

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたピペロニルブトキシドに係る食品健康影響評価（令和4年12月14日付け厚生労働省発生食1214第6号及び令和5年11月21日付け5消安第4780号）については、令和6年10月3日に開催された第274回動物用医薬品専門調査会、令和6年11月14日に開催された第275回動物用医薬品専門調査会、令和6年12月25日に開催された第276回動物用医薬品専門調査会、令和7年2月3日に開催された第277回動物用医薬品専門調査会、令和7年3月24日に開催された第278回動物用医薬品専門調査会、令和7年5月15日に開催された第279回動物用医薬品専門調査会及び令和7年8月6日に開催された第37回農薬第三専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ピペロニルブトキシドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和7年9月9日（火）開催の食品安全委員会（第997回会合）の翌日の令和7年9月10日（水）から令和7年10月9日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品・農薬評価書

ピペロニルブトキシド

令和7年（2025年）9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
食品安全委員会農薬第三専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	4
<食品安全委員会委員名簿>	4
<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>	4
<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>	5
要約	6
I. 評価対象動物用医薬品及び農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 物理的・化学的性状	9
8. 使用目的及び使用状況	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 植物、家畜等における薬物動態及び残留試験	11
(1) 植物代謝試験	11
(2) 家畜等の薬物動態試験	11
(3) 家畜等代謝試験	13
(4) 畜産物残留試験	15
2. 動物体内動態試験	24
(1) マウス（経口投与）	24
(2) ラット（経口投与①）	25
(3) ラット（経口投与②）	25
(4) ラット（経口投与③）	25
(5) ラット（経口投与④）	25
(6) ラット（経口投与⑤）	25
(7) ラット（経口投与⑥）	25
(8) ラット（経口投与⑦）	27
(9) ラット（経口投与⑧）	28
(10) ラット（経口投与⑨）	28
(11) ラット（経口投与⑩）	29
(12) ラット（経口投与⑪）	29
(13) イヌ（経口投与）	29
3. 急性毒性試験（経口投与）	30
4. 亜急性毒性試験	31
(1) 2週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	31
(2) 20日間亜急性毒性試験（マウス）	31
(3) 7週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	32
(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	32

(5)	3週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	33
(6)	4週間亜急性毒性試験（ラット）	33
(7)	9週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	34
(8)	12週間亜急性毒性試験（ラット）	34
(9)	13週間亜急性毒性試験（ラット①）＜参考資料＞	35
(10)	13週間亜急性毒性試験（ラット②）	35
(11)	13週間亜急性毒性試験（ラット③）	36
(12)	17週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	37
(13)	3週間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞	37
(14)	8週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	37
(15)	4週間亜急性毒性試験（サル）＜参考資料＞	38
5.	慢性毒性試験及び発がん性試験	38
(1)	12か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	38
(2)	78週間慢性毒性試験（マウス）	40
(3)	18か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞	40
(4)	112週間発がん性試験（マウス）	41
(5)	18か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞	41
(6)	79週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	41
(7)	2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	42
(8)	2年間発がん性試験（ラット）	43
(9)	104週間慢性毒性試験（ラット）	44
(10)	107週間発がん性試験（ラット）	45
(11)	2年間慢性毒性試験（ラット①）＜参考資料＞	46
(12)	2年間慢性毒性試験（ラット②）＜参考資料＞	46
(13)	2年間発がん性試験（ラット③）＜参考資料＞	46
(14)	2年間発がん性試験（ラット④）＜参考資料＞	47
(15)	1年間慢性毒性試験（イヌ①）	47
(16)	1年間慢性毒性試験（イヌ②）＜参考資料＞	48
(17)	1年間慢性毒性試験（山羊）＜参考資料＞	49
6.	神経毒性試験	49
(1)	急性神経毒性試験（ラット、強制経口投与）	49
(2)	7週間亜急性神経毒性試験（マウス）	50
(3)	発達神経毒性試験（マウス①）	50
(4)	発達神経毒性試験（マウス②）	51
7.	生殖発生毒性試験	52
(1)	繁殖試験（マウス①）	52
(2)	繁殖試験（マウス②）	53
(3)	繁殖試験（マウス③）	54
(4)	2世代繁殖試験（マウス）	55
(5)	発生毒性試験（マウス①）＜参考資料＞	57
(6)	2世代繁殖試験（ラット①）＜参考資料＞	57
(7)	2世代繁殖試験（ラット②）	58

(8) 2世代繁殖試験 (ラット③)	58
(9) 発生毒性試験 (ラット①)	59
(10) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	60
(11) 発生毒性試験 (ラット③)	60
(12) 発生毒性試験 (ラット④)	61
(13) 発生毒性試験 (ラット⑤)	61
(14) 発生毒性試験 (ウサギ①) <参考資料>	62
(15) 発生毒性試験 (ウサギ②)	62
8. 遺伝毒性試験	63
9. 経皮投与、吸入ばく露等試験	66
(1) 急性毒性試験 (経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露)	66
(2) 13週間吸入毒性試験 (ラット)	66
(3) 吸入毒性試験 (ラット)	67
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	67
(5) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	67
10. その他の試験	68
(1) 肝毒性及び肝臓癌に関するメカニズム検討試験	68
(2) 免疫毒性試験	70
(3) 雌生殖器毒性試験 (ラット)	71
(4) 発生毒性に関するメカニズム検討試験	72
11. ヒトにおける知見	72
(1) 疫学研究	72
(2) その他の情報 (ばく露による影響)	72
(3) その他の情報 (薬物動態)	72
Ⅲ. 食品健康影響評価	74
<別紙1: ピペロニルブトキシドの山羊及び鶏における推定代謝経路>	93
<別紙2: ピペロニルブトキシドのラットにおける推定代謝経路>	94
<別紙3: 代謝物/分解物/原体混在物略称>	95
<別紙4: 検査値等略称>	96
<参照>	98

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2022年 12月 14日 厚生労働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（厚生労働省発生食1214第6号）、関係資料の接受
2022年 12月 20日 第883回食品安全委員会（要請事項説明）
2023年 11月 21日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（5消安第4780号）、関係資料の接受
2023年 11月 28日 第922回食品安全委員会（要請事項説明）
2024年 9月 18日 消費者庁へ追加資料提出依頼
2024年 10月 3日 第274回動物用医薬品専門調査会
2024年 11月 7日 消費者庁から追加資料送付
2024年 11月 14日 第275回動物用医薬品専門調査会
2024年 12月 25日 第276回動物用医薬品専門調査会
2025年 2月 3日 第277回動物用医薬品専門調査会
2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
2025年 5月 15日 第279回動物用医薬品専門調査会
2025年 8月 6日 第37回農薬第三専門調査会
2025年 9月 9日 第997回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2024年6月30日まで)

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

(2024年7月1日から)

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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

石塚 真由美（座長*）	大山 和俊	平塚 真弘
小川 久美子（座長代理*）	熊本 隆之	内木 綾
石川 さと子	桑村 充	中西 剛
伊吹 裕子	齋藤 文代	山本 昌美
笛吹 達史	島田 美樹	

*：2024年6月3日から

<第 279 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

池原 賢代（農薬第一専門調査会専門委員）

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

（2024 年 4 月 1 日から）

平林 容子（座長）	小嶋 五百合	八田 稔久
山手 丈至（座長代理）	佐能 正剛	渡邊 栄喜
久野 壽也	中島 美紀	渡辺 雅彦

<第 37 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

小澤 正吾（元岩手医科大学薬学部教授）
栗形 麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）
杉山 圭一（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ゲノム安全科学部部長）
豊田 武士（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病理部部長）

要 約

殺虫剤の効力を増強させる共力剤である「ピペロニルブトキシド」[CAS No. 51-03-6] 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（ばれいしょ、レタス等）、家畜代謝（山羊及び鶏）、畜産物残留、動物体内動態（ラット、イヌ等）、亜急性毒性（マウス、ラット等）、慢性毒性（マウス、ラット、イヌ等）、慢性毒性/発がん性併合（マウス及びラット）、発がん性（マウス及びラット）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（マウス）、発達神経毒性（マウス）、2世代繁殖（マウス及びラット）、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、ピペロニルブトキシド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死）、腎臓（重量増加、尿細管変性）、血液生化学パラメーター（PL、GGT、Chol、TP、ALP 等増加及び TG 等減少）にみられた。

マウス及びラットを用いた神経毒性試験において、前肢握力減少、歩行及び微細運動減少、異常姿勢、異常歩行、異常歩行の重篤度増加並びに排糞量及び運動量増加がみられた。マウスを用いた発達神経毒性試験において、児動物で遊泳行動、探索行動、自発運動等への影響がみられた。

マウス、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、マウスでは母動物に毒性影響がみられない用量で、ラットでは母動物で毒性影響がみられた用量で児動物の体重低値がみられた。ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性がみられたが、胎児に対する NOAEL は 630 mg/kg 体重/日であった。ウサギでは児動物への影響はみられなかった。マウス及びラットにおいて繁殖能に対する影響はみられなかった。

生体にとって問題となる遺伝毒性はみられなかった。

ヒトにおける知見について、ピペロニルブトキシドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

マウス及びラットを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌がみられたが、ピペロニルブトキシドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されたことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各評価結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をピペロニルブトキシド（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 15.5 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.16 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ピペロニルブトキシ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等のうち最小値は、EPA では、ラットを用いた急性神経毒性試験の 500 mg/kg 体重と判断された。HC では、マウスを用いた 20 日間亜急性毒性試験の 151 mg/kg 体重/日と判断された。いずれも追加の安全係数は設定されなかった。JMPR では、ARfD の設定は必要ないと判断された。EMEA

では、ARfD について評価されなかった。EPA 及び HC では ARfD が設定されているが、EPA が設定根拠としているラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 500 mg/kg 体重はカットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であること、HC が設定根拠としているマウスを用いた 20 日間亜急性毒性試験で認められた体重増加抑制は投与初期に摂餌量減少も認められており、摂餌忌避の可能性が考えられることから、JMPR における判断を妥当とした。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、ARfD を設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象動物用医薬品及び農薬の概要

1. 用途

共力剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピペロニルブトキシド

英名：piperonyl butoxide (ISO 名)

(参照 2)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-[2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル]-6-プロピル-1,3-ベンゾジオキソール

又は

2-(2-ブトキシエトキシ)エチル=6-プロピル=ピペロニルエーテル

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

又は

2-(2-butoxyethoxy)ethyl 6-propylpiperonyl ether

CAS (No. 51-03-6)

(参照 2)

4. 分子式

$C_{19}H_{30}O_5$

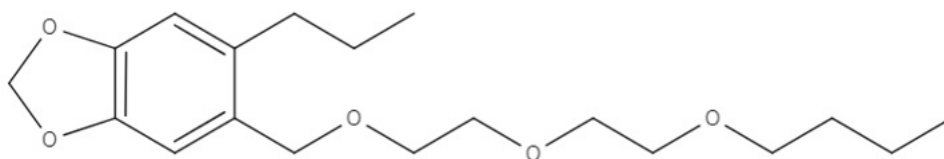
(参照 2)

5. 分子量

338.4

(参照 2)

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 室温で液体
沸点	: 180°C (1 mmHg)
密度	: 1.059 g/mL (20°C)
比重	: 1.05~1.07 (20°C)
蒸気圧	: 1.33×10^{-2} mPa (25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 淡黄色~濃黄色透明液体、僅かな特徴的な臭気
水溶解度	: 14.3 mg/L (25°C)
オクタノール/水分配係数	: $\log P_{ow} = 4.62$

(参照 2、3)

8. 使用目的及び使用状況

ピペロニルブトキシドは、ピペリン酸の誘導体であり、昆虫の薬物代謝酵素を阻害することで、薬物代謝が抑制されることにより、殺虫剤の効力を増強させる共力剤として使用される。

国内では、農薬としての登録及び動物用医薬品としての承認はないが、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。海外では、米国及び豪州ではばれいしょ、牛等に MRL が設定されており、EU では牛、馬等について MRL 設定の必要なしとされている。

今般、「クロチアニジン及び *d*・*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤 (ヌーベルショット、トリプルアクセル)」について、農林水産省より医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号) の規定に基づく製造販売承認に係る意見聴取を受けた厚生労働省から、食品中の残留基準値の設定に伴う食品健康影響評価の要請がなされた。(参照 4、5)

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書では、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)、欧州医薬品審査庁 (EMA)、米国環境保護庁 (EPA)、国際連合食糧農業機関 (FAO)、カナダ保健省 (HC) 及び農薬・農業化学品委員会 (PACC) 評価書¹並びに動物用医薬品製造販売承認申請書の添付資料等を基にピペロニルブトキシドの毒性等に関する主な知見を整理した。

ピペロニルブトキシドの山羊及び鶏における推定代謝経路を別紙 1 に、ラットにおける推定代謝経路を別紙 2 に、代謝物の略称及び化学名を別紙 3 に、検査値等略称を別紙 4 に示した。

各種動態及び代謝試験で用いられたピペロニルブトキシドの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた (標識位置は図 1 参照)。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) からピペロニルブトキシドの濃度 (mg/kg、mg/L) に換算した値として示した。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[Ring- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	ベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[Phe- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	メチレンジオキシフェニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[Met- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	α-メチレン基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C 標識ピペロニルブトキシド	¹⁴ C で標識したもので標識位置が不明なもの

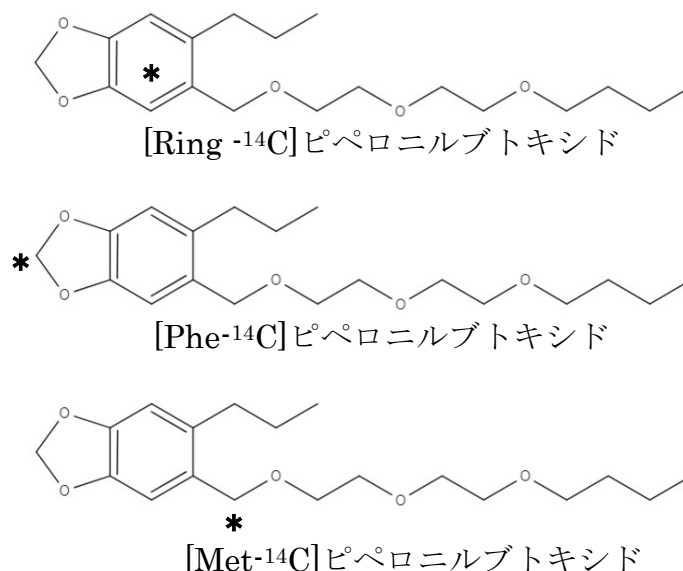


図 1 各標識体の標識位置 (*: 標識位置) (参照 2、6、7)
(参照 2 Figure 1、参照 6 Figure 3 及び参照 7 Figure 1 を基に作成)

¹ 豪州における最新の評価ではないが、試験の内容を参照した。

1. 植物、家畜等における薬物動態及び残留試験

(1) 植物代謝試験

試験の概要及び結果を表 2 に示した。

表 2 植物代謝試験の概要及び結果

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分(mg/kg)	参照
ばれいしょ	散布処理 0.56 kg ai/ha×4 最終散布 8 日後採取	葉部	617	ピペロニルブトキシド (241)	JMPR (2001、2002)
		塊茎	0.47	ピペロニルブトキシド (<0.01)	
レタス	散布処理 0.56 kg ai/ha×5 最終散布当日及び 10 日後採取	葉部 (最終散布当日)	20.4	ピペロニルブトキシド (10.4)	JMPR (2001、2002)
		葉部 (最終散布 10 日後)	25.8	ピペロニルブトキシド (6.3)、M20(2.0)、M10(1.8)、M5 抱合体①+M21(0.6)、M22(0.5)、M5 抱合体②(0.2)	JMPR (2001、2002)
わた	散布処理 0.56 kg ai/ha×6 5 回目散布 5 週後(葉部)及び最終散布 16 日後[殻、リント(長繊維)及び種子]採取	葉部	142	ピペロニルブトキシド (26.3)	JMPR (2001、2002)
		殻	7.14	ピペロニルブトキシド (1.23)	
		リント	0.53	ピペロニルブトキシド (0.047)	
		種子	0.41	ピペロニルブトキシド (0.086)	

