群(32%)で有意に高かった。これは、母動物あたりの生存胎児数が全投与群で同等であるが、恐らく総同腹児の吸収のためである*(審査官の仮説を確認するための生データは入手できなかった)。胎児の平均体重は、雄では中用量群で3%、高用量群で7%、雌では低用量群で4%、中用量群で5%、高用量群で6%、それぞれ有意に減少した。全投与群で脳ヘルニア(exencephaly)、頭蓋裂(craniochisis)、眼瞼開裂(open eyelids)、臍ヘルニア(omphalocele)、縮れ毛(kinky tail)、内転足(talipes varus)がみられた。対照群ではみられなかったが、前脚中での肢不足症(oligodactyly)が、低用量群で1匹、中用量群で4匹(2%)、高用量群で27匹(6%)観察された。妊娠9日目の母動物へのピペロニルブトキシドの1,065 mg/kg体重/日以上単回投与によって、胚毒性及び胎児毒性がみられた(Tanaka, 1994年)。

*原文通りに訳した。

ラット

任意に飼育した妊娠COBS albinoラット(一群20匹)に、コーンオイルに溶かしたピペロニルブトキシド(0、300、1,000 mg/kg体重/日)(工業用グレード、純度不明)を妊娠6~15日目に強制経口投与した。用量は予備

試験を行った後に選択した。予備試験では動物(一群6匹)にピペロニルブトキシド(0、100、300、1,000、3,000 mg/kg体重/日)を投与し、最高用量群で妊娠6～15日に体重増加抑制がみられた。妊娠動物は妊娠第1日目に飼育室から実験室へ移動し、観察及び体重測定を毎日行った。妊娠20日目にと殺し、通常のパラメータを測定した。毒性症状はなかった。主として妊娠の15～20日の間に、低用量群で10%、高用量群で15%の体重増加抑制がみられた。繁殖パラメータはピペロニルブトキシド投与によって顕著な影響を受けなかった。300mg/kg体重投与群の1匹の雌で、11匹の胎児中8匹が吸収された。ピペロニルブトキシド投与母動物から生まれた胎児は、投与に関連したと考えられる内部・外部・骨格の、いずれの奇形もみられなかった。両投与用量での体重増加抑制のため、母動物毒性のNOAELは決められなかった。胚毒性及び胎児毒性のNOAELは、顕著な毒性の知見がなかったことにより1,000 mg/kg体重/日とされた(Kennedy、1977)。Industrial Biotest Laboratoriesからの報告は、政府機関による検証を受けておらず、そのため本会議では考慮に入れないこととした。

妊娠したWistarラット(一群17～20匹)にコーンオイルに溶かしたピペロニルブトキシド(0、62.5、125、250、500 mg/kg体重)(純度80%)を妊娠6～15日に強制経口投与した。妊娠22日目にと殺し、剖検した。胎児を取り出し、外部・内部・骨格の各変化を調べた。母動物の死亡例や毒性症状はなく、また黄体・生存胎児・吸収位置プラス死亡胎児・異常胎児・異常同腹児のそれぞれの数、さらには胎児体重に対する作用は無かった。ピペロニルブトキシド投与群での異常の型と発生頻度は、対照群のそれと同等であった(データは示されていない)。胚毒性、胎児毒性、催奇形性の事実はなく、母動物の毒性は使用した用量では惹起されなかった(Kheraら、1979)。

時期指定妊娠(timed-pregnant)SD CDラット(一群20匹)に、希釈していないピペロニルブトキシド(0、200、500、1,000 mg/kg体重/日)(純度90.78%)を妊娠6～15日に強制経口投与した。用量は予備試験に基づいて選択した。この予備試験では動物(一群5匹)に、ピペロニルブトキシド(0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg体重/日)を投与し、4,000 mg/kg体重/日投与群動物の全て、及び2,000 mg/kg体重/日投与群動物の4/5が死亡又は瀕死状態となった。動物の観察と体重測定を毎日行った。妊娠20日目に動物をと殺し、通常のパラメータ及び肝臓重量を測定した。流産や早期出産した雌はみられなかったが、泌尿生殖器領域の湿潤が最高用量群の13/24匹の母動物で観察され、また発生頻度は低いものの尿の着色、赤色尿排泄、鼻周辺痂皮(encrustation)がみられた。低用量群の妊娠6～9日目の動物(非妊娠動物の低体重のために、ピペロニルブトキシドの作用は、有意差はないと考えられている)、及び中・高用量群の妊娠6～15日の動物において体重増加抑制がみられた。この抑制は摂餌量減少と相関性があり、その結果、500及び10,000 mg/kg体重/日投与動物の妊娠15日目及び18日目で顕著な低体重(約5%)がみられた。高用量群で、絶対体重(8%)及び相対体重(11%)の増加がみられた。繁殖パラメータは、ピペロニルブトキシド投与によって著しい影響を受けなかった。ピペロニルブトキシド投与母動物から生まれた児動物は、ピペロニルブトキシド投与に関連すると考えられる、内臓・外部・骨格の各奇形はみられなかった。母動物毒性のNOAELは、高用量群での体重増加抑制、摂餌量減少、毒性症状に基づいて200 mg/kg体重/日となった。胚毒性及び胎児毒性のNOAELは、いかなる顕著な知見もなかったことに基づいて1,000 mg/kg体重/日となった(Chun 及び Neepser-Bradley, 1991)。