(2) 家畜等の薬物動態試験

① 山羊 (経口投与及び経皮投与)

泌乳山羊 (1 頭/群) に、[Ring -¹⁴C]ピペロニルブトキシドを飼料中濃度 10 及び 100ppm に相当する量を含むカプセルを 5 日間経口投与又はピペロニルブトキシド 10%溶液 (用量不明) を 5 日間経皮投与した。初回投与から 12 時間間隔で乳、尿及び糞を、最終投与 22 時間後に脂肪、肝臓、筋肉及び腎臓を採取し放射能濃度を測定した。

結果を表 3 及び表 4 に示した。

組織中放射能濃度は、いずれの投与群も筋肉では低く、経口投与では肝臓、経皮投与では脂肪に多く分布した。経口投与では経皮投与より速やかに排泄され、投与量のほとんどは最終投与 22 時間後までに尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路と考えられた。乳中放射能濃度は試験期間中ほぼ一定であった (参照 2、8)。

表 3 ピペロニルブトキシドの組織中放射能濃度 (mg/kg)

組織	10ppm 経口投与	100ppm 経口投与	経皮投与
脂肪	0.009	0.324 ²	0.196
筋肉 (大腿部)	0.005	0.007	0.023
筋肉 (腰部)	0.004	0.009	0.023
肝臓	0.363	2.00	0.149
腎臓	0.071	0.398	0.113

表 4 ピペロニルブトキシドの乳、尿及び糞中放射能分布 (%TAR)

初回投与後時間	10ppm 経口投与			100ppm 経口投与			経皮投与		
	乳	尿	糞	乳	尿	糞	乳	尿	糞
0-12	0.04	10.8	0.50	0.04	11.2	0.14	0.03	2.26	0.03
12-24	0.02	2.39	2.72	0.02	3.99	1.53	0.02	3.14	0.38
24-36	0.03	9.0	0.89	0.05	8.5	1.0	0.06	3.12	0.55
36-48	0.02	5.93	2.73	0.03	6.0	2.19	0.04	4.20	0.79
48-60	0.04	12.7	2.18	0.04	10.1	3.82	0.06	4.82	0.88
60-72	0.03	4.62	3.35	0.02	4.23	2.08	0.06	4.47	0.79
72-84	0.05	12.3	1.97	0.05	11.8	2.65	0.07	5.48	1.74
84-96	0.02	4.48	3.48	0.02	4.28	3.42	0.06	5.26	0.97
96-108	0.05	11.6	1.44	0.04	8.6	2.58	0.07	5.34	1.63
108-120	0.03	5.25	2.55	0.02	3.54	2.88	0.06	6.29	1.15
合計	0.33	79.3	21.8	0.33	72.6	22.3	0.53	44.4	8.9

② 鶏 (経口及び経皮投与)

産卵鶏 (10羽/群) に、[Ring-¹⁴C]ピペロニルブトキシドを飼料中濃度 10 又は 100ppm に相当する量を含むカプセルを 5 日間強制経口投与又は飼料中濃度 10ppm 相当の用量で 5 日間経皮投与した。初回投与から 24 時間間隔で卵及び排泄物を、最終投与約 22 時間後に筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び皮膚を採取し、放射能濃度を測定した。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

いずれの投与群でも、放射能濃度は筋肉及び皮膚で低く、脂肪で高値を示した。卵では、初回投与 48 時間後の放射能濃度は低く、卵黄よりも卵白で高値を示した。48 時間以降逆転し、5 日目には卵黄の放射能は卵白の約 5 倍となった。排泄物中の放射能量は、10ppm 経口投与群では 89%TAR、100ppm 経口投与群では 94%TAR、経皮投与群では 59%TAR であり、主要排泄経路と考えられた。(参照 2)

表 5 ピペロニルブトキシドの組織中平均放射能濃度 (mg/kg)

組織	10ppm 経口投与	100ppm 経口投与	経皮投与
----	------------	-------------	------

² 参照 8 では 234 µg/kg と記載されているが、ここでは値の高い参照 2 の 0.324 mg/kg を採用した。

胸筋	0.002	0.032	0.003
大腿筋	0.008	0.124	0.007
脂肪	0.134	4.82	0.295
腎臓	0.136	1.19	0.192
肝臓	0.109	1.59	0.147
皮膚	0.029	0.807	0.077

表 6 ピペロニルブトキシドの卵中平均放射能濃度 (mg/kg)

初回投与 後時間	10ppm 経口投与		100ppm 経口投与		経皮投与	
	卵白	卵黄	卵白	卵黄	卵白	卵黄
0-24	<0.001	<0.001	0.052	0.004	<0.001	<0.001
24-48	0.005	0.006	0.629	0.330	0.014	0.005
48-72	0.006	0.023	0.335	0.727	0.015	0.033
72-96	0.006	0.041	0.240	1.355	0.013	0.068
96-120	0.011	0.076	0.442	1.933	0.013	0.093

(3) 家畜等代謝試験

① 山羊 (経口及び経皮投与)

薬物動態試験 [1. (2) ①] で得られた組織、乳及び尿 (100ppm 経口投与群のみ) 中の代謝物を HPLC、LC-MS 及び GC-MS で分析した。

結果を表 7 に示した。

乳中からは未変化体、M7 及び MD が検出された。肝臓からは未変化体、MD、M5、M7 及び M13 を含め最大 11 種類の代謝物が検出された。未変化体は 10ppm 経口投与群及び経皮投与群では微量であったが、100ppm 経口投与群では主要な成分であった。腎臓からは肝臓と同様の代謝物が検出されたが、濃度ははるかに低かった。脂肪からは、10ppm 経口投与群及び経皮投与群では未変化体のみ検出され、100ppm 経口投与群では構造不明の M15 が検出された。筋肉 (大腿部及び腰部) からは、経皮投与群では未変化体のみ検出され、経口投与群で検出された代謝物の構造は同定されなかった。尿中からは、組織及び乳と同様の代謝物に加え、HMDS がみられた。

泌乳山羊におけるピペロニルブトキシドの推定代謝経路を別紙 1 に示した。(参照 2、8)

表 7 各組織におけるピペロニルブトキシド及び代謝物濃度 (mg/kg)

組織	投与量	未変化体	MD	M5	M7	M13
乳	10ppm 経口投与	0.002	0.002	-	0.001	-
	100ppm 経口投与	0.006	0.005	-	0.016	-
	経皮投与	0.012	0.001	-	0.001	-
肝臓	10ppm 経口投与	0.002	<0.002	0.009	0.024	0.019
	100ppm 経口投与	0.115	0.040	<0.002	0.075	0.136
	経皮投与	0.007	0.006	0.01	0.014	0.018
腎臓	10ppm 経口投与	<0.005	0.002	0.004	0.005	-
	100ppm 経口投与	0.010	0.024	0.023	0.045	-

	経皮投与	0.007	<0.002	0.010	0.006	-
脂肪	10ppm 経口投与	0.006	-	-	-	-
	100ppm 経口投与	0.129	-	-	-	-
	経皮投与	0.155	-	-	-	-

-: 不検出（検出限界は未報告）

② 山羊（経口投与）

泌乳山羊（2頭）に、¹⁴C 標識ピペロニルブトキシド 50 mg/kg 体重/日を 5 日間経口投与した。乳を 1 日 1 回、最終投与 23 時間後に脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、総放射性残留物濃度を LSC で測定し、LC-MS で代謝物分析を行った。

結果を表 8 に示した。

総放射性残留物濃度は脂肪、腎臓、肝臓、筋肉の順で高値であった。主要残留物は未変化体であり、脂肪で 90%TRR、筋肉で 100%TRR であった。各組織から 6 種の代謝物が検出され、うち 3 種が同定された。試験期間中、尿に 71%TRR、糞に 18%TRR、乳に 5%TRR が排泄された。（参照 8）

表 8 ピペロニルブトキシドの各組織中の残留放射能濃度 (mg/kg) 及び%TRR

組織	総残留放射能濃度 (mg/kg)	代謝物 (%TRR)					
		未変化体	代謝物 1	代謝物 2	未同定代謝物 1	未同定代謝物 2	未同定代謝物 3
脂肪	56.3	90	-	-	-	-	-
筋肉	1.82	100	-	-	-	-	-
肝臓	21.8	26	-	-	11	22	-
腎臓	31.4	13	-	-	38	16	-
乳	-	35	26	22	-	-	16

-: 参照 8 において記載なし

③ 鶏（経口及び経皮投与）

薬物動態試験 [1. (2) ②] で得られた組織及び卵中の代謝物を、別途、泌乳山羊代謝試験において化学的手法、クロマトグラフィー、HPLC、LC-MS 及び GC-MS を用いて同定された尿中代謝物と比較することにより同定した。

結果を表 9 に示した。

卵黄中に主にみられた化合物は未変化体及び M7 であった。卵白及び脂肪では未変化体のみみられた。肝臓では広範囲に代謝され、主要代謝物は M7 であった。腎臓では、肝臓と同様の代謝物がみられた。経皮投与群の皮膚からは、未変化体のみ検出された。100ppm 経口投与群の大腿筋中からは、未変化体及び少量の M7 が検出された。10ppm 経口投与群の胸筋、大腿筋及び皮膚並びに経皮投与群の大腿筋については、残留放射能濃度が低かったため、代謝物は同定できなかった。（参照 2）

鶏におけるピペロニルブトキシドの推定代謝経路を別紙 1 に示した。

表 9 卵及び組織中のピペロニルブトキシド及び代謝物濃度 (mg/kg)

組織	投与量	未変化体	MD	M5	M7	M13
卵白	10ppm 経口投与	0.006	-	-	-	-
	100ppm 経口投与	0.445	-	-	-	-
	経皮投与	0.010	-	-	-	-
卵黄	10ppm 経口投与	0.035	0.026	-	-	-
	100ppm 経口投与	1.181	-	0.014	0.180	0.015
	経皮投与	0.058	-	-	0.009	-
脂肪	10ppm 経口投与	0.124	-	-	-	-
	100ppm 経口投与	4.295	-	-	-	-
	経皮投与	0.274	-	-	-	-
肝臓	10ppm 経口投与	-	0.003	0.002	0.016	0.003
	100ppm 経口投与	-	0.050	-	0.146	0.057
	経皮投与	0.013	-	0.002	0.008	0.001
腎臓	10ppm 経口投与	-	-	0.008	0.040	-
	100ppm 経口投与	0.136	-	-	0.193	-
	経皮投与	0.024	-	0.007	0.018	-
皮膚	100ppm 経口投与	0.445	-	-	0.130	0.123
	経皮投与	0.060	-	-	-	-
大腿筋	100ppm 経口投与	0.115	-	-	0.001	-

- : 不検出 (検出限界は未報告)

(4) 畜産物残留試験

① 牛 (経口投与①)

泌乳牛 (ホルスタイン、3頭/群) に、ピペロニルブトキシド 0、2.9、10.3、28.6 及び 91.0 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0、100、300、900 及び 3,000ppm 相当) を 28 から 30 日間強制経口投与し、投与開始翌日から 27 日後まで乳を、最終投与 16 から 24 時間後に肝臓、腎臓、筋肉 (大腿部及び腰部) 及び脂肪 (腎周囲³及び大網) を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を測定した。結果を表 10 及び表 11 に示した。

乳からは試験期間を通し同程度の濃度で検出された。組織からは、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順に高濃度で検出された。(参照 2)

表 10 ピペロニルブトキシドの乳中平均残留濃度 (mg/kg) ^a

投与開始後日数	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	2.9	10.3	28.6	91.0
1	0.02	0.03	0.29	6.0
3	0.01	0.04	0.38	7.6
7	0.02	0.07 ^b	0.14 ^b	5.1
11	0.01	0.03	0.34	5.7
14	0.01	0.04	0.45	5.7

³ 参照 2 では「perineal (会陰部)」と記載されているが、OECD ガイドラインから「腎周囲 (perirenal)」と考えた。

18	<0.01	0.03	0.55	6.3
21	0.02	0.06	0.53	5.4
24	0.01	0.04	0.44	4.1
27	0.01	0.05	0.41	3.8 ^b
平均	0.01	0.04	0.39	5.5

a : 3 試料の平均値

b : 1 試料を異常値として除いた 2 試料の平均値

表 11 ピペロニルブトキシドの組織中平均残留濃度 (mg/kg)^a

組織	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	2.9	10.3	28.6	91.0
肝臓	0.14	0.55	1.4	12
腎臓	<0.05	0.08	0.57	10
筋肉	<0.05	0.05	0.26	7.6
脂肪	0.21	1.2	7.9	146

a : 3 試料の平均値

② 牛 (経口投与②)

泌乳牛 (ホルスタイン種、雌 3 頭) に、ピペロニルブトキシドを 8.0 mg/kg 飼料相当の用量で 4 週間混餌投与し、ピペロニルブトキシドを分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。また、4 週間の投与終了後、1 週間の休薬期間が設けられた。乳汁を投与 1、2、3、5、7、14、21 及び 28 日並びに休薬 1、2、3 及び 7 日に採取した。

いずれの試料においても、ピペロニルブトキシドは LOD (0.05 mg/kg) 未満であった。(参照 67)

③ 牛 (経皮投与)

泌乳牛 (ホルスタイン、3 頭) に、ピペロニルブトキシド 3.78 mg/kg 体重/日を 28 から 30 日間経皮投与し、投与開始翌日から 27 日後まで乳を、最終投与 16 から 24 時間後に肝臓、腎臓、筋肉 (大腿部及び腰部) 及び脂肪 (腎周囲⁴及び大網) を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を GC-MS 及び GC-MS/MS で測定 (LOQ : 0.05 mg/kg (組織)、0.01 mg/kg (乳)) した。

結果を表 12 及び表 13 に示した。

乳からは試験期間を通し同程度の濃度で検出された。組織からは、脂肪、腎臓、筋肉、肝臓の順に高濃度で検出された。(参照 2、8)

表 12 ピペロニルブトキシドの乳中平均残留濃度 (mg/L)^a

投与開始後日数								
1	3	7	11	14	18	21	24	27
0.06	0.14	0.12	0.11	0.11	0.15	0.13	0.17	0.16

a : 3 試料の平均値

⁴ 参照 2 では「perineal (会陰部)」と記載されているが、OECD ガイドラインから「腎周囲 (perirenal)」と考えた。

表 13 ピペロニルブトキシドの組織中平均残留濃度 (mg/kg) ^a

肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
0.06 ⁵	0.20	0.18	2.5

a : 3 試料の平均値

④ 牛（噴霧投与①）

牛（ホルスタイン、雄、入荷時：2 か月齢、80.0～104.5 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m からピペロニルブトキシドとして 0.2% の懸濁液⁶を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL（58.5～59.5 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 117～119 mg/頭）単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、2、3 及び 5 日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を HPLC-FL（LOQ：0.01 mg/kg）で測定した。

結果を表 14 に示した。

ピペロニルブトキシドは、脂肪において投与 1～3 日後は全試料で 0.01～0.03 mg/kg の範囲で、投与 5 日後は 1 試料で 0.01 mg/kg 検出された。その他の臓器・組織では全ての時点で LOQ 未満であった。（参照 9）

表 14 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均残留濃度 (mg/kg)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪
対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01 ^a

a : <LOQ を 0.01 mg/kg として平均値を算出

⑤ 牛（噴霧投与②）

牛（交雑種、去勢雄、入荷時：約 4～6 か月齢、141.1～218.8 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、1 m からピペロニルブトキシドとして 0.2% の懸濁液⁶を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL（121.5 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 243 mg/頭）単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を HPLC-FL（LOQ：0.01 mg/kg）で測定した。

結果を表 15 に示した。

ピペロニルブトキシドは、脂肪において投与 1～3 日後の全試料及び投与 4

⁵ 参照 8 では 80 µg/kg と記載されているが、個体ごとの数値が示されている参照 2 の記載が正しいと判断した。

⁶ ピペロニルブトキシドを 20% 含む製剤を水で 100 倍希釈した。「クロチアニジン及び *d·d* T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）」は、畜体への直接噴霧はしないこととされているが、噴霧時に畜舎内で飼育中の動物が非意図的にばく露される危険性を考慮し、畜体に噴霧して実施された。以降、0.2% 懸濁液を噴霧投与した試験においては同様。

日後の1試料で0.01~0.05 mg/kgの範囲で検出された。その他の臓器・組織では全ての時点でLOQ未満であった。(参照10)

表15 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均残留濃度 (mg/kg)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪
対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.04
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01 ^a

a: <LOQを0.01 mg/kgとして平均値を算出

⑥ 牛(噴霧投与③)

牛(ホルスタイン、雌(空胎)、入荷時:478~531 kg、3頭)のき甲部から尾根部にかけて上方約30 cmから畜体にピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液を畜舎床面積1 m²当たり100 mL(200 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして400 mg/頭)単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与前(対照)、投与12、24、36、48、60及び72時間後に乳並びに投与前(対照)、投与30分、1、2、3、6、10、24、48及び72時間後に血漿を採取し、ピペロニルブトキシド濃度をHPLC-FL(LOQ:0.005 mg/kg)で測定した。

結果を表16に示した。

乳では、投与12時間後に1試料でごく微量検出されたが、投与24時間後以降は全試料でLOQ未満であった。血漿では全試料でLOQ未満であった。(参照11)

表16 ピペロニルブトキシドの乳及び血漿中平均濃度 (mg/kg)

投与後時間	乳汁	血漿
投与前	<0.005	<0.005
0.5		<0.005
1		<0.005
2		<0.005
3		<0.005
6		<0.005
10		<0.005
12	<0.005~0.008	
24	<0.005	<0.005
36	<0.005	
48	<0.005	—
60	—	
72	—	—

—: 2時点連続して<LOQとなったため分析を省略

⑦ 豚(経口投与)

豚(LW種、去勢雄、投与群:一群3頭、対照群:1頭)に、ピペロニルブ

トキシドを 0、0.5、2.5、5 及び 24 mg/kg 飼料相当の用量で 4 週間混餌投与し、ピペロニルブトキシドを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与終了日に背最長筋、背部皮下脂肪及び肝臓を採取した。

いずれの試料においても、ピペロニルブトキシドは LOD (0.05 mg/kg) 未満であった。(参照 68)

⑧ 豚 (噴霧投与①)

豚 (交雑種、去勢雄、入荷時：2 か月齢、体重：15.0～28.2 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点) の上方、概ね 1～1.5 m からピペロニルブトキシドとして 0.2% の懸濁液を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL (28 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 56 mg/頭) 単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を HPLC-FL (LOQ：0.01 mg/kg) で測定した。

結果を表 17 に示した。

脂肪において投与 1 日後の 4 頭中 3 頭で 0.03～0.04 mg/kg の範囲で、投与 2 日後の全頭で 0.01～0.02 mg/kg の範囲で検出され、3 日後以降の全頭で LOQ 未満となった。その他の臓器・組織では全ての時点で LOQ 未満であった。(参照 12)

表 17 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均残留濃度 (mg/kg)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪
対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03 ^a
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a：<LOQ を 0.01 mg/kg として平均値を算出

⑨ 豚 (噴霧投与②)

豚 (LW・D 種、去勢雄、入荷時：約 3 か月齢、体重：33.3～40.4 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点) の上方、約 1 m からピペロニルブトキシドとして 0.2% の懸濁液を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL (25 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 50 mg/頭) 単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸を採取し、ピペロニルブトキシドを HPLC-FL (LOQ：0.01 mg/kg) で測定した。

結果を表 18 に示した。

ピペロニルブトキシドは、脂肪において投与 1 日後の全例で 0.02 mg/kg、投与 2 日後の 4 例中 1 例で 0.01mg/kg 検出され、投与 3 日以降には LOQ 未満となった。その他の臓器・組織では全ての時点で LOQ 未満であった。(参照 13)

表 18 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均濃度 (mg/kg)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪

対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01 ^a
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : <LOQ を 0.01 mg/kg として平均値を算出

⑩ 豚（噴霧投与③）

豚（交雑種、去勢雄、入荷時：1～2 か月齢、体重：20.5～26.0 kg、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m からピペロニルブトキシドとして 0.2%の懸濁液を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL（14.0～14.3 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 28～28.6 mg/頭）単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、4、7 及び 10 日後に皮膚を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を LC-MS/MS（LOQ：0.01 mg/kg）で測定した。

結果を表 19 に示した。

ピペロニルブトキシドは、投与 1 日後で 0.11～0.65 mg/kg の範囲で、投与 4 日後は 4 頭中 1 頭で 0.01 mg/kg 検出されたが、それ以降の時点では LOQ 未満となった。（参照 14）

表 19 ピペロニルブトキシドの組織中平均残留濃度（mg/kg）

投与後日数	1	4	7	10
皮膚	0.31	0.01 ^a	<LOQ	<LOQ

a : <LOQ を 0.01 mg/kg として平均値を算出

⑪ 豚（噴霧投与④）

豚（系統：LW・D 種、去勢雄、入荷時：2 か月齢、体重：27.7～33.0 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m からピペロニルブトキシドとして 0.2%の懸濁液を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL（25 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして 50 mg/頭）単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与 1、4、7 及び 10 日後に皮膚を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を LC-MS/MS（LOQ：0.01 mg/kg）で測定した。

結果を表 20 に示した。

ピペロニルブトキシドは、投与 1 日後で 0.12～0.44 mg/kg、投与 4 日後で 0.02～0.04 mg/kg、投与 7 日後で 0.01～0.05 mg/kg の範囲で検出されたが、投与 10 日後では 4 頭とも LOQ 未満となった。（参照 15）

表 20 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均残留濃度（mg/kg）

投与後日数	対照	1	4	7	10
皮膚	<LOQ	0.25	0.03	0.03	<LOQ

⑫ 鶏（経口投与①）

産卵鶏（白色レグホン、10 羽/群）に、ピペロニルブトキシド 0、1.58、4.41、15.01 mg/kg 体重/日（飼料中濃度 20.4、61.2 又は 198.8ppm 相当、予測され

る最大負荷量の1、3又は10倍)を28から30日間経口投与した。投与開始翌日から27日後まで卵を、最終投与16から24時間後に肝臓、筋肉(胸筋及び大腿筋)及び脂肪を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を測定した。

結果を表21及び表22に示した。

卵中の残留濃度は、投与開始7日後まで増加し、その後は同程度であった。組織からは、脂肪、筋肉、肝臓の順に高濃度で検出された。(参照2)

表21 ピペロニルブトキシド卵中平均残留濃度 (mg/kg)^a

投与開始後日数	投与量 (mg/kg 体重/日)		
	1.58	4.41	15.01
1	<0.01	0.01	0.01
3	0.02	0.09	0.61
7	0.02	0.17	1.5
11	0.02	0.16	1.3
14	0.03	0.17	1.3
18	0.03	0.21	1.2
21	0.02	0.17	1.1
24	0.02	0.13	1.3
27	0.03	0.23	1.8
平均	0.02	0.15	1.4

a: 3又は4羽分の試料を混合して作成した3つの分析用試料の平均値

表22 ピペロニルブトキシドの組織中の平均残留濃度 (mg/kg)^a

組織	投与量 (mg/kg 体重/日)		
	1.58	4.41	15.01
肝臓	-	<0.05	0.13
筋肉	<0.05	0.09	0.74
脂肪	0.30	1.3	12

-: 参照2においても数値記載なし

a: 3又は4羽分の試料を混合して作成した3つの分析用試料の平均値

⑬ 鶏 (経口投与②)

ブロイラー(アーバーエーカー種、一群6羽)に、ピペロニルブトキシドを0、0.5、2.5、5及び24 mg/kg 飼料相当の用量で4週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。投与終了日に胸筋、腹腔内脂肪及び肝臓を採取した。

いずれの試料においても、ピペロニルブトキシドはLOD (0.05 mg/kg)未満であった。(参照68)

⑭ 鶏 (経口投与③)

産卵鶏(ハイライン種、一群雌6羽)に、ピペロニルブトキシドを0.5、2.5、5.0及び24 mg/kg 飼料相当の用量で4週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。卵(卵黄)を投与終了日及びその前日に採取した。

いずれの試料においても、ピペロニルブトキシドはLOD (0.05 mg/kg)未満であった。(参照68)

⑮ 鶏（噴霧投与①）

鶏（白色レグホン、雌、10羽/群）に、ピペロニルブトキシドを37.8 mg/m³の用量（承認されている製剤の最大使用量）28日間噴霧投与した。投与開始翌日から27日後まで1日2回卵を、最終投与16から24時間後に肝臓、皮膚、筋肉（胸筋及び大腿筋）及び脂肪を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を測定した。

結果を表23及び表24に示した。

卵中の残留濃度は、試験期間を通して増加した。組織からは、皮膚、脂肪、筋肉、肝臓の順に高濃度で検出された。（参照2）

表23 ピペロニルブトキシドの卵中平均残留濃度 (mg/L) ^a

投与開始後日数								
1	3	7	11	14	18	21	24	27
<0.01	0.02	0.06	0.10	0.14	0.18	0.24	0.36	0.46

a: 3又は4羽分の卵を混合して得られた3つの分析用試料の平均値

表24 ピペロニルブトキシドの組織中平均残留濃度 (mg/kg) ^a

肝臓	皮膚	筋肉	脂肪
0.28	5.1	0.96	3.0

a: 3又は4羽分の試料を混合して得られた3つの分析用試料の平均値

⑯ 鶏（噴霧投与②）

鶏（ハイラインマリア、入荷時：300日齢、体重：1.352～1.834 kg、雌、3羽/対照群、12羽/時点）の上方、概ね1～1.5 mからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液をケージ床面積1 m²当たり100 mL（9.8～10 mL/羽、ピペロニルブトキシドとして19.6～20 mg/羽）を単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与1、2、3及び5日後に皮膚、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、ピペロニルブトキシド濃度をHPLC-FL（LOQ：0.01 mg/kg）で測定した。

結果を表25に示した。

ピペロニルブトキシドは、脂肪及び皮膚で投与5日後でも残留がみられた。小腸では投与1日後のみ残留がみられた。筋肉、肝臓及び腎臓では全試料でLOQ未満であった。（参照16）

表25 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均濃度 (mg/kg) ^a

採取時点	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪	皮膚
対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01 ^b	0.05	0.0175 ^b
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	0.015 ^b
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.0175 ^b
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02	0.0125 ^b

a: 3羽分の試料を混合して得られた4つの分析用試料の平均値

b: <LOQを0.01 mg/kgとして平均値を算出

⑰ 鶏（噴霧投与③）

鶏（系統：ハイラインジュリア、入荷時：255 日齢、体重：1.596～1.656 kg、雌、4羽/対照群、16羽/時点）の上方、約1mからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液をケージ床面積1m²当たり100mL（6.8mL/羽、ピペロニルブトキシドとして13.6mg/羽）を単回噴霧投与する残留試験が実施された。投与1、2、3及び5日後に皮膚、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、ピペロニルブトキシド濃度をHPLC-FL（LOQ：0.01mg/kg）で測定した。

結果を表26に示した。

ピペロニルブトキシドは、脂肪及び皮膚で投与5日後でも残留がみられた。肝臓及び小腸では投与1日後のみ残留がみられた。筋肉及び腎臓では全試料でLOQ未満であった。（参照17）

表26 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均残留濃度（mg/kg）^a

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪	皮膚
対照	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	0.0575 ^b	<LOQ	0.01 ^b	0.07	0.12
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	0.05
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.06	0.21
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.13

a：3羽分の試料を混合して得られた4つの分析用試料の平均値

b：<LOQを0.01mg/kgとして平均値を算出

⑱ 鶏（噴霧投与④）

鶏（白色レグホン及びジュリア、160日齢、体重：1.244～1.740kg、雌、残留試験群：10羽、吸収試験群：20羽）の鶏体に向けてケージの上方約10cmからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液をケージ床面積1m²当たり100mL（9.6mL/羽、ピペロニルブトキシドとして19.2mg/羽）単回噴霧投与する残留試験及び吸収試験が実施された。残留試験群は、投与前（対照）、投与1、2、3、5、7、10、15、20及び25日後の鶏卵を採取し、卵黄及び卵白を分離して均質化した。吸収試験群は、投与前（対照）、投与1、2、3、6、10、24、48及び72時間後に採血し、血漿を分離した。これらの試料中のピペロニルブトキシド濃度をHPLC-FL（LOQ：0.005mg/kg）で測定した。

結果を表27に示した。

ピペロニルブトキシドは、卵黄では投与3日後から検出されたが、20日後以降、LOQ未満となった。卵白では全試料がLOQ未満であった。血漿中のピペロニルブトキシドは、投与1～3時間後に全試料で微量検出されたが、投与6時間後以降は全試料でLOQ未満であった。（参照18）

表27 ピペロニルブトキシドの卵及び血漿中平均濃度（mg/kg）

投与後（時間）日数	卵黄 ^a	卵白 ^a	血漿 ^b
投与前	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1（時間）			0.014

2 (時間)			0.010
3 (時間)			0.006
6 (時間)			<LOQ
10 (時間)			<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	0.0057 ^c	<LOQ	<LOQ
5	0.013	<LOQ	
7	0.010	<LOQ	
10	0.008	—	
15	0.005 ^c	—	
20	<LOQ	—	
25	<LOQ	—	

— : 分析を省略

a : 個体番号順の 3 羽の試料の平均値

b : 5 羽分の試料を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値

c : <LOQ を 0.005 mg/kg として平均値を算出

2. 動物体内動態試験

(1) マウス (経口投与)

マウス (Swiss-Webster、18~20 g、雄、匹数不明) に、[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド又は[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 1.7 mg/kg 体重を強制経口投与し、投与 0.5、1、2、4、6、12、18、24、30、36、42 及び 48 時間後に呼気中の二酸化炭素並びに投与 12、24 及び 48 時間後の糞尿中の放射エネルギーを測定した。また、投与 12 時間後の尿中の代謝物を分析した。

① 排泄

結果を表 28 に示した。

[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド投与時では呼気、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド投与時には尿中に主に排泄され、主要排泄経路と考えられた。両標識体投与時において、組織、カーカス⁷中の放射能分布は低値 (10% TAR 未満) であった。(参照 6、19、20)

表 28 ピペロニルブトキシド投与 48 時間後における放射能分布 (%TAR)

	総回収率	呼気	尿	糞	小腸	肝臓	カーカス
[Phe- ¹⁴ C]	97.2	75.5	6.1	4.0	2.3	2.5	6.8
[Met- ¹⁴ C]	75.0	0.3	65.4	8.0	0.8	0.1	0.4