ウサギ

5匹の受精したNZWウサギに、妊娠の7～19日の間コーンオイル中のピペロニルブトキシド(50、100、200、300、400 mg/kg体重/日)を強制経口投与して用量設定試験が行われた。対照動物1匹を除いて、全動物とも試験終了まで生存した。300及び400 mg/kg体重/日投与群の各2匹の母動物、及び100 mg/kg体重/日投与群の1匹の母動物では、妊娠の22～26日の間に胎児の全部ないしは一部の流産がみられた。最高用量群で排便の減少がみられ、2つの高用量群は、薬剤投与終了時点で正常動物に比べて痩せがみられた。300及び400 mg/kg体重/日投与群のウサギで、顕著な体重増加抑制や時には体重減少がみられた。200 mg/kg体重/日投与群では、日常的な体重増加抑制がみられた。全投与群における子宮検査パラメータについては、一定の薬剤投与による作用はみられなかった。そのため、ピペロニルブトキシドの50、100、200 mg/kg 体重/日用量が催奇形性試験の用量として最終的に選択された。

受精したNZWウサギ16匹にピペロニルブトキシド(0、50、100、200 mg/kg体重/日)(賦形剤:コーンオイル0.5 mL/kg、100%純度品)を妊娠日数7～19日の間強制経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し、催奇形性評価用として胎児を取り出した。全動物とも試験終了まで生存した。100及び200 mg/kg体重/日投与群で排便量減少がみられた。ピペロニルブトキシド投与期間中に、中・高用量群で、僅かな体重減少がみられたが、ピペロニルブトキシド投与後に体重の実質的な回復がみられ、そのため全妊娠期間中に亘って、ピペロニルブトキシド投与群の体重増加値が対照群のそれと同等であった。対照群と比べて薬剤投与群で平均着床後胚死亡数が僅かに増加していたが、用量依存的ではなかった。投与群でみられた奇形が偶発的に発生したが、ピペロニルブトキシド投与とは関連性がない、と考えられた。通常よりは多い、完全な肋骨を持つ胎児数や、27個の仙椎前方椎骨(presacral vertebrae)を持つ胎児数は、対照群に比べて全投与群で増加していた。0、50、100、200 mg/kg体重/日投与群で、前者の発達変異はそれぞれ45%、58%、59%、60%で、後者の変異は20%、32%、27%、40%であった。投与群での観察された同腹児数は、対照群のそれと差はなかった。明確な用量-反応相関性はなく、上記知見のピペロニルブトキシドとの関連性は不確かである。薬剤投与期間中の排便量の減少や、用量に相関した体重減少に基づいて、ピペロニルブトキシドの母動物毒性NOAELは、50 mg/kg体重/日となった(Lengら、1986年)。1992年のJMPRは、NOAELを誤って100 mg/kg体重/日と報告していた。

(f) 遺伝毒性 (原文 p.13)

ピペロニルブトキシドの遺伝毒性の試験結果を表2に示す。

(g) 特別な試験 (原文 p.13)

(i) 皮膚・眼刺激と皮膚感作性

NZWウサギ6匹の無傷で剃髪した皮膚に、0.5mLのピペロニルブトキシドを、半閉塞状態で4時間被覆適用した。投与した皮膚領域での紅斑と浮腫の発生頻度を、適用開始時から72時間まで観察した。非適用近隣皮膚領域は、対照領域とした。ピペロニルブトキシドは極めて僅かな刺激性しかなかった(Romanelli、1991a)。古い試験でも、同様の結果が報告されている(Sarlesら、1949)。

6匹のNZWウサギ片目の結膜(conjunctival)囊に0.1mLのピペロニルブトキシドを点滴注入した。注入後、72時間に亘り、投与した眼を観察したが、72h以内に完全に回復した。角膜ないしは虹彩の障害はみられな