② 代謝

尿中代謝物を分析した結果、主要代謝経路はメチレンジオキシ部分の酸化による開裂であり、12 時間後までに尿中に排泄された化合物の大部分はメチ

⁷ 組織・臓器を除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

レンジオキシ構造を欠いていた。[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシドの代謝物は少なくとも 18 種、[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシドの代謝物は 12 種みられた。
(参照 6、20)

(2) ラット (経口投与①)

ラット (CD 系、雄、4 匹) に、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、投与後 24 時間で平均 0.18%TAR が二酸化炭素として排出された。(参照 19)

(3) ラット (経口投与②)

ラット (CD 系、雄、4 匹) に、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、血漿中放射能濃度は、投与 3~12 時間後にピークを示し、24 時間以内にピーク値の半分程度に減少した。(参照 19)

(4) ラット (経口投与③)

ラット (CD 系、雄、4 匹) に、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、大部分は投与後 12~24 時間の尿及び糞中に排泄され、168 時間後までに尿中に 38%TAR、糞中に 62%TAR が排泄された。
(参照 19)

(5) ラット (経口投与④)

ラット (CD 系、雄、5 匹/時点⁸) に、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与 1、6、24、48 又は 168 時間後の臓器、組織中の放射能濃度を測定した。

放射能濃度は、どの時点においても消化管及び消化管内容物において最高値を示し、肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺及び精嚢でも高値を示した。投与 1、6、24、48 又は 168 時間後でそれぞれ 62、67、37、13 又は 1%TAR が回収された。(参照 19)

(6) ラット (経口投与⑤)

ラット (CD 系、雄、5 匹) に、非標識ピペロニルブトキシド 50 mg/kg 体重/日を 13 日間経口投与後に [Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、大部分は投与後 12~48 時間の尿及び糞中に排泄され、168 時間後までに尿中に 43%TAR、糞中に 54%TAR が排泄された。
(参照 19)

(7) ラット (経口投与⑥)

ラット (DC 系、5 匹/性/群) に、¹⁴C 標識ピペロニルブトキシド 50、500 mg/kg 体重を単回経口投与した。また、非標識ピペロニルブトキシド 50 mg/kg 体重/日を 13 日間経口投与後に ¹⁴C 標識ピペロニルブトキシドを 50

⁸ 参照 19 には異なる合計動物数の記載があったが、各時点当たり 5 匹との記載を採用した。

mg/kg 体重を単回経口投与した。

① 分布、排泄

最終投与 7 日後まで尿及び糞を採取した後、臓器、組織を採取し、各試料中の放射エネルギーを測定した。

結果を表 29 に示した。

カーカス及び組織の残留放射エネルギーは 1.5%TAR 未満であった。組織中の最大濃度は、肝臓の 1.1~1.2 mg/kg 及び消化管の 2.0 mg/kg で、雄ラットの腎臓、消化管内容物及びカーカス並びに雌ラットの脂肪、脾臓、副腎、甲状腺、消化管内容物、子宮、卵巣及びカーカスに 0.10~1.0 mg/kg が残留した。

最終投与 7 日後までに、雌雄とも約 1/3 が尿中に、約 2/3 が糞中に排泄され、主要排泄経路と考えられた。(参照 2)

表 29 投与 168 時間後の尿、糞及びカーカスの放射能分布 (%TAR)

	最終投与後時間	SOL		SOH		ROL	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-4	2.38	2.0	0.87	0.51	1.68	3.12
	4-8	7.16	4.2	1.99	0.81	9.74	8.03
	8-12	3.57	4.15	2.73	3.25	5.8	4.83
	12-24	8.34	9.21	8.59	6.91	8.62	8.4
	24-36	6.82	4.99	6.02	6.66	3.39	5.14
	36-48	2.61	3.92	2.8	5.15	2.07	3.43
	48-72	2.38	3.67	2.02	4.11	2.62	4.07
	72-96	0.72	1.74	1.0	2.08	1.16	2.31
	96-120	0.67	0.89	0.61	1.32	0.55	0.97
	120-144	0.42	0.53	0.33	0.72	0.31	0.47
	144-168	0.22	0.36	0.19	0.55	0.20	0.27
	最終洗浄	0.06	0.07	0.06	0.23	0.05	0.03
合計	35.6	35.7	27.2	32.3	36.2	38.1	
糞	0-4	NS	0.09	NS	NS	0.01	NS
	4-8	NS	0.11	0.11	0.21	NS	0.10
	8-12	NS	3.5	NS	0.06	2.1	6.05
	12-24	20.6	28.3	28.6	25.4	31.8	26.7
	24-36	13.4	9.17	14.0	11.09	8.7	4.04
	36-48	15.4	7.64	11.4	10.4	7.55	7.16
	48-72	6.06	3.88	6.78	7.32	5.41	5.41
	72-96	3.3	2.89	2.66	4.13	2.01	3.0
	96-120	2.05	1.21	1.6	2.04	1.14	1.35
	120-144	0.97	0.63	0.70	0.82	0.57	0.59
	144-168	0.61	0.34	0.40	0.37	0.54	0.40
合計	63.0	56.2	66.2	61.6	59.8	54.8	
カーカス及び組織	合計	1.49	0.89	1.0	1.19	1.14	0.77

NS : 試料無し

SOL : ¹⁴C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

SOH : ¹⁴C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

ROL : 50 mg/kg 体重/日 13 日間投与後、¹⁴C 標識 50 mg/kg 体重 単回投与

② 代謝

尿及び糞中の代謝物を分析した。

結果を表 30、推定代謝経路を別紙 2 に示した。

尿中では、未変化体は微量しか検出されず、主な代謝物は雄では MC、雌では低用量群で MB 及び MZ、高用量群で MF であった。糞中では、雌雄ともに主に未変化体、MF、MG⁹及び MD がみられた。（参照 2、21）

表 30 尿及び糞中の主要化合物 (%TAR)

		未変化体	MA	MB	MC	MD	ME	MF	MG	MZ
尿	SOL-M	ND	2.6	2.1	6.8	0.7	1.7	0.5	ND	1.3
	SOL-F	0.3	1.8	3.7	1.6	0.9	1.1	1.4	0.6	3.4
	SOH-M	<0.2	1.4	2.5	5.2	0.8	1.9	3.5	<0.2	1.8
	SOH-F	<0.2	0.8	3.4	1.1	0.6	1.8	6.9	0.8	1.8
	ROL-M	<0.2	2.7	2.4	6.7	1.2	1.1	1.1	<0.2	1.7
	ROL-F	<0.2	1.2	4.1	2.1	1.4	1.2	2.1	2.4	3.5
糞	SOL-M	11.0	<0.2	<0.2	1.9	9.7	<0.2	7.2	13.8	<0.2
	SOL-F	9.7	<0.2	<0.2	<0.2	3.1	<0.2	9.5	9.4	<0.2
	SOH-M	12.3	<0.2	<0.2	1.7	6.0	<0.2	4.3	15.5	<0.2
	SOH-F	30.6	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	2.6	15.0	<0.2
	ROL-M	2.2	<0.2	<0.2	2.1	8.3	<0.2	2.3	21.4	<0.2
	ROL-F	3.6	<0.2	<0.2	<0.2	2.7	<0.2	4.8	26.1	<0.2

M：雄、F：雌

SOL：¹⁴C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

SOH：¹⁴C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

ROL：50 mg/kg 体重/日 13 日間投与後、¹⁴C 標識 50mg/kg 体重 単回投与

(8) ラット (経口投与⑦)

ラット (SD 系、7~9 週齢 4 匹/性/群) に、[Ring-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 50 又は 500 mg/kg 体重を単回経口投与した。

① 排泄

投与 7 日後までの尿及び糞中の放射エネルギーを測定した。

結果を表 31 に示した。

排泄は速く、主に糞中に排泄され、投与 48 時間後までに低用量群で 88.8%TAR、高用量群で 87.0% TAR が糞及び尿中に排泄された。（参照 2、7）

表 31 投与 168 時間後の放射能分布 (%TAR)

	50 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	11.1	14.4	19.5	23.1
糞	85.1	82.9	75.9	69.9

⁹ 参照 2 の本文では MH と記載されているが、参照 2 の Table2 の表記 MG に合わせた。

ケージ洗浄液	1.65	1.95	1.98	3.16
カーカス	0.44	0.37	0.30	0.28
合計	98.3	99.6	97.9	97.4

② 代謝

500 mg/kg 体重投与群について、投与 48 時間後までの尿及び糞中の代謝物を UV 及び放射能検出器を備えた HPLC を用いて定量した。また、LC-MS/MS 測定により代謝物を同定した。

結果を表 32、推定代謝経路を別紙 2 に示した。

ピペロニルブトキシドは広範囲に代謝され、性別や投与量の違いによる代謝物の違いはほとんどなかった。代謝はメチレンジオキシ環、2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖の 2 か所で起こった。メチレンジオキシ環においては、環が開裂しカテコールを生成しその後ヒドロキシ基の *o*-メチル化が起こった。一方、2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖においては、連続的な酸化が起こり、数々のアルコールや酸を生じた。代謝物は硫酸抱合やグルクロン酸抱合された。

同定された代謝物は合計で約 60%TAR であった。雌雄において、未変化体及び MG のみが 10%TAR を超えて検出された。（参照 2、7、21）

表 32 500 mg/kg 体重投与ラットの排泄物中の代謝物¹⁰

	未変化体	M2	MG	M4,5	MF/7	M8	M9	M10	M14	M16
雄	23.9	3.74	19.8	4.68	1.32	NQ	NQ	NQ	3.07	0.78
雌	15.6	4.36	17.6	4.18	4.98	9.27	0.62	0.28	0.78	0.98

注：その他の微量代謝物として、M11、M12 及び M17 が確認された。

(9) ラット (経口投与⑧)

ラット (SD 系、150~170 g、雄、匹数不明) に、[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド又は[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド 3.4 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、呼気中の二酸化炭素及び尿中の放射エネルギーを測定した。

結果を表 33 に示した。[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド投与時では呼気、[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド投与時では尿に主に排泄され、主要排泄経路と考えられた。（参照 6、19）

表 33 ピペロニルブトキシド投与 48 時間後における放射能分布 (%TAR)

	総回収率	呼気	尿
[Phe- ¹⁴ C]	71.9	65.6	6.3
[Met- ¹⁴ C]	73.6	0.3	73.3

(10) ラット (経口投与⑨)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に ¹⁴C 標識ピペロニルブトキシド 50

¹⁰ 数値は参照 7 から引用。参照 2 と参照 7 で記載が一致していないが、原著である参照 7 の記載を採用した。

又は 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。投与 48 時間後までにおいて投与放射能の大部分が糞及び尿中に認められた。168 時間後の組織中には 1.5% TAR 未満しか検出されなかった。最も高濃度に残留がみられた組織は、小腸及び肝臓であった。(参照 3)

(11) ラット (経口投与⑩)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に ¹⁴C 標識ピペロニルブトキシド 50 又は 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。投与 48 時間後まで、投与放射能の大部分が糞及び尿中に認められた。168 時間後の組織中には 0.5% TAR 未満しか検出されなかった。糞中の主要代謝物はメチレンジオキシ環が開環した代謝物で約 20% TAR であった。尿では 20 種の代謝物がみられたが、いずれも 5% TAR 未満であった。尿中の代謝物はメチレンジオキシ環、2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖のいずれか又は両方の酸化に続く、硫酸又はグルクロン酸抱合体であった。尿中に未変化体はみられなかった。(参照 3、20)

(12) ラット (経口投与⑪)

ラット (Wistar、約 200 g、雄 3 匹) に非標識ピペロニルブトキシド (純度：96.2%) 250 mg/kg 体重を経口投与し、血漿、各臓器、尿及び糞中のピペロニルブトキシド濃度を GC-FID で測定した。

血漿中濃度は 5 時間後に最高となり、24 時間後にはごくわずかとなった。

投与 48 時間後までに、投与量の 2.35% が糞中に排泄され、その後はみられなかった。尿中からはいずれの時間においても検出されなかった。

投与 5 時間後における脳、精巣、肝臓及び脂肪組織の濃度は血漿中濃度より高かったが、肝臓、脳及び腎臓では投与 24 時間後には検出されなかった。脂肪組織への蓄積は顕著で 12 時間後に最高値を示し、96 時間後でも検出された。(参照 3、22)

(13) イヌ (経口投与)

イヌ (体重：16.15 kg、系統及び性別不明) に未希釈のピペロニルブトキシド 8.45 g のカプセル (約 500 mg/kg 体重相当) を強制経口投与し、4 日後まで糞尿を採取した結果、糞中には 48 時間後までに 6,550 mg、96 時間後までにさらに 38 mg が排泄された。尿中には合計で 0.23 mg が排泄された。糞、尿及び床洗浄液の合計では 6,590.56 mg (投与量の 78.0%) が回収された。

6 週間の間隔をあけ、同じイヌ (体重：15.42 kg) に同様に 7.71 g 投与し、7 日後まで糞尿を採取した結果、糞中には 48 時間後までに 6,696 mg、96 時間後までにさらに 47.9 mg が排泄された。尿中には合計で 7.0 mg が排泄された。糞、尿及び床洗浄液の合計では 6,750.9 mg (投与量の 87.6%) が回収された。(参照 23、24)。

3. 急性毒性試験（経口投与）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いたピペロニルブトキシドの急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果を表 34 に示した。

主な急性症状は、食欲不振、嘔吐、下痢、出血性腸炎、眼鼻からの出血、衰弱、昏睡及び死亡であった。これらは、投与 20 分以内に発現した。これらの症状は数日続き、投与 1 週間後までに死亡した。単回投与後のラットには、脂肪変性、細胞質空胞化並びに核及び核小体の水腫様腫脹を含む肝臓障害がみられた。投与 4 日後以内の死亡では、上記に加え、脳幹の神経節細胞障害がみられた。（参照 23）

表 34 急性毒性試験概要（経口投与）

動物種	系統・性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	投与量・観察された症状	参照
マウス	不明	4,000 ^b	-	参照 19
		8,300	-	参照 23
		3,800 8,790 ^a	-	参照 25
ラット	Wistar 雄 3 匹/群	7,943~10,590 ^{a, b}	投与量：3.5、5.0、7.5、10.0 又は 15.0 mL/kg 体重 5.0 mL/kg：死亡（1 例） 10.0 mL/kg：死亡（2 例） 15.0 mL/kg：死亡（3 例） 死亡例：被毛粗剛、食欲不振、暗色糞、眼に血液様滲出液、平伏、消化器出血、肝臓及び腎臓の肥大及び淡色化 生存例：黒色便、眼鼻出血、被毛粗剛、衰弱、食欲不振、体重減少	参照 19、25、26
	SD 雌雄	4,570 ^b （雄） 7,220 ^b （雌）	被毛の乱れ、平伏、振戦、嗜眠、眼及び鼻に暗色の着色、立毛	参照 3、19、20、27
	不明	13,500 ^b	-	参照 19
		11,500 ^b	-	参照 19
		11,500（絶食） 12,800（非絶食）	-	参照 23
		12,179 ^a	-	参照 25
	ウサギ	不明	2,600~5,300	-
不明 2~3 匹/		2,648~5,295 ^{a, b}	投与量：2.5、5.0 又は 7.5 mL/kg 体重	参照 19、26