った(Romanelli, 1991b)。ウサギ、ネコ、イヌを用いた過去の試験でも同様の結果が報告されている(Sarlesら、1949)。

表2. ピペロニルブトキシドの遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	用量濃度	純度(%)	結果	参考文献
In vitro					
復帰突然変異	S.typhimurium TA98、TA100、TA1535、A1537、TA1538	100~5,000 µg/プレート	90.78	陰性 ^a	Lowlor(1991)
	S.typhimurium TA98、TA 100、TA1537	NR	NR	陰性	White ら . (1977)
	E.coli WP2	1mg/ディスク	80		Ashwood-Smith (1972)
遺伝子変異	マウス・リンパ腫 L5178Y細胞	6.3~100 µg/mL ^b	NR	陽性	McGregor ら . (1988)
	CHO細胞	10~100 µg/mL ^c		陽性/陰性	Tu ら . (1985)
		25~500 µg/mL ^d		陰性	
不定期DNA合成	ラット肝細胞	1~100 µg/mL ^e	90.78		陰性
	ヒト肝臓スライス	0.05~2.5 mmol/L		Lake(1995)	
染色体変異	CHO細胞	25~99.9 µg/mL 62.6~251 µg/mL ^a		陰性 ^a	Murli(1991)
In vivo					
優性致死変異	ICR/Ha Swiss マウス	0、200、1,000 mg (経口)又は1,000 mg/kg体重(経口×5)	商業用製剤	陽性/陰性	Epstein ら . (1972)

NR、報告なし

a 代謝活性あり、なし

b 100 µg/mLで致死

c 代謝活性なし;30 µg/mLかそれ以上で細胞毒性

d 代謝活性あり;300 µg/mLかそれ以上で細胞毒性

e 49.9 µg/mL以上で細胞毒性

修飾Hartleyモルモットの雄10匹を用いて皮膚刺激性試験を行った。0.4mLのピペロニルブトキシドを含むガーゼ片を、1週間に3回の割合で3週間に亘り、剃髪した皮膚の上に6時間被覆適用した。2週間の非適用期

間の後に、動物の別の皮膚側に、ピペロニルブトキシドを含むガーゼ片を1日だけ6時間適用した。陽性対照剤として、chlorodinitrobenzene (50%のエタノール中0.1%w/v:0.9%食塩水溶液)を使用した。接触感作性の事実はなかった (Romanelli, 1991c)。ウサギを用いた過去の試験でも、反応応答はないと報告されている (Sarlesら, 1949)。

(ii) 混合物試験

新生ICR/ha Swissマウス(91匹)に、1日齢及び7日齢時に5mgのピペロニルブトキシドを、14日齢及び21日齢時に、10 mgを単独皮下投与した。他の動物(137匹)には、ピペロニルブトキシドの同用量をFreon-112と併用投与し、さらに別の群(94匹)にはFreon-113と併用投与した。Freonの用量は、マウスの1日齢と7日齢では10 mg、14日齢及び21日齢時では20 mgとした。対照群には、溶媒のトリカプリリンを投与した。ピペロニルブトキシド投与の52週後に全部の生存動物をと殺した。ピペロニルブトキシド投与動物で腫瘍はみられなかったが、ピペロニルブトキシドとFreonを併用した雄マウスで、溶媒・ピペロニルブトキシド・Freonのいずれか3剤のみを単独投与された群に比べて、肝臓癌の発生頻度は、著しく増加した (Epsteinら, 1967)。

SD CDラット(一群雄雌各45匹)に、標準飼料ないしは400 ppmピレトリン+2,000 ppmピペロニルブトキシドを含む飼料を104週間与えた。飼料は1週間に1度新しく調製された10倍濃度の前混合物を使って、毎日調製した。ピペロニルブトキシドの純度は90.5%で、ピレトリンのそれは53.1%(このバッチは55週まで使用)又は52.4%(週56から試験終了まで使用)であった。飼料は化合物の純度を考慮に入れて調製した。実際の飼料中ピペロニルブトキシドの濃度と安定性は検査しなかった。体重と摂餌量は1週間に1回測定した。1日平均摂餌量は、雄、雌の順に、ピペロニルブトキシドは79及び101 mg/kg体重、ピレトリンは16及び20 mg/kg体重であった。動物の臨床症状、皮膚障害、触知できる腫瘍を観察した。死亡ないしは瀕死状態であった全動物を検査し、肉眼的障害は顕微鏡的に調べた。101週間の間、一群あたり10匹の動物の尿検査、血液学的・臨床化学的試験を行った。試験終了時に、全動物を肉眼的に観察し、選択した臓器を顕微鏡により調べた。