動物種	系統・性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	投与量・観察された症状	参照
	群		2.5 mL/kg : 摂餌量減少 5.0 mL/kg 以上 : 死亡 (2/2 例)、摂餌拒否、衰弱、不活動、体重減少、胃腸管のガスによる膨満及び出血、肝肥大及び淡色化、脾臓、肝臓及び腎臓に黄色癍痕、肺に浸潤影 7.5 mL/kg : 死亡 (2/3 例) 不活動、無反応、削瘦、平伏、胸腔内、肺及び盲腸に出血	
イヌ	不明	7,950	-	参照 23
	不明 1 匹/群	>7,950 ^{a, b}	投与量 : 2.5、5.0 又は 7.5 mL/kg 体重 2.5 mL/kg 以上 : 嘔吐 死亡例なし	参照 19、26

a : 密度 1.059 g/mL により換算

b : 参照 18 においては mg/kg 体重と記載されているが、複数の評価書の記載との比較から、g/kg 体重と判断した。

4. 亜急性毒性試験

(1) 2週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹¹⁾>

マウス (CD-1、匹数及び性別不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 2週間経口投与による亜急性毒性試験が実施された。HC は 623 mg/kg 体重/日以上 の投与群で体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓肥大が、1,490 mg/kg 体重/日投与群で摂餌拒否がみられたとしているが、Supplemental study ということ NOAEL は設定しなかった。(参照 20)

(2) 20日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (ICR、5週齢、10匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 20日間混餌投与 (0、1,000、3,000 又は 9,000ppm ; 雄 : 0、151、459 又は 1,441 mg/kg 体重/日相当、雌 : 0、188、518 又は 1,276 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液生化学検査、臓器 (肝臓、腎臓及び脾臓) 重量測定及び病理組織学検査 (肝臓及び腎臓) を実施した。

毒性所見を表 35 に示した。

死亡はみられなかった。高用量群において摂餌量減少傾向がみられたが、各群 2 ケージ (5 匹/ケージ) しか摂餌量を測定しなかったため、統計解析は実施できなかった。中用量群において投与初期に体重及び摂餌量減少がみられ

¹¹ HC が Supplemental study としていることから参考資料とした。

たが、ごく軽度であること、用量相関性がないこと、その後回復し投与期間終了時の体重及び総摂餌量に对照群との差がみられなかったことから、毒性影響とは考えなかった。最低用量において、A/G 比低下及び Glb 増加がみられたが、関連する所見がみられなかったことから毒性影響とは考えなかった。病理組織学検査の結果、腎臓では変化はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、459 (雄) 又は 518 (雌) mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓重量増加及び血液生化学パラメーターの変化がみられたことから、NOAEL を 151 (雄) 又は 188 (雌) mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、19、20、28)

表 35 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
雄 : 1,441 雌 : 1,276	体重及び摂餌量減少 (投与初期) 体重増加抑制 腎臓、脾臓絶対重量減少 TG 増加 小葉中心周囲肝細胞腫大、核大小不同、多核細胞増加、単細胞壊死、細胞浸潤 空胞	体重及び摂餌量減少 (投与初期) 体重増加抑制 腎臓、脾臓絶対重量減少 Chol、PL、TP、GGT 増加 小葉中心周囲肝細胞腫大、核大小不同、多核細胞増加、単細胞壊死、細胞浸潤
雄 : 459 雌 : 518 以上	肝臓絶対重量増加 Chol、TP、GGT、Glb 増加 A/G 比低下	肝臓絶対重量増加 TG ^a 、Glb 増加 A/G 比低下
雄 : 151 雌 : 188	毒性影響なし	毒性影響なし

a : 518 mg/kg 体重/日投与群のみ

(3) 7 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹²⁾>

マウス (系統、性別及び匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 7 週間混餌投与 (1,000~9,000ppm ; 143~1,286 mg/kg 体重/日相当¹³⁾) による亜急性毒性試験が実施された。

EMEA は、体重減少、摂餌量減少及び肝臓への影響がみられたことから、NOEL を設定しないと判断した。(参照 8)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁴⁾>

マウス (CD-1、雌雄、匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 90 日間経口投与による亜急性毒性試験が実施された。

HC は、10.3 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓重量増加及び肝細胞肥大

¹²⁾ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

¹³⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

¹⁴⁾ HC が Supplemental study としていることから参考資料とした。

(雄)が、30.8 mg/kg 体重/日以上の上で雌で肝細胞肥大が、1,127 mg/kg 体重/日 (雄)又は1,054 mg/kg 体重/日 (雌)以上の投与群で体重増加抑制、肝細胞壊死、多形核細胞浸潤、腎臓絶対重量減少及び雄の脳相対重量増加がみられたとしているが、Supplemental study ということ NOAEL は設定しなかった。(参照 20)

(5) 3週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁵⁾>

ラット (系統及び性別不明、1 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) 5%溶液¹⁶⁾の3週間 (週6回) 強制経口投与 (0.5、1.0、2.0 又は 4.0 mL/kg 体重/週 ; 3.8、7.6、15 又は 30 mg/kg 体重/日相当¹⁷⁾) による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察及び最終投与3週間後に病理学的検査を実施した。

一般状態観察、病理学的検査の結果、被験物質投与による影響はみられなかった。

JMPR は、詳細なデータが不明であることから NOAEL を設定しなかった。(参照 19、26)

(6) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD、10 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の4週間混餌投与 (0、62.5、125、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。一般症状観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、生化学検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学検査を実施した。

毒性所見を表 36 に示した。

試験期間終了までに6例の死亡がみられたが、採血のための麻酔が原因と考えられた。血液学的検査及び生化学検査の結果、影響はみられなかった。好酸球の増加、肝細胞空胞化の消失が全投与群でみられたが、これらの毒性学的意義は不明であった。

JMPR は、250 mg/kg 体重/日以上の上で雄で肝臓に対する影響がみられたことから、NOAEL を 125 mg/kg 体重/日と判断した。HC は、62.5 mg/kg 体重/日以上で好酸球の増加及び肝細胞空胞化の消失がみられたとしているが、Supplemental study ということ NOAEL は設定しなかった。動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、JMPR の結論を支持するものの、500 mg/kg 体重/日以下でみられた肝臓に対する影響は、重量増加のみであり病理組織学的変化又は血液生化学的变化を伴っていないことから毒性影響とは考えず、NOAEL を雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 250 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 19、20)

¹⁵⁾ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

¹⁶⁾ 溶媒 : 5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

¹⁷⁾ 密度 : 1.059 g/mL により換算

表 36 4 週間亜急性毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
2,000	削瘦 被毛状態悪化 褐色色素沈着 立毛	削瘦 被毛状態悪化 褐色色素沈着 立毛
1,000 以上	体重増加抑制 肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞壊死及び細胞質封入体増加 副腎、腎臓及び脳相対重量増加	肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞壊死及び細胞質封入体増加 副腎、腎臓及び脳相対重量増加
500 以上	毒性影響なし ^a	体重増加抑制
250 以下		毒性影響なし

a : 500 以下

(7) 9 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料¹⁸⁾〉

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の 9 週間亜急性毒性試験が実施された。

PACC は、肝臓重量増加及び肝細胞肥大の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、酵素異常の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日未満と判断した。（参照 23、29）

(8) 12 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（F344、入荷時 4 週齢、雄 5~6 匹/時点/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の 12 週間混餌投与（0、6,000、12,000 又は 24,000ppm；0、600、1,200 又は 2,400 mg/kg 体重/日相当）による亜急性毒性試験が実施された。投与 1、2、4 又は 12 週間後に体重測定、臓器重量（肝臓及び腎臓のみ）測定、血液生化学検査、剖検及び病理組織学的検査（肝臓及び腎臓のみ）を実施した。

毒性所見を表 37 に示した。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、600 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓重量増加、血液生化学パラメーターの変化及び腎臓の病理組織学的変化がみられたことから、LOAEL を 600 mg/kg 体重/日と設定した。

（参照 3、19、30）

表 37 12 週間亜急性毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
	雄
2,400	体重増加抑制 腎臓相対重量増加 Alb（投与 1 週以降）、Chol（投与 1 週以降）、PL（投与 2 週以

¹⁸⁾ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

	降)、BUN (投与 1 週以降) 増加 Glu (投与 1 週以降) 減少 門脈周囲肝細胞多胞液胞 (投与 2、4 及び 12 週)、門脈周囲肝細胞質空胞化 (投与 12 週)、細胞浸潤、巣状壊死、多核肝細胞 (以上投与 4 週)
1,200 以上	Chol (投与 4 週) 増加 Glu (投与 1 週) 減少 肝臓: オーバル細胞増殖、胆管過形成、単細胞壊死、肝細胞腫大、肝細胞核腫大、核の大小不同 (以上投与 1、2、4 及び 12 週)、細胞浸潤、多核肝細胞、巣状壊死、小肉芽腫 (以上投与 12 週)
600 以上	肝臓絶対及び相対重量増加 Alb (投与 2 週以降)、TP (投与 2、4 及び 12 週)、Chol (投与 12 週)、GGT (投与 1 週以降) 増加 TG (投与 1 週以降 ^a) 減少又は減少傾向 腎臓: 近位尿細管萎縮、尿細管拡張、尿細管周囲の細胞浸潤及び線維化、近位尿細管細胞の黄褐色色素沈着 (以上投与 12 週)

a: 投与 4 及び 12 週の 2,400 mg/kg 体重/日投与群を除く

(9) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料¹⁹⁾>

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 13 週間混餌投与 (62.5~30,000ppm ; 3.13~1,500 mg/kg 体重/日相当²⁰⁾) による亜急性毒性試験が実施された。

EMEA は、体重減少、摂餌量減少並びに肝臓及び腎臓への影響から、NOAEL を設定しないと判断した。(参照 8)

(10) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (F344、入荷時 4 週齢、10 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 13 週間混餌投与 (0、6,000、12,000 又は 24,000ppm ; 0、600、1,200 又は 2,400 mg/kg 体重/日相当²¹⁾) による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定、臓器重量測定、血液学的検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学検査 (肝臓及び腎臓のみ) を実施した。

毒性所見を表 38 に示した。

死亡はみられなかった。高用量群において摂餌量及び摂水量が減少したが、一時的であった。全投与群において、投与開始 2~3 日後から約 3 週間まで鼻出血が、投与開始 25~45 日後まで腹部弛緩がみられたが、その後はみられなかった。1,200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、腎臓の色調変化 (黒茶又は緑茶) が雌雄ともにみられた。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、600 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で腎臓相対重量増加が、雄で TG 低下が、雌で TP 増加がみ

¹⁹⁾ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

²⁰⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

²¹⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

られたことから、LOAELを600 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、19、20、31)

表 38 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	毒性所見	
	雄	雌
2,400	体重増加抑制 肝臓絶対及び相対重量増加 脳、心臓、脾臓、肺、前立腺、胸腺絶対重量減少 前立腺相対重量減少 脳、精巣及び副腎相対重量増加 Hb 低値 Alb、Chol、BUN 及び GGT 増加 ビリルビン及び Glu 低値 肝細胞及び核小体腫大、肝細胞空胞化、肝細胞凝固壊死、オーバル細胞増加 近位尿細管上皮萎縮及びリポフスチン沈着	体重増加抑制 子宮萎縮 肝臓絶対及び相対重量増加 腎臓絶対重量増加 肺絶対重量減少 子宮絶対及び相対重量減少 平均ヘモグロビン容積低下 Alb、Chol、GGT、PL 増加 ChE 低値 肝細胞及び核小体腫大、肝細胞空胞化、肝細胞凝固壊死、オーバル細胞増加
1,200 以上	腎臓絶対重量増加	Hb 低値
600 以 上	腎臓相対重量増加 TG 低下	腎臓相対重量増加 TP 増加

(11) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③)

ラット (F344、6 週齢、10 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度:89%) の 13 週間混餌投与 (0、2,500、5,000、10,000、20,000 又は 30,000ppm; 0、250、500、1,000、2,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日相当²²⁾) による亜急性毒性試験が実施された。体重測定、臓器 (肝臓及び腎臓) 重量測定、剖検及び病理組織学検査 (盲腸は未実施) を実施した。

毒性所見を表 39 に示した。

剖検及び病理組織学検査の結果、消化管には被験物質投与による影響はみられなかった。全投与群の雌雄でみられた肝臓絶対及び相対重量増加について、本試験では血液生化学検査が実施されていないが、2,000 mg/kg 体重/日以下の投与量での肝臓重量増加は肝障害に関連する病理組織学的変化がみられていないことから適応性変化と考え、毒性影響とはしなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、雄で体重増加抑制がみられたことから、雄の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、雌で腎臓相対重量増加がみられたことから、雌の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 19、20、32)

²²⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

表 39 13 週間亜急性毒性試験（ラット③）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
3,000	死亡 肝臓絶対及び相対重量増加 腎臓絶対重量減少 肝細胞肥大、巣状壊死	肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞肥大、巣状壊死 腎臓絶対重量減少
2,000 以上		体重増加抑制
1,000 以上		腎臓相対重量増加
500 以上	腎臓相対重量増加	毒性影響なし ^a
250 以上	体重増加抑制	

a: 500 以下

(1 2) 17 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²³＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の 17 週間混餌投与（5,000ppm；250 mg/kg 体重/日相当²⁴）による亜急性毒性試験が実施された。

PACC は、肝臓腫大及び僅かな脂肪変性と管状色素沈着（tubular pigmentation）を伴う門脈周囲細胞肥大がみられたとしている。JMPR は、僅かな脂肪変性を伴う門脈周囲細胞肥大がみられたとしている。（参照 19、23）

(1 3) 3 週間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料²⁵＞

ウサギ（系統及び性別不明、1 匹/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）5%溶液²⁶の 3 週間（週 3 回）強制経口投与（1.0、2.0 又は 4.0 mL/kg 体重/週；7.6、15 又は 30 mg/kg 体重/日相当²⁷）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察及び最終投与 1 週間後に病理学的検査（最高用量群のみ）を実施した。

著者及び JMPR は、一般状態、病理学的検査の結果、被験物質投与による影響はみられなかったとしている。（参照 19、26）

(1 4) 8 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料²⁸＞

イヌ（ビーグル、2 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：90.78%）の 8 週間経口投与（0、500、1,000、2,000 又は 3,000ppm；雄：0、14.7、32、63、90 mg/kg 体重/日、雌：0、14.8、37、61、85 mg/kg 体重/日相当）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体

²³ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

²⁴ Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 66) の換算値により推定

²⁵ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

²⁶ 溶媒：5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

²⁷ 密度：1.059 g/mL により換算

²⁸ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

検査、血液学的検査、生化学検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

死亡はみられなかった。血液学的検査及び剖検の結果、被験物質投与の影響はみられなかった。3,000ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、1,000ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制がみられた。2,000ppm 以上投与群の雌雄で ALP 活性上昇、肝臓絶対及び相対重量増加並びに胆のう絶対及び相対重量増加がみられた。病理組織学的検査の結果、500ppm 以上投与群の雄及び 2,000ppm 以上投与群の雌でびまん性肝細胞肥大がみられた。

JMPR は肝臓への影響から NOAEL を設定しなかった。FAO は、NOAEL を 14.8 mg/kg 体重/日と判断した。EMEA は、500ppm 以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓への影響がみられたことから、NOEL を設定しなかった。HC は雄の 14.7 mg/kg 体重/日以上で肝臓及び胆嚢重量増加並びに肝肥大がみられたとしているが、Supplemental study という事で NOAEL は設定しなかった。(参照 8、19、20、27)

(15) 4週間亜急性毒性試験(サル) <参考資料²⁹⁾>

サル(グリーンアフリカン、性別:不明、1匹/群)を用いたピペロニルブトキシド(純度:80%以上)の4週間(週6日投与)経口投与(0.03又は0.1 mL/kg 体重/日;32又は106 mg/kg 体重/日相当³⁰⁾)による亜急性毒性試験が実施された。

106 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓に軽度の変性(dystrophy)及び異形成、好酸性及び硝子様壊死細胞並びに水腫性腫脹がみられた。