ピペロニルブトキシド投与に関連した臨床的毒性症状はみられなかった。生存頻度は雄と雌の順に、対照群で84%及び76%、ピペロニルブトキシド投与群で80%及び58%であった。ピペロニルブトキシド投与雌マウスの平均体重は、主に試験最初の78週間の間、対照群に比べて約20%低く、一方では、試験終了時での投与群の平均体重は約10%軽かった。この差は雄では明らかでなかった(約5%)。僅かな摂餌量減少が投与の27週までみられた。投与動物での血液学的、臨床化学的、尿の各パラメータの各々とも、著しい変化はなかった。また、肉眼的・顕微鏡的検査により、ピペロニルブトキシド投与に関連した顕著な新生物や非新生物産生作用をもたらさないことが示された (Hunterら, 1977)。

3. ヒトでの観察 (原文 p.14)

ヒト男性9人を対象とした試験においては、50mg (0.71mg/kg体重)のピペロニルブトキシド単回経口投与によってアンチピリン代謝は影響をうけなかった (Conneyら, 1972)。

母親同士が姉妹で、お互いに2週間以内に誕生した男性幼児に、大動脈縮窄(coarctation of the aorta)が認められた。妊娠8週間の間、ピペロニルブトキシドを含む昆虫忌避剤や殺虫剤の、ヒトへ暴露した試験のあ

ったことが報告されている(Hallら、1975)。

男性ボランティア6人を対象としてピレトリンとピペロニルブトキシドの経皮吸収試験を行った。0.3%のピレトリンと3.0%のピペロニルブトキシドを含む製剤を、30分かけて腹側前腕に拡散させた。この製剤型はアタマジラムの投与に使用している、商業的に利用可能な製品製剤に対応しているため採用した。この製剤は、¹⁴Cピレトリンか¹⁴C-ピペロニルブトキシドのいずれかを含んでいた。適用後、7日間まで尿を集め、皮下吸収を全排泄尿中の放射能標識物質を使って調べた。サルでの例で示したように、22.5%のピレトリンと51.3%のピペロニルブトキシドが、非経口的注入投与後に尿中に排泄されることが推定された。全投与量の内、ピレトリンの吸収は $1.9\pm 1.2\%$ 、ピペロニルブトキシドのそれは $2.1\pm 0.6\%$ であった。ピペロニルブトキシド適用1時間後で得た血液中には、放射能標識物質は認められなかった。ヒト頭皮からの吸収頻度は、ピレトリンが $7.5\pm 4.7\%$ 、ピペロニルブトキシドが $8.3\pm 2.4\%$ と推定された(Westerら、1994)。

コメント (原文 p.14)

ピペロニルブトキシドのメチレンジオキシフェニル基のメチレン部が酸化されて二酸化炭素を生ずる。残りの分子部分はさらに分解され、主として尿中に排泄される。ピペロニルブトキシドは、ミクロソームのチトクロムP-450系の代替基質である(同時に競争的阻害剤である)ため、いくつかの薬剤や農薬の代謝を阻害する。この阻害の作用機構は、いくつかの試験で解明されている。

雄ラットに約500 mg/kg体重の[メチレン- α -¹⁴C]ピペロニルブトキシドを単回経口投与した。血中標識物質は、投与の3~12時間後に最高値に達し、24時間以内に約50%まで低下した。最高放射能値は常に消化管中及びその内容物中でみられ、このことによりピペロニルブトキシド投与後に腸肝循環が起こっていることが示唆された。高値の放射能が、肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺、精囊の各々の中にも観察された。ピペロニルブトキシドの14回繰り返し投与後でも、排泄様式に変化はなかった。ピペロニルブトキシドは無視できる程度の急性毒性しかなく、WHOによって通常の使用下では急な危険をもたらさない物質として分類されている。

短期・長期試験とも、ピペロニルブトキシドの毒性標的臓器は肝臓であることが示されている。雄動物の方が雌動物に比べて、僅かに感受性の高いことが示されている。

げっ歯類での一連の短期試験でも、肝毒性は、肥厚肝細胞に関連した肝臓拡大や病巣壊死、そして時折であるが、いくつかの臨床パラメータの変動などによって特徴づけられている。肝毒性のNOAELは、約100 mg/kg体重/日であった。

ラットにピペロニルブトキシド(0、15、74、155、512 mg/m³)を1日6時間、1週間に5日間の割合で13週間吸入暴露した。最高用量群の肝臓に影響がみられた。全投与量群で、喉頭部(larynx)の扁平上皮化生(squamous metaplasia)を伴った上気道での刺激がみられた。

イヌにピペロニルブトキシド(0、100、600、2,000 ppm)の1年間混餌投与試験を行い、2,000 ppm投与群で体重増加抑制、膨大肝細胞を伴った肝臓重量の増加、いくつかの臨床化学パラメータの変動が観察された。こ

の試験のNOAELは600 ppmで、これは16 mg/kg体重/日に相当した。

マウス及びラットを用いて数回の発がん性試験が行われているが、そのうちのいくつかは不適切であると考えられている。112週間試験においては、マウスにピペロニルブトキシド(5,000、10,000 ppm)を1～30週間、引き続きピペロニルブトキシド(500、2,000 ppm)を31～112週間混餌投与した。腫瘍発生頻度の増加はなかった。別の試験では、マウスにピペロニルブトキシド(0、30、100、300 mg/kg体重)を78週間混餌投与した。好酸性細胞を持った好酸球病巣及び腺腫が、中用量群の雄及び高用量群の雄及び雌の肝臓中で、より頻繁に観察された。本試験のNOAELは、肝臓への作用に基づいて30 mg/kg体重/日となった。

雄マウスにピペロニルブトキシド(0、6,000、12,000 ppm)を混餌投与して、12か月肝臓内発がん性試験が行われた。体重は用量依存的に減少し、高用量群で死亡頻度増加がみられた。肝細胞腺腫・癌がピペロニルブトキシド投与群で観察された。ピペロニルブトキシドは、肝毒性や一般毒性を惹起する用量で、発がん性がみられた。

ラットに、ピペロニルブトキシドの投与量を0、30、100、500 mg/kg体重/日相当に調製した飼料を2年間混餌投与した。100及び500 mg/kg体重/日投与群で、肝細胞の過形成と膨大を伴った肝臓重量増加、形態的变化、内分泌とホルモン感受性臓器での傷害がみられた。こうした作用は、ピペロニルブトキシドの肝臓チトクロムP450酵素誘発能に次ぐ二次的なものと考えられた。本試験では、ピペロニルブトキシドの発がん性はなかった。本試験での精巣に関するデータや、1992年のJMPRで以前に評価された結果、また他の長期試験結果を考慮に入れた後に、本委員会は肝臓への影響に基づいて、NOAELは30 mg/kg体重/日であると結論した。

ラットにピペロニルブトキシド(0、5,000、10,000 ppm)を混餌投与し、発がん性を調べる2つの試験を行った。ピペロニルブトキシド投与ラットで新生物発生頻度の顕著な増加はなかった。最高用量群で、体重及び死亡頻度への作用がみられた。試験の一つでは、両用量群で回盲(ileocaecal)傷害がみられた。他の発がん性試験では、ラットにピペロニルブトキシド(0、6,000、12,000、24,000 ppm)を混餌投与した。中用量群の雌で死亡頻度増加がみられた。絶対肝臓重量が、低用量群の雌及び高用量群の雄及び雌で増加していた。肝臓の小結節傷害が投与マウス中でみられ、その発生頻度と重篤度は用量に関連していた。中・高用量群の動物で肝細胞腺腫と癌がみられた。ピペロニルブトキシド投与動物で、胃内と盲腸内出血、腎臓傷害、貧血、血小板変性がみられた。ピペロニルブトキシドは、一般毒性を惹起する用量で発がん性がみられた。

ラットにピペロニルブトキシド(2,000 ppm)を、ピレトリン(400 ppm)と併用で104週間混餌投与した。投与した雌で僅かな体重減少があり、これが観測された唯一の悪影響であった。

1世代あたり1匹のマウス児動物を用いた2世代繁殖試験では、ピペロニルブトキシド(0、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm)を混餌投与後、全投与量で児動物の体重減少があったため、NOAELは決められなかった。最高用量投与で、児動物の生存頻度減少がみられた。児動物ラット2匹を用いた2世代繁殖急性試験(ピペロニルブトキシドの飼料中用量は0、300、1,000、5,000 ppm)では、親動物毒性と児動物発達毒性のNOAELは、5,000 ppm投与群での体重減少に基づいて1,000 ppm(68 mg/kg体重/日相当量)であった。胚毒性と胎