JMPR は肝臓にごく小さい変化がみられたとしているが、NOAEL は設定しなかった。PACC は肝臓の病理学的変化から NOAEL を約 100 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 19、23、24)

5. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 12か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

マウス(CD-1、入荷時4週齢)を用いたピペロニルブトキシド(純度:94.3%)の12か月間混餌投与(0(雄:52匹、雌:51匹)、6,000(雄:53匹、雌:52匹)又は12,000(雄:100匹、雌:104匹) ppm;雄:0、816又は1,692 mg/kg 体重/日相当、雌:0、876又は2,004 mg/kg 体重/日相当)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定(肝臓、腎臓及び脾臓)及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 40、肝臓における腫瘍性病変及びその前腫瘍性病変並びに血管内皮肉腫の発生頻度を表 41 に示した。

投与開始から1~2週間に摂餌量が減少したが、一時的であった。雌の12,000ppm 投与群においては投与開始3~45日後までに多くの死亡例がみら

²⁹⁾ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

³⁰⁾ 密度:1.059 g/mLにより換算

れたが、10 週以降の死亡率には有意差はみられなかった。リンパ腫又は肺腺腫が少数の動物でみられたが、対照群にもみられた。雌雄において RBC、Hb 及び Ht 低値並びに GGT、AST 及び ALT 高値が用量依存的にみられたとされているが、数値は示されていない。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、816 (雄) 又は 876 (雌) mg/kg 体重/日相当以上の投与群で体重増加抑制及び肝臓への影響がみられたことから、LOAEL を 816 (雄) 又は 876 (雌) mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、8、19、20、33、34)

(肝臓への影響に関するメカニズム検討試験は[10. (1)]を参照)

表 40 12 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
雄：1,692 雌：2,004	死亡率高値 (投与 50 週後以降) 多発性肝細胞壊死 ^a 肝血管内皮肉腫 ^b	死亡率高値 (投与 10 週後まで) 多発性肝細胞壊死 ^a 肝血管内皮肉腫 ^b 肝細胞腺腫及び癌
雄：816 以上 雌：876 以上	体重増加抑制 (投与 8~52 週後) 肝臓重量 ^c 増加 肝細胞過形成 肝細胞腺腫及び癌	体重増加抑制 (投与 20~52 週後) 肝臓重量 ^c 増加 肝細胞過形成

a : Postnecrotic peliosis : multifocal necrosis

b : hemangioendothelial sarcomas : contains blood cysts associated with endothelial cell proliferation

c : 絶対重量か相対重量か不明

表 41 肝臓で増加がみられた腫瘍性病変及びその前腫瘍性病変並びに血管内皮肉腫の発生頻度

	投与量 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
		0	816	1,692	0	876	2,004
生存動物	検査動物数	49	52	81	50	50	63
	肝細胞過形成	1	20*	8	0	7*	20*
	肝細胞腺腫	1	7*	21*	0	0	10*
	肝細胞癌	0	6*	43*	0	0	24*
	肝細胞腺腫及び癌の合計	1	13*	64*	0	0	34*
	血管内皮肉腫 (小)	0	0	24*	0	0	7*
	血管内皮肉腫 (大)	0	1	12*	0	0	14*
死亡動物	検査動物数	3	1	19	1	2	5
	肝細胞腺腫	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	9	0	0	4
	肝細胞腺腫及び癌の合計	0	0	10	0	0	4

	血管内皮肉腫 (大)	0	0	6	0	0	4
--	------------	---	---	---	---	---	---

* : p<0.05

(Takahashi *et al.*, 1997 (参照 34) の Table 1 を参考に作成)

(2) 78 週間慢性毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1、60 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 90.78%) の 78 週間混餌投与 (0、30、100、300 mg/kg 体重/日相当) による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 42 に示した。

一般状態、摂餌量、血液学的検査において被験物質投与の影響はみられなかった。

EMEA は、30 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で肝臓重量増加がみられたことから、NOAEL を設定しなかった。 JMPR は、肝臓への影響から NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、本試験では血液生化学検査が実施されていないが、30 mg/kg 体重/日の投与量での肝臓重量増加は肝障害に関連する病理組織学的変化がみられていないことから適応性変化と考え、毒性影響とはせず、JMPR の結論を支持し、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 8、19)

表 42 78 週間慢性毒性試験 (マウス) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
300	体重増加抑制 肝細胞過形成	体重増加抑制 肝細胞肥大 肝細胞腺腫発生頻度増加
100 以上	肝細胞肥大 肝細胞腺腫発生頻度増加 肝臓絶対及び相対重量増加	肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞過形成
30	毒性影響なし	毒性影響なし

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) <参考資料³¹⁾>

マウス (C57BL/6 と C3H/Anf の F₁ 及び C57BL/6 と AKR の F₁、各 18 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 80%) の投与 (PND7 まで 100 mg/kg 体重/日を強制経口投与、生後 4 週まで 100 mg/kg 体重/日を投与、70 週齢まで 300ppm (45 mg/kg 体重/日相当) を混餌投与) 又はピペロニルブトキシドを 80% 含む製剤の投与 (PND7 まで 464 mg/kg 体重/日を強制経口投与、生後 4 週まで 464 mg/kg 体重/日を投与、70 週齢まで 1,112ppm (133 mg/kg 体重/日相当) を混餌投与) による発がん性試験が実施された。

PACC 及び JMPR は、腫瘍発生頻度は対照群と投与群で差がなかったとし

³¹⁾ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

ている。JMPR は、この試験の著者は追加の評価が必要と結論付けているため、評価に用いるには十分ではないと判断した。（参照 19、23）

(4) 112 週間発がん性試験（マウス）³²

マウス（B6C3F₁、50 匹/性/投与群、20 匹/性/対照群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：88.4%）の 2 年間混餌投与（30 週間：0、2,500 又は 5,000ppm、その後 82 週間：0、500 又は 2,000ppm、期間を通した平均：0、1,036 又は 2,804ppm；0、148 又は 401 mg/kg 体重/日相当³³）による発がん性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、剖検及び病理組織学検査を実施した。

毒性所見を表 43 に示した。

生存率及び非腫瘍性病変の発生頻度に統計学的有意差はみられなかった。雌雄とも対照群を含めて肝細胞癌がみられたが、被験物質投与による腫瘍発生頻度の有意な増加はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、全投与群の雌雄で体重増加抑制が、雌で脱毛がみられたことから、LOAEL を 148 mg/kg 体重/日、明らかな発がん性はみられなかったと判断した。（参照 8、19、20、23、25）

表 43 112 週間発がん性試験（マウス）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
148 以上	体重増加抑制	体重増加抑制 脱毛

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料³⁴＞

マウス（雌雄、系統及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の 18 か月混餌投与（0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。FAO は、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日、発がん性がみられなかったと判断した。（参照 27）

(6) 79 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（CD-1、60 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：90.70%）の 79 週間混餌投与（0（2 群）、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日相当）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態観察、体重測定、剖検、臓器重量測定及び病理組織学検査を実施した。

毒性所見を表 44、肝臓における腫瘍性病変及びその前腫瘍性病変の発生頻度を表 45 に示した。

死亡率、寿命に投与の影響はみられなかった。雌雄の 300 mg/kg 体重/日投与群で僅かな体重増加抑制がみられたが、統計学的有意差はなかった。雄の 300 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の出血がみられたが、剖検前の動物の取り扱い

³² 想定より体重増加抑制が強かったため、投与 31 週から投与量が変更された。

³³ Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 66) の換算値により推定

³⁴ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

いに起因すると考えられた。雌の 100 及び 300 mg/kg 体重/日の投与群でみられた肝臓絶対及び相対重量増加について、本試験では血液生化学検査が実施されていないが、100 mg/kg 体重/日の投与量での肝臓重量増加は肝障害に関連する病理組織学的変化がみられていないことから適応性変化と考え、毒性影響とはしなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、雄で 100 mg/kg 体重/日以上、雌で 300 mg/kg 体重/日以上での投与群で肝臓重量増加及び肝細胞腺腫がみられたことから、NOAEL を雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 3、20、35）

（肝臓への影響に関するメカニズム検討試験は[10.（1）]を参照）

表 44 79 週間発がん性毒性試験（マウス）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
300	肝臓絶対重量増加、肝細胞肥大	肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞腺腫
100 以上	肝臓相対重量増加 肝細胞腺腫	毒性影響なし ^a
30	毒性影響なし	

a : 100 以下

表 45 肝臓で増加がみられた腫瘍性病変及びその前腫瘍性病変の発生頻度

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄					雌				
	0	0	30	100	300	0	0	30	100	300
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞肥大	6	11	11	16	43**	0	4	0	1	9
肝細胞過形成	0	2	1	2	5	0	0	0	1	4
肝細胞腺腫	8	7	13	21**	34**	2	2	1	1	12*
肝細胞癌	3	3	2	2	5	0	0	0	0	0

* : p<0.05、** : p<0.01

（7）2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

ラット（SD、60 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：90.70%）の 104～105 週間混餌投与（0（2 群）、30、100 又は 500 mg/kg 体重/日相当）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼検査、血液学的検査、臨床生化学検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学検査を実施した。

毒性所見を表 46 に示した。

死亡率、寿命に投与の影響はみられなかった。一般状態、眼検査、血液学的検査及び尿検査において、被験物質投与の影響はみられなかった。全投与群の雄で両側精巣萎縮がみられたが、精細管変性、精子形成欠如、精巣重量減少を

伴っておらず、内分泌バランスの悪化、全群で高頻度にみられた下垂体腺腫、精巣動脈周囲炎によるものと考えられた。500 mg/kg 体重/日相当投与群において、副腎及び卵巣腫大の発生頻度がわずかに増加したが、病理組織学的変化はみられなかった。腫瘍発生頻度の傾向分析の結果、リンパ系及び甲状腺では増加、乳腺及び下垂体では減少したが、統計学的有意差はなく、背景データの範囲内であった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、100 mg/kg 体重/日以上での投与群の雌雄で Chol 増加、肝臓重量増加、肝細胞肥大等が、雌で慢性間質性糸球体腎炎がみられたことから、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日、発がん性はみられなかったと判断した。（参照 3、8、19、20、27、35）

表 46 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体 重 / 日)	毒性所見	
	雄	雌
500	体重増加抑制 摂餌量減少 甲状腺濾胞過形成（広範囲及び局所）、コロイドの色素沈着	体重増加抑制 摂餌量減少 甲状腺濾胞過形成（広範囲及び局所）、コロイドの色素沈着 BUN 増加 腎臓相対重量増加
100 以上	Chol 増加 肝臓相対重量増加、小葉中心性肝細胞の過形成及び肥大、褐色色素を含む好酸性細胞腫大	Chol 増加 肝臓相対重量増加、小葉中心性肝細胞の過形成及び肥大、褐色色素を含む好酸性細胞腫大 慢性間質性糸球体腎炎
30	毒性影響なし	毒性影響なし

（8）2 年間発がん性試験（ラット）

ラット（F344、50 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：89%）の 2 年間混餌投与（0、5,000 又は 10,000ppm；0、250 又は 500 mg/kg 体重/日相当³⁵）による発がん性試験が実施された。投与期間終了後、6 週間通常飼料で飼育した。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 47 に示した。

250 mg/kg 体重/日群において、死亡率は対照群と比較して統計学的有意差はなかった。両投与群において、雄では精巣等、雌では子宮等で腫瘍がみられたが、発生頻度は対照群と比較して統計学的有意差はなかった。両投与群の摂餌量は、投与期間を通し対照群と同等であった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、250 mg/kg 体重/日以

³⁵ Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 66) の換算値により推定

上の投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で回盲部の潰瘍、再生性過形成及び骨化がみられたことから、LOAELを250 mg/kg 体重/日、発がん性はみられなかったと判断した。（参照 3、8、19、20、32）

表 47 2年間発がん性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
500	死亡率増加 盲腸及び結腸の出血	死亡率増加 回盲部の潰瘍 盲腸及び結腸の出血
250 以上	死亡例：貧血、血便 回盲部の潰瘍、再生性過形成及び骨化 体重増加抑制	死亡例：貧血、血便 体重増加抑制

(9) 104 週間慢性毒性試験（ラット）³⁶

ラット（F344、入荷時：4 週齢、30～33 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：94.3～94.5%）の 95 週間（雄）または 96 週間（雌）混餌投与（0、6,000、12,000、24,000ppm、雄：0、547、1,052、1,877 mg/kg 体重/日相当、雌：0、537、1,061、2,002 mg/kg 体重/日相当）による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、臨床生化学検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 48 に示した。

雄の 1,052 mg/kg 体重/日以上、雌の 547 mg/kg 体重/日以上、の投与群で、腎臓の色調変化（黒色）がみられた。全ての群において、死亡例の一部に脾臓腫大がみられた。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、最低用量で肝臓及び盲腸への影響並びに血液及び血液生化学パラメーターの変化がみられたことから、雄の LOAEL を 547 mg/kg 体重/日、雌の LOAEL を 537 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 3、8、19、20、36）

表 48 104 週間慢性毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
雄：1,877 雌：2,002	被毛粗剛 ^a 、嗜眠 ^a 、鼻出血 ^a ^{a, b} 及び摂餌量減少 ^a 血管肉腫 腺胃表面平滑	被毛粗剛 ^a 、嗜眠 ^a 、鼻出血 ^{a, b} 、摂餌量減少 ^a 肝細胞癌 血管肉腫

³⁶ 雄の 12,000ppm 投与群及び雌の対照群で死亡率が高かったことから、試験期間を短縮した。

発がん性試験として実施されているが、試験に供した動物数が不十分であることから、慢性毒性試験として記載した。

	PT index 減少 BUN、Alb 及び A/G 比増加 Glu 及び UA 減少 腎臓尿細管細胞質色素沈着、尿細管拡張、皮質及び髓質外層に多発生嚢胞、ボーマン腔膨張及び間質線維化	胆管線維症 (死亡例を含む) 腺胃出血、表面平滑 PT index 減少 MCV 減少 GGT 及び A/G 比増加 UA 減少 腎臓尿細管細胞質色素沈着、尿細管拡張、皮質及び髓質外層に多発生嚢胞、ボーマン腔膨張及び間質線維化
雄：1,052 以上 雌：1,061 以上	体重増加抑制 死亡率増加 ^c 肝細胞腺腫及び癌 肺白斑 肝臓絶対及び相対重量増加 RBC 異形、Plt 大型化 GGT 及び PLT 増加又は増加傾向 血漿 ChE 活性減少	体重増加抑制 肝臓結節 肝細胞過形成 ^c 、腺腫 RBC 減少 RBC 異形、Plt 大型化 Glu 減少
雄：547 以上 雌：537 以上	腹部膨満 ^b 肝臓結節 盲腸出血 本態性血小板血症 Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 TG 及び F-Chol 減少	腹部膨満 ^b 肝臓絶対及び相対重量増加 盲腸出血 Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 PLT 増加 BUN、E-Chol 及び PL 増加 血漿 ChE 活性及び TG 減少

a：投与開始から1か月間

b：投与開始4～16週間後

c：高用量群を除く

(10) 107週間発がん性試験(ラット)

ラット(F344、6週齢、50匹/性/投与群、20匹/性/対照群)を用いたピペロニルブトキシド(純度:90.55%)の107週間混餌投与(0、5,000又は10,000ppm、0、250又は500mg/kg体重/日相当³⁷⁾による発がん性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。毒性所見を表49に示した。

雄では生存率に対照群との差はなかった。雌では悪性リンパ腫及び白血病の用量依存的な発生率の増加がみられたが、対照群での発生率が背景データよりも低かったこと、組織の通常の採材が困難な例もあったとされていることから、発がん性については不明確であった。その他、全群で多くの臓器で腫瘍並びに炎症性、退行性及び増殖性の病変が発生したが、被験物質投与に関連しないと考えられた。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、250mg/kg体重/日以