児毒性が、妊娠9日目に、ピペロニルブトキシド(0、1,070、1,390、1,800 mg/kg体重/日相当量)の単回投与群でみられた。

ピペロニルブトキシドはラットやウサギに対して胎児毒性はなく、また催奇形性もなかった。母動物毒性は、500 mg/kg体重/日以上投与群のラットでみられた。NOAELは、ピペロニルブトキシド(0、50、100、200 mg/kg体重/日)強制経口投与のウサギの発達毒性試験に基づいて、200 mg/kg体重/日となった。通常の変異(余分な完全肢や27本の仙骨前方脊椎など)の発生頻度が、全投与群で増加していた。明瞭な用量-効果相関性が欠けているため、この知見のピペロニルブトキシド投与との関連性は曖昧であると考えられた。母動物のNOAELは50 mg/kg体重/日であった。

ピペロニルブトキシドは、ウサギの皮膚や眼に対して僅かな刺激性があるが、皮膚感作性はなかった。

ピペロニルブトキシドの *in vitro*及び*in vivo* 検定試験に関しては、これが適切に行われており、本会議はピペロニルブトキシドには遺伝毒性はない、と結論した。

0.71mg/kg体重のピペロニルブトキシドをヒトに単回投与した際に、アンチピリンのヒトでの代謝に変化はなかった。3%のピペロニルブトキシドを含む製剤を成人男子ボランティアの腹側前腕に塗布した試験によって、適用した用量の約8%はヒト頭皮から吸収されていることが分かった。こうしたデータは、一日摂取許容量(ADI)の設定には直接的には役に立たなかった。

イヌへの1年間試験でのNOAEL 600 ppm(16 mg/kg体重/日相当量)に基づき、また安全係数を100倍にして、ADIは 0~0.2mg/kg体重が設定された。

毒性学的評価 (原文 p.15)

毒作用を引き起こさないレベル

マウス	30 mg/kg体重/日 (毒性と発がん性の78週間混餌投与試験)
ラット	30 mg/kg体重/日 (発がん性の2年間の混餌投与試験)
	200 mg/kg体重/日 (発達毒性試験での母動物毒性)
	500 mg/kg体重/日 (発達毒性試験での胚毒性又は胎児毒性)
	1,000 ppm、68 mg/kg体重/日相当量(繁殖毒性試験)
ウサギ	50 mg/kg体重/日 (発達毒性試験)
	200 mg/kg体重/日 (発達毒性試験での、胚毒性、胎児毒性、催奇形性)
イヌ	600 ppm、16 mg/kg体重/日相当量 (毒性の1年間試験)

ヒトでの推定一日摂取許容量

0～0.2 mg/kg体重

化合物の継続評価に有用な情報を提供する試験

1. ヒトでのさらなる観察
2. ヒト暴露に相当した比率での、ピペロニルブトキシドと他の有効成分との混合物による短期試験

ピペロニルブトキシドの混餌投与及び非混餌投与暴露での、ガイダンス値を設定するための毒物学的基準

暴露	適切な投与経路、試験タイプ、動物種	結果、備考
短期 (1～7日)	皮膚、刺激、ウサギ	僅かな刺激性
	眼、刺激、ウサギ	刺激性
	皮膚、感作、モルモット	感作性なし
	吸入、致死、ラット	5.9mg/Lの4時間吸入で、流涙、流涎、鼻水、労作性呼吸。死亡例なし
	経口、致死、マウス、ラット、ネコ、イヌ	LD ₅₀ = 4～14 g/kg体重
	皮膚、致死、ウサギ	LD ₅₀ = 2 g/kg体重以上
中間期 (1～26週)	繰り返し経口、毒性、マウス、ラット、13週間	NOAEL = 100 mg/kg体重/日 ; 肝臓への作用
	繰り返し吸入、毒性、ラット、13週間	15mg/m ³ を、1日当たり6時間、1週間に5日間吸入時の、喉頭の扁平化を伴った、上気道刺激 ; 512 mg/m ³ 吸入時で肝臓への作用
	経口、発達毒性、ウサギ	母動物毒性のNOAEL = 50 mg/kg体重/日 ; 胎児毒性ないしは催奇形性なし
	経口、繁殖毒性、ラット	NOAEL = 68 mg/kg体重/日 ; 母動物及び児動物毒性
長期 (1年以上)	繰り返し経口、毒性、イヌ、1年間	NOAEL = 16 mg/kg体重/日