³⁷ Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照66)の換算値により推定

上の雌雄で体重増加抑制、雌で生存率低下がみられたことから、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性については判断できなかった。（参照 3、19、20、23、25、37）

表 49 107 週間発がん性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
250 以上	体重増加抑制	生存率低下 体重増加抑制

（11）2年間慢性毒性試験（ラット①）＜参考資料³⁸＞

ラット（Wistar、12 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：80% 以上）の 2 年間混餌投与（0、100、1,000、10,000 又は 25,000ppm、0、5、50、500、1,250 mg/kg 体重/日相当³⁹）による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、臓器重量測定、血液学検査、剖検及び病理組織学検査を実施した。

被験物質投与による腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。血液学検査では被験物質投与による影響はみられなかった。1,250 mg/kg 体重/日投与群は、主に肝障害により全例が投与 4～68 週の間死亡した。500 mg/kg 体重/日投与群では死亡率の増加がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制がみられ、1,250 mg/kg 体重/日投与群は試験開始時より体重が減少し、いずれの群も摂餌量減少がみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群では、肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群では肝細胞腺腫、水腫性腫脹、異形成、肝臓に軽度の変性（dystrophy）及び近位尿細管細胞褐色色素沈着がみられ、1,250 mg/kg 体重/日投与群では肝細胞癌、肝臓の褐色色素沈着、巣状壊死、胆管嚢胞及び肝葉硬変がみられた。

JMPR は NOAEL を設定しなかった。PACC は成長抑制及び肝臓への影響から、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 19、23、24）

（12）2年間慢性毒性試験（ラット②）＜参考資料⁴⁰＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の 2 年間経口投与による慢性毒性試験が実施された。高用量群で死亡率増加、摂餌量減少、肝臓重量増加、腎臓重量増加及び肝障害がみられた。PACC は、体重増加抑制がみられたことから、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 29）

（13）2年間発がん性試験（ラット③）＜参考資料⁴¹＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシド（純度不

³⁸ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

³⁹ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

⁴⁰ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

⁴¹ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

明)の2年間経口投与による発がん性試験が実施された。対照群を含め、腫瘍性病変がみられた。PACCは、最低用量(5,000ppm; 250 mg/kg 体重/日相当⁴²⁾群の雌でリンパ網状腫の発生頻度増加、死亡率増加及び体重減少がみられたことから、NOAELを設定しなかった。(参照 29)

(14) 2年間発がん性試験(ラット④) <参考資料⁴³⁾>

ラット(系統、性別及び匹数不明)を用いたピペロニルブトキシド(純度不明)の2年間経口投与による発がん性試験が実施された。PACCは、発がん性のNOAELは5,000ppm(250 mg/kg 体重/日相当⁴⁴⁾より高いと判断した。(参照 29)

(15) 1年間慢性毒性試験(イヌ①)

イヌ(ビーグル、4匹/性/群)を用いたピペロニルブトキシド(純度:90.78%)の1年間混餌投与(0、100、600、2,000ppm、雄:0、2.9、15.5、52.8 mg/kg 体重/日相当、雌:0、2.7、16.3、71.0 mg/kg 体重/日相当)による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼検査、身体検査、血液学的検査、生化学検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学検査を実施した。

毒性所見を表 50 に示した。

死亡はみられなかった。一般状態観察、眼検査、血液学検査及び剖検では被験物質投与の影響はみられなかった。雌では全投与群で僅かな摂餌量減少、最高用量投与群でChol低値がみられたが、対照群と比較して統計学的有意差はなかった。副腎、性腺及び腎臓重量の用量依存的な変化がみられたが、対照群と比較して統計学的有意差はなかった。雌の最高用量投与群では甲状腺及び副甲状腺重量の僅かな増加がみられたが、病理組織学変化を伴わなかったことから、生物学的重要性に疑義があると判断した。雄の15.5及び52.8 mg/kg 体重/日投与群で両側精巣萎縮が1例ずつみられ投与に起因すると考えられたが、頻度及び程度に用量依存性がないことから、毒性学的に重要ではなく、不明瞭と考えられた。

JMPRは、最高用量で肝臓への影響、臨床化学的变化及び体重増加抑制がみられたことから、NOAELを16 mg/kg 体重/日と判断した。EMEAは、3 mg/kg 体重/日投与群でみられた影響は毒性学的に重要ではないとし、NOAELを16 mg/kg 体重/日と判断した。EPAは、雄の52.8 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、ALP上昇、肝臓相対重量増加及び肝細胞肥大がみられたことから、NOAELを15.5 mg/kg 体重/日と判断した。FAOは、NOAELを16 mg/kg 体重/日と判断した。HCは雄の15.5 mg/kg 体重/日、雌の16.3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、体重減少、摂餌量減少及び肝臓重量増加がみられたことから、NOAELを雄で2.9 mg/kg 体重/日、雌で2.7 mg/kg 体重/日と判断した。

⁴²⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

⁴³⁾ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

⁴⁴⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、中用量における体重及び摂餌量は対照群との差が小さいこと、肝臓重量については対照群との有意差がなく関連する病理組織学的所見や血液生化学パラメーターの変化がみられなかったことから、JMPR、EMEA、EPA 及び FAO の結論を支持し、NOAEL を 15.5 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 3、8、19、20、27、38）

表 50 1 年間慢性毒性試験（イヌ）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
雄：52.8 雌：71.0	体重増加抑制 摂餌量減少 ALP 活性上昇 肝臓絶対及び相対重量増加 胆のう絶対及び相対重量増加 びまん性肝細胞肥大	体重増加抑制、体重減少 ALP 活性上昇 肝臓絶対及び相対重量増加 胆のう絶対及び相対重量増加 びまん性肝細胞肥大
雄：15.5 以下 雌：16.3 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

（16）1 年間慢性毒性試験（イヌ②）〈参考資料⁴⁵〉

イヌ（系統不明、1～3 匹/性/群（雌雄計 4 匹/群））を用いたピペロニルブトキシド（純度：80%以上）のカプセルによる 1 年間強制経口投与（0、0.003、0.03、0.1 又は 0.3 mL/kg 体重/日、0、3.2、32、106 又は 320 mg/kg 体重/日相当⁴⁶、2 回/日、週 6 日）による慢性毒性試験が実施された。体重測定、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

320 mg/kg 体重/日相当投与群では、拒食症、悪液質、被毛粗剛、興奮性、平伏及び肝臓相対重量増加がみられ、全例が肝障害により死亡した。32 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制がみられ、106 mg/kg 体重/日以上投与群では試験開始時より体重が減少した。RBC 及び WBC に被験物質投与による影響はみられなかった。肝臓では 106 mg/kg 体重/日投与群で褐色変性、320 mg/kg 体重/日投与群で暗赤褐色変性がみられた。副腎では 106 mg/kg 体重/日以上投与群で相対重量が増加し、320 mg/kg 体重/日投与群では皮質の中心側の半分の肥大及び暗赤色変性がみられた。腎臓では 106 mg/kg 体重/日以上投与群で腫大並びに皮質の肥大及び褐色変性がみられた。水腫性腫脹は 32 mg/kg 体重/日投与群で最も顕著にみられ、肝臓に軽度の変性（dystrophy）及び異形成は 106 mg/kg 体重/日以上投与群で顕著にみられた。320 mg/kg 体重/日投与群ではびまん性中心周囲性壊死（diffuse pericentral achromic lysis）がみられた。3.2 mg/kg 体重/日投与群では被験物質投与による影響はみられなかった。

JMPR は NOAEL を設定しなかった。PACC は体重減少及び肝臓への毒性から NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 19、23、24、29）

⁴⁵ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

⁴⁶ 密度：1.059 g/mL により換算

(17) 1年間慢性毒性試験(山羊) <参考資料⁴⁷⁾>

山羊(系統不明、母動物及び児動物各1頭)を用いたピペロニルブトキシド(純度:80%以上)の1年間経口投与(2 mLを含むカプセルを1日1回、週6日、飼料中濃度1,000ppmに相当、0.053~0.065 mL/kg 体重/日、56~69 mg/kg 体重/日相当⁴⁸⁾)による慢性毒性試験が実施された。母動物が児動物を出産した4日後から母動物に投与を開始し、一般状態観察、血液学検査、体重測定、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。児動物については、乳を介した間接ばく露による影響について、同様の検査等を実施した。

母動物及び児動物において、一般状態に被験物質投与による影響はみられなかった。児動物において、病理組織学的検査の結果、被験物質投与による影響はみられなかった。母動物では、肝細胞に軽度の変性(dystrophy)、異形成及び脂肪蓄積を伴う水腫性腫脹がみられた。(参照24)

6. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験(ラット、強制経口投与)

ラット(Crl: Cd、約8週齢、10匹/群)を用いたピペロニルブトキシド(純度:93.9%)の強制経口投与(0、100、500又は1,000 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。生存確認、一般状態、機能観察総合評価(FOB評価)(投与前、投与5時間後、7日後及び14日後)、運動量評価、体重測定、摂餌量測定を行い、投与16日後に脳重量測定、剖検、神経組織学的評価(0及び1,000 mg/kg 体重投与群の5匹/性/群のみ)を行った。

毒性所見を表51に示した。

被験物質投与に起因する影響は、投与直後に一過性にみられたが、次の観察時期まで持続するものではなかった。脳重量、中枢神経、末梢神経組織に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

EPAは、前肢握力減少、歩行及び微細運動減少、異常姿勢、異常歩行、異常歩行の重篤度増加がみられたことから、NOAELを500 mg/kg 体重と設定した。動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、EPAの結論を支持し、NOAELを500 mg/kg 体重と判断した。(参照3)

表51 急性神経毒性試験(ラット)でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	毒性所見	
	雄	雌
1,000	体重増加抑制 前肢握力減少 ^a 微細運動減少 ^a	体重増加抑制(一過性) 異常姿勢 ^a 異常歩行 ^a 体温低下 ^a 歩行減少 ^a 微細運動減少 ^a

⁴⁷⁾ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

⁴⁸⁾ 密度:1.059 g/mLにより換算

500 以下	毒性影響なし	毒性影響なし
--------	--------	--------

a : 投与 5 時間後のみ

(2) 7 週間亜急性神経毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1、試験開始時 5 週齢、雄 20 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 7 週間混餌投与 (0、1,500、3,000 又は 6,000ppm ; 0、236、448 又は 880 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。摂餌量測定、探索行動の運動量測定 (4 及び 7 週目) 及び水迷路試験 (6 週目) を実施した。

毒性所見を表 52 に示した。

448 及び 880 mg/kg 体重/日投与群において、投与開始 1 週目の摂餌量が減少したが、それ以降は被験物質投与による影響はみられなかった。探索行動 (4 週目) 及び水迷路試験の結果、被験物質投与による影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、236 mg/kg 体重/日相当以上の投与群で総移動距離及び平均移動距離増加がみられたことから、LOAEL を 236 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3、19、20、39)

表 52 7 週間亜急性神経毒性試験 (マウス) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
	雄
880	横移動回数減少 (7 週目)
448 以上	移動時間 ^a 、動作回数 ^a 、平均速度 ^a 及び転回数増加 (7 週目)
236 以上	総移動距離及び平均移動距離増加 (7 週目)

a : 448 mg/kg 体重/日投与群のみ

(3) 発達神経毒性試験 (マウス①)

マウス (CD-1、5 週齢、雌 10 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度 : 90%以上) の混餌投与 (0、100、300 又は 900ppm) による発達神経毒性試験が実施された。F₀ 世代については 9 週齢で交配させ妊娠・授乳期を通して投与した。F₁ 世代は 4 週齢で 1 匹/性/腹を無作為に選抜した。

F₀ 世代については体重及び摂餌量測定を実施した。F₁ 世代について体重測定、同腹児数測定、同腹児重量測定、性別確認及び神経行動学的検査 (平面立ち直り反応、斜面試験、断崖回避、強制水泳、嗅覚性方向反応、探索行動、水迷路試験及び自発運動の観察) を行った⁴⁹。

平均被験物質摂取量を表 53、毒性所見を表 54 に示した。

F₀ 世代の体重に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

F₁ 世代について同腹児数、同腹児重量及び性比に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。3 週齢の探索行動、水迷路試験において被験物質投与に起因する影響はみられなかった。雄の 100ppm 投与群において 8 週齢時の

⁴⁹ 脳重量測定、神経病理学検査、性成熟についての試験は実施されていないが、行動への影響については評価可能と判断した。

排糞回数が有意に増加したが、用量依存性はみられなかった。PND21の平均体重は、全投与群で有意な高値を示したが、PND14～21に小さな個体が死亡したためであり、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、F₀世代の900ppm投与群で死亡率高値及び摂餌量増加がみられたことから、親動物のNOAELを300ppm (53.95 mg/kg 体重/日)、F₁世代の300ppm以上の投与群の雌雄で生存率低値及び平面立ち直り反応遅延がみられたことから、児動物のNOAELを100ppm (16.37 mg/kg 体重/日)と判断した。(参照3、40)

表 53 発達神経毒性試験 (マウス①) における平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

	投与量 (ppm)		
	100	300	900
妊娠中	16.37	53.95	205.63
分娩～生後2週	40.88	124.16	337.48
生後2週～離乳	83.58	247.78	668.34

表 54 発達神経毒性試験 (マウス①) でみられた毒性所見

投与量 (ppm)	毒性所見	
	F ₀	F ₁
900	死亡率高値 ^a 摂餌量増加 (妊娠中)	体重低値 (雄: PND0 及び 4、雌: PND0～14) 遊泳方向抑制 (PND7) 遊泳時頭角度抑制 (雄、PND7) 立ち上がり回数、合計時間及び平均時間増加 (雄)
300 以上	毒性影響なし ^b	生存率低値 (PND21) 平面立ち直り反応遅延 (PND7)
100 以下		毒性影響なし

a: 死亡例では腸管の腫脹がみられたが、死因は明らかでなかった。なお、各群の死亡動物数は、対照群で0匹、100ppm投与群で3匹、300ppm投与群で4匹、900ppm投与群で5匹であった。

b: 300以下

(4) 発達神経毒性試験 (マウス②)

マウス (CD-1、5週齢、雌10匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 90%以上) の混餌投与 (0、150、300又は600ppm) による発達神経毒性試験が実施された。F₀世代については9週齢で交配させ妊娠・授乳期を通して投与した。F₁世代は4週齢で1匹/性/腹を無作為に選抜した。

F₀世代については体重及び摂餌量測定を実施した。F₁世代について体重測定、同腹児数測定、同腹児重量測定、性別確認及び神経行動学的検査 (平面立ち直り反応、斜面試験、断崖回避、強制水泳、嗅覚性方向反応、探索行動、水迷路試験及び自発運動の観察) を行った⁵⁰。

⁵⁰ 脳重量測定、神経病理学検査、性成熟についての試験は実施されていないが、行動への影響については評価可能と判断した。

平均被験物質摂取量を表 55、毒性所見を表 56 に示した。

F₀ 世代の体重、摂餌量及び生存率に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。同腹児数、同腹児重量及び性比に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。生存児動物数はわずかに用量依存的に減少したが、有意ではなかった。

F₁ 世代について体重に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。150ppm 投与群の雌において遊泳方向促進がみられたが、著者らが行った過去の試験の結果（参照 56）も踏まえると、被験物質投与とは無関係と考えられた。水迷路試験の結果、一部の投与群で所要時間減少したが、被験物質投与による影響とは考えられなかった。300ppm 投与群において、雄で自発運動の平均活動時間減少、雌で平均立ち上がり時間増加がみられたが、用量依存性はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、親動物においては毒性影響がみられなかったことから、親動物の NOAEL を最高用量である 600ppm (93.56 mg/kg 体重/日)、300ppm 投与群の雌雄で生存率低値及び雄で探索行動への影響がみられたことから、児動物の NOAEL を 150ppm (23.32 mg/kg 体重/日) と判断した。（参照 3、41）