ピペロニルブトキシドの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1995）

試験の種類	動物	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス	不明	LD ₅₀ : 4.0 g/kg体重
	ラット		LD ₅₀ : 4.57 g/kg体重(雄)、7.22 g/kg体重(雌)
			LD ₅₀ : 8.0~10.6 g/kg体重
			LD ₅₀ : 13.5 g/kg体重
			LD ₅₀ : 11.5 g/kg体重
	急性毒性 (吸入)		LD ₅₀ : 5,900 mg/L以上
急性毒性 (皮下)	LD ₅₀ : 15.9 g/kg体重以上		
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD ₅₀ : 2 g/kg体重以上
	ネコ		LD ₅₀ : 2.7~5.3 g/kg体重
	イヌ		LD ₅₀ : 10.6 g/kg体重 以上
20日間亜急性	マウス	0、1,000、3,000、9,000 ppm	NOAEL = 1,000 ppm 体重減少、肝臓重量・血清コレステロール・総血清タンパク質の増加、腎臓・脾臓重量減少、肝臓での肥厚性肝細胞、単細胞壊死、小葉中心領域への細胞浸潤に基づき。
4週間用量設定試験 (経口)	ラット	0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg体重/日	NOAEL = 125 mg/kg体重/日 膨隆した脊柱・痩せ・悪い毛皮状態・褐色の染色化、立毛体重増加抑制、絶対及び相対肝臓重量の増加、好酸球及び肝細胞中の空胞化消失、肝細胞壊死と細胞質包接、に基づき
13週間亜急性 (吸入)	ラット	15、74、155、512 mg/m ³	155及び512 mg/m ³ 投与で鼻水、顔面上や四肢上での乾固物質、肛門性器の着色の増加。高用量投与で、肝臓及び腎臓での絶対・相対重量の増加。肝細胞細胞質の小胞形成や空胞化。喉頭の多列円柱上皮の扁平ないしは鱗状化生。全投与動物での喉頭粘膜の炎症。512 mg/m ³ 投与で肝臓及び腎臓への作用。

試験の種類	動物	投与量	結果
13 週間亜急性 (経口)	ラット	0、6,000、12,000、 24,000 ppm	NOAELは決められなかった(肝臓及び腎臓への作用のため)。 ヘモグロビン値の用量依存的減少。血清アルブミン、コレステロール、 γ -glutamyl transpetidase、尿素窒素、血清蛋白質、血清リン脂質、相対腎臓重量の増加。腎皮質中に近位曲管や上皮の萎縮。
8 週間 (経口)	イヌ	500、1,000、2,000、 3,000 ppm	NOAELは決められなかった(肝臓への作用のため)。 体重減少、高アルカリホスファターゼ活性、絶対・相対肝臓重量や胆嚢重量の増加。
1 年間慢性 (経口)		100、600、2,000 ppm	NOAEL=100 ppm 肝臓への作用、いくつかの臨床化学的変化、体重増加抑制に基づいて
30 週間 (経口)	マウス	5,000、10,000 ppm	体重減少、肝細胞癌の発生
78 週間 (経口)		30、100、300 mg/kg 体重/日	絶対・相対肝臓重量の用量依存的増加、肝細胞膨大、肝細胞過形成、肝細胞腺腫・癌の発生頻度増加
12 ヶ月発がん性 (経口)		0、6,000、12,000 ppm	肝細胞過形成、肝細胞腺腫、肝細胞癌、血管内皮肉腫の発生。
2 年間慢性 (経口)	ラット	100、1,000、10,000、 25,000 ppm	体重増加抑制。全投与群で死亡例。肝臓と腎臓の相対重量増加。
104/105 週 慢性 (経口)		30、100、500 mg/kg 体重/日	NOAEL=30 mg/kg体重/日 唾液腺炎、体重減少、血中尿素窒素値の上昇、肝臓・腎臓重量の増加、甲状腺膨大、精巣萎縮発生頻度の増加、肝臓への作用に基づき
2 年間慢性 (経口)		0、5000、10,000 ppm	高用量群の死亡頻度増加、貧血徴候、糞中の血液混入、用量依存的体重減少、甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加、潰瘍、回盲部粘膜の骨化、盲腸及び結腸での出血
24 ヶ月慢性 (経口)		5,000、10,000 ppm	体重減少、雌でのリンパ細網性悪性リンパ腫の顕著な増加及び雄での非有意性減少

試験の種類	動物	投与量	結果
95/96 週慢性 (経口)		0、6,000、12,000、 24,000 ppm	死亡頻度増加、体重減少、絶対肝臓重量増加、まだらな毛・嗜眠・鼻血の発生、摂餌量低下、貧血。コリンエステラーゼ活性とトリグリセライド含有量の低下、尿素窒素の増加。肝細胞腺腫及び癌の発生、精巣の間質性細胞癌や本態性(出血性)血小板血症の発生、出血と盲腸浮腫の発生頻度増加、黒色化腎臓発生頻度の増加、雄の肺中での薄白斑点発生頻度の増加、尿管拡張、ボーマン腔の膨満
繁殖(経口)	マウス	0、1,000、2,000、 4,000、8,000 ppm	NOAELは決められなかった(全投与量での児動物への作用があったため)。 F ₁ 及びF ₂ 児動物の平均体重減少と低生存指標あり
		0、1,500、3,000、 6,000 ppm	F ₀ 世代の雄での歩行運動と立ち上がり行動抑制、出生時の児動物体重の減少、出生21日後のマウス生存指標低下。
2世代繁殖 (経口)	ラット	0、300、1,000、 50,000 ppm	NOAEL=1,000 ppm(雄の親で68 mg/kg体重/日、雌の親で94 mg/kg体重/日相当量) 5,000 ppmでの繁殖毒性は雄では350 mg/kg体重/日、雌では480 mg/kg体重/日に相当。 5,000 ppm投与群の雄及び雌の体重減少
発達毒性 (経口)	マウス	0、1,065、1,385、 1,800mg/kg体重	中・高用量投与母動物で流産・胎児吸収。胎児の体重減少、脳ヘルニア、頭蓋裂、眼瞼開裂、膺ヘルニア、縮れ毛、内転足、前脚中での肢不足症。胚毒性及び胎児毒性
	ラット	0、300、1,000 mg/kg体重/日	NOAEL=1,000 mg/kg体重/日(胎児)(顕著な毒性の知見がなかったことにより) 母動物のNOAELは決められない(全投与量で顕著な毒性のなかったため) 最高用量投与母動物で体重増加抑制あり
		0、62.5、125、250、 500 mg/kg体重	胚毒性、胎児毒性、催奇形性はなく、母動物の毒性は全投与用量で惹起されなかった
		0、200、500、1,000 mg/kg体重/日	NOAEL=200 mg/kg体重/日(母動物) 高用量群での体重増加抑制、摂餌量減少、毒性症状に基づいて NOAEL=1,000 mg/kg体重/日(胚及び胎児) いかなる顕著な知見もなかったことに基づいて

試験の種類	動物	投与量	結果
	ウサギ	0、50、100、200 mg/kg体重/日	NOAEL=50 mg/kg体重/日 薬剤投与期間中の排便量の減少、体重減少に基づいて 完全な肋骨を持つ胎児数や27個の仙椎前方椎骨を持つ胎児数の増加あり。
復帰突然変異	S.typhimurium TA98、TA100、TA1535、A1537、TA1538	100～5,000 µg/プレート	陰性
	S.typhimurium TA98、TA100、TA1537	不明	
	E.coli WP2	1 mg/ディスク	
遺伝子変異	マウス・リンパ腫 L5178Y細胞	6.3～100 µg/mL ^b	陽性
	CHO細胞	10～100 µg/mL ^c 25～500 µg/mL ^d	陽性/陰性
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	1～100 µg/mL ^e	陰性
	ヒト肝臓スライス	0.05～2.5 mmol/L	
染色体変異	CHO細胞	25～99.9 µg/mL 62.6～251 µg/mL ^a	
優性致死変異	ICR/Ha Swiss マウス	0、200、1,000 mg (経口) 又は 1,000 mg/kg体重(経口×5)	陽性/陰性
皮膚刺激性	モルモット	0.4mL	接触感作性なし
混合物試験 (皮下)	マウス	ピペロニルブトキシド及びFreonとも 5 mg 次いで10 mg	Freonを併用した雄マウスで肝臓癌の発生頻度の増加
混合物試験 (経口)	ラット	400 ppmピレトリン+ 2,000 ppmピペロニルブトキシド	投与に関連した臨床的毒性症状なし。
催奇形性 小核試験	データなし		

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CCPR	Codex committee for pesticide residues	コーデックス残留農薬部会
¹⁴ C	Carbon 14 labeled	炭素 14 放射化
Ci	curie	キュリー
In vitro		試験管内
In vivo		生体内
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NADH	Dehydronicotinamide adenine dinucleotide	デヒドロニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	Dehydronicotinamide adenine dinucleotide phosphate	デヒドロニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
ppm	part per million	百万分の1
SER	Smooth-surfaced endoplasmic reticulum	滑面小胞体
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
BrDU	5-bromo-2'-deoxyuridine	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
DNA	Deoxyribo nucleic acid	デオキシ核酸
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
NOAEL	No-observed adverse effect	無有害性影響量
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
F ₀	Zero filial generation	親世代
F ₁	First filial generation	雑種第 1 代
F ₂	Second filial generation	雑種第 2 代
NZW	New Zealand White mouse	ニュージーランドホワイト系マウス
CHO	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター子宮細胞
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素