表 55 発達神経毒性試験（マウス②）における平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

	投与量 (ppm)		
	150	300	600
妊娠中	23.32	47.96	93.56
分娩～生後 2 週	60.01	122.69	242.00
生後 2 週～離乳	125.43	261.75	521.46

表 56 発達神経毒性試験（マウス②）でみられた毒性所見

投与量 (ppm)	毒性所見	
	F ₀	F ₁
600	毒性影響なし ^a	生存率低値（雄：PND14, 21） 排尿頻度増加（雄、3 週齢）
300 以上		生存率低値（雄：PND7、雌：PND7～21） 探索行動の総移動距離及び活動時間減少並びに平均立ち上がり時間増加（雄、3 週齢）
150 以下	毒性影響なし	

a : 600 以下

7. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖試験（マウス①）

マウス（CD-1、投与開始時 5 週齢、10 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の混餌投与（0、1,500、3,000 又は 6,000ppm ; 0、214、

429 又は 857 mg/kg 体重/日相当⁵¹⁾ による繁殖試験が実施された。

F₀ 世代に交配前 4 週間及び交配中、F₁ 世代に出生後 8 週間投与した。投与開始 3 週間後にオープンフィールド試験を実施した。F₁ 世代については、同腹児数及び同腹児重量測定、体重測定並びに身体的及び機能的発達の指標（平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び嗅覚性方向反応）を観察した。また、3 及び 8 週齢でオープンフィールド試験、6 週齢で水迷路試験を実施した。

毒性所見を表 57 に示した。

F₁ 世代の同腹児数、同腹児重量、オープンフィールド試験及び水迷路試験の結果に被験物質投与による影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は親動物では 857 mg/kg 体重/日投与群の雄で歩行減少がみられたことから、NOAEL を 429 mg/kg 体重/日と判断した。児動物では、429 mg/kg 体重/日以上投与群で体重低値並びに嗅覚性方向反応及び歩行減少がみられたことから、NOAEL を 214 mg/kg 体重/日と判断した。繁殖能に対する影響はみられなかった。（参照 3、8、19、20、42）

表 57 繁殖試験（マウス①）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	F ₀	F ₁
857	歩行減少（雄）	体重低値（PND0, 4）
429 以上	毒性影響なし ^a	体重低値（PND7 以降） 嗅覚性方向反応減少（PND14） 歩行減少（雄、3 週齢）
214		毒性影響なし

a : 429 以下

（2）繁殖試験（マウス②）

マウス（CD-1、投与開始時 5 週齢、10 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：95%以上）の混餌投与（0、100、300 又は 900ppm）による繁殖試験が実施された。F₀ 世代については 5 週齢で投与を開始し、9 週齢で交配させ分娩させた。F₁ 世代については 4 週齢で離乳させ 9 週齢まで投与した。F₀ 世代については体重測定、摂餌量測定及び 8 週齢時に探索行動の運動量測定、F₁ 世代については体重測定、同腹児数測定、同腹児重量測定、性別確認及び神経行動学的検査（平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び嗅覚性方向反応の観察）を行った。また、3 及び 9 週齢で探索行動の運動量測定、7 週齢で水迷路試験を実施した。

平均被験物質摂取量を表 58、毒性所見を表 59 に示した。

F₀ 世代の雌雄において、体重及び摂餌量に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。F₁ 世代の生存率、同腹児数、同腹児重量及び性比に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。F₁ 世代の平均体重は、300ppm 投

⁵¹⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

与群の雄で PND4 及び 7、雌で PND7 及び 14 に有意に増加したが、用量依存性はなかった。

F₀ 世代及び F₁ 世代（3 週齢）の探索行動の運動量並びに水迷路試験において被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、親動物においては毒性影響がみられなかったことから、親動物の NOAEL を最高用量である 900ppm（155.6（雄）又は 175.5（雌）mg/kg 体重/日）、児動物においては 300ppm 投与群の雄で平面立ち直り反応遅延、嗅覚性方向反応減少及び総移動距離増加がみられたことから、雄の NOAEL を 100ppm（15.6 mg/kg 体重/日）、雌では毒性影響がみられなかったことから、最高用量である 900ppm（165.8 mg/kg 体重/日）と判断した。繁殖能に対する影響はみられなかった。（参照 3、20、43）

表 58 繁殖試験（マウス②）における平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

世代		性別	投与量（ppm）		
			100	300	900
F ₀	雄		16.4	50.8	155.6
	雌	交配前	20.7	58.0	175.5
		交配中	14.4	41.4	130.3
		妊娠中	17.4	50.1	144.9
		授乳中	58.9	163.3	524.3
F ₁	雄		15.6	45.7	146.7
	雌		17.8	50.2	165.8

表 59 繁殖試験（マウス②）でみられた毒性所見

投与量（ppm）	毒性所見	
	F ₀	F ₁
900	毒性影響なし	平均移動距離及び速度増加（雄、9 週齢）
300 以上		平面立ち直り反応遅延（雄、PND7） 嗅覚性方向反応減少（雄、PND14） 総移動距離増加（雄、9 週齢）
100		毒性影響なし

（3）繁殖試験（マウス③）

マウス（CD-1、投与開始時 5 週齢、10 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：95%以上）の混餌投与（0、200、600 又は 1,800ppm）による繁殖試験が実施された。F₀ 世代については 5 週齢で投与を開始し、9 週齢で交配させ分娩させた。F₁ 世代については 4 週齢で離乳させ 1 匹/性/腹を無作為に選抜し、12 週齢まで投与した。F₁ 世代については体重測定、同腹児数測定、同腹児重量測定、性別確認及び神経行動学的検査（平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び嗅覚性方向反応の観察）を行った。また、F₀ 世代の 8 週齢及び F₁ 世代の 3 週齢で探索行動の運動量測定、F₁ 世代の 8～11 週齢で自発運動量測定並びに F₁ 世代の 7 週齢で水迷路試験を実施した。

平均被験物質摂取量を表 60、毒性所見を表 61 に示した。

F₀ 世代の体重並びに F₁ 世代の摂餌量、同腹児数、同腹児重量、性比、探索行動の運動量測定（3 週齢）及び水迷路試験の結果、被験物質投与に起因する影響はみられなかった。雌において PND14 に嗅覚性方向反応遅延がみられたが、用量依存性はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、F₀ 世代の 200ppm 以上の投与群の雌で直立時間増加がみられたことから、親動物の LOAEL を 200ppm (34.3 mg/kg 体重/日)、F₁ 世代の 600ppm 以上の投与群で体重低値がみられたことから、児動物の NOAEL を 200ppm (30.7 (雄) 又は 41.8 (雌) mg/kg 体重/日) と判断した。繁殖能に対する影響はみられなかった。（参照 3、20、44）

表 60 繁殖試験（マウス③）における平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

世代		性別	投与量（ppm）		
			200	600	1,800
F ₀	雄		30.9	89.3	274.2
	雌	交配前	34.3	106.8	313.2
		交配中	25.8	81.8	249.7
		妊娠中	30.4	93.2	274.5
		授乳中	96.9	318.6	911.3
F ₁	雄	30.7	95.0	273.7	
	雌	41.8	108.1	318.7	

表 61 繁殖試験（マウス③）でみられた毒性所見

投与量 (ppm)	毒性所見	
	F ₀	F ₁
1,800		体重低値（雌、PND14） 断崖回避遅延（雄、PND7） 遊泳方向促進（雄、PND7） 平面立ち直り反応遅延（雌、PND7） 運動回数、運動時間、総移動距離及び回転数増加（雌）
600 以上		体重低値（雄 ^a ：PND0、雌：PND0, 4）
200 以上	直立時間増加（雌 8 週齢）	毒性影響なし ^b

a：600 のみ

b：200 以下

（4）2 世代繁殖試験（マウス）

マウス（CD-1、F₀ 及び F₁ 各 10 匹/性/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の混餌投与（0、1,000、2,000、4,000 又は 8,000ppm）による 2 世代繁殖試験が実施された。F₀ 世代においては、5 週齢から投与を開始し 9 週齢で交配し、分娩させた。F₁ 世代においては、4 週齢で離乳させ、9 週齢で交

配し、F₀世代と同様に分娩させた。

F₀及びF₁世代の親動物については摂餌量測定を実施した。F₁及びF₂世代の児動物については、同腹児数測定、同腹児重量測定、性別確認、体重測定及び神経行動学検査（平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び嗅覚性方向反応）を実施した。

平均被験物質摂取量を表 62、毒性所見を表 63 に示した。

神経行動学検査の結果、いくつかの項目で対照群と比較して差がみられたが、用量依存性はみられなかった。8,000ppm 投与群において、同腹児数が減少したが、対照群と比較して統計学的有意差はみられなかった。

F₂世代において、1,000ppm 以上投与群で同腹児重量減少がみられたが、対照群の値がF₁世代の対照群の値より高いこと、1,000～4,000ppm 投与群の値に差が小さいことから、生物学的に重要ではないと考えられた。F₁及びF₂世代の性比に被験物質投与の影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、F₀及びF₁世代の親動物において、4,000ppm 以上の投与群で摂餌量減少がみられたことから、親動物のNOAELを2,000ppm（雄：339、雌：387 mg/kg 体重/日⁵²）と判断した。また、F₁及びF₂世代の児動物において、1,000ppm 以上の投与群で体重低値及び神経行動学的異常がみられたことから、LOAELを1,000ppm（雄：169、雌：210 mg/kg 体重/日）と判断した。また、F₂世代の4,000ppm 以上の投与群で同腹児数減少がみられたことから、繁殖能に対するNOAELを2,000ppm（雄：339、雌：387 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 3、8、19、20、45）

表 62 2世代繁殖試験（マウス）における平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

		投与量 (ppm)				
		1,000	2,000	4,000	8,000	
F ₀	交配前	雄	173.55	344.08	650.20	1,150.08
		雌	214.27	387.24	762.24	1,275.04
	交配中		159.36	317.40	647.68	1,236.64
	妊娠中		168.69	308.12	629.76	1,167.92
	授乳中		644.78	1,235.62	1,948.40	2,795.84
F ₁	交配前	雄	165.31	333.60	675.00	1,460.96
		雌	205.40	386.84	718.64	1,533.12
	交配中		171.04	318.56	664.72	1,340.64
	妊娠中		164.53	301.82	608.68	1,244.72
	授乳中		618.34	1,130.36	2,052.48	2,628.00

表 63 2世代繁殖試験（マウス）でみられた毒性所見

投与量 (ppm)	毒性所見	
	親動物	児動物

⁵² 交配前のF₀及びF₁世代の値の平均。以下同じ

	F ₀	F ₁	F ₁	F ₂
8,000			同腹児重量減少 受乳期生存率低下	受乳期生存率低下
4,000 以上	摂餌量減少	摂餌量減少		同腹児数減少
2,000 以上	毒性影響なし	毒性影響なし		嗅覚性方向反応減少
1,000 以上	^a	^a	体重低値 (PND14、21)	体重低値 (PND4、7) 平面立ち直り反応減少 断崖回避減少

a : 2,000 以下

(5) 発生毒性試験 (マウス①) <参考資料⁵³>

マウス (CD-1、雌 20 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度 : 95% 以上) の単回強制経口投与 (0、1,065、1,385 又は 1,800 mg/kg 体重/日、妊娠 9 日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 18 日に体重測定、剖検を実施した。胎児について、体重測定、性別確認、外表検査及び骨格検査を実施した。

母動物の一般状態及び体重に被験物質投与による影響はみられなかった。

児動物において、1,065 mg/kg 体重/日以上で胎児 (雌) 体重低値、1,385 mg/kg 体重/日以上で胎児 (早期及び後期) 死亡数及び死亡率増加、胎児 (雄) 体重低値、前肢欠指がみられた。

EPA は母動物の NOAEL を最高用量である 1,800 mg/kg 体重/日、発生の LOAEL を吸収数 (総数及び母動物あたりの数) 増加、着床後胚死亡増加、体重減少から 1,065 mg/kg 体重/日と判断した。EMA は胎児毒性の NOAEL は 1,065 mg/kg 体重/日より低いと判断した。JMPR は 1,065 mg/kg 体重/日より高い用量では胚/胎児毒性があると判断した。HC は、吸収数増加、母動物体重増加抑制及び児動物手指異常増加から母動物及び発生の NOAEL を 1,065 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3、8、19、20、46)

(6) 2 世代繁殖試験 (ラット①) ⁵⁴<参考資料⁵⁵>

ラット (Wistar、F₀ 世代 : 12 匹/性/群、F₁ 世代 : 雌雄計 14~21 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度 : 80% 以上) の 2 年間混餌投与 (0、100、1,000、10,000 又は 25,000 ppm ; 0、5、50、500 又は 1,250 mg/kg 体重/日相当⁵⁶) による 2 世代繁殖試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日相当投与群では繁殖効率低下 (妊娠数減少、妊娠期間延長、同腹児数減少、離乳児体重低値、同腹児一般状態悪化) がみられ、1,250 mg/kg 体重/日投与群は妊娠しなかった。500 mg/kg 体重/日以上投与群の親

⁵³ 単回投与による試験であることから、参考資料とした。

⁵⁴ II. 5. (11) 2 年間慢性毒性試験と並行して実施された。

⁵⁵ 血液生化学検査が実施されておらず、病理組織学的検査の結果が示されていないことから参考資料とした。

⁵⁶ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

動物 (F₀) では、肝臓及び腎臓の相対重量増加が、500 mg/kg 体重/日投与群の児動物 (F₁ 及び F₂) では肝臓重量増加がみられた。

JMPR はいずれの世代においても繁殖効率に影響はみられなかったが詳細は不明とし NOAEL は設定しなかった。PACC は、いずれの世代においても 50 mg/kg 体重/日までは繁殖能に影響はみられなかったとし NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 19、23、24)

(7) 2世代繁殖試験 (ラット②)

ラット (SD、F₀ 及び F_{1b} 世代各 26 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の混餌投与 (0、300、1,000 又は 5,000ppm ; 雄 : 0、20、68 又は 350 mg/kg 体重/日、雌 : 0、29、94 又は 480 mg/kg 体重/日) による 2 世代繁殖試験が実施された。F₀ は交配前 85 日間、2 回の交配中及び 2 回目交配 3 週間後の計画剖検まで投与した。F_{1b} は PND21 に離乳し、交配前 83 日間から投与した。

各世代について、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、外表検査、内臓検査及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 64 に示した。

F₀ 及び F_{1b} の親動物において、被験物質投与に関連する一般状態及び病理学的変化はみられなかった。交配行為、受胎率、妊娠指標、妊娠期間及び生存/死亡胎児数に被験物質投与による影響はみられなかった。全世代の児動物において、生存率、受乳指数、一般状態及び病理組織学検査の結果に被験物質投与による影響はみられなかった。

JMPR 及び EMEA は親動物及び児動物の NOAEL を 68 mg/kg 体重/日と判断した。動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、これらの結論を支持し、親動物及び児動物の NOAEL を 68 mg/kg 体重/日、繁殖能に対する影響はみられなかったと判断した。(参照 8、19)

表 64 2世代繁殖試験 (ラット②) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見			
	親動物		児動物	
	F ₀	F _{1b}	F _{1b}	F ₂
雄 : 350 雌 : 480	体重減少 摂餌量減少	体重減少 摂餌量減少	体重低値	体重低値
雄 : 68 以下 雌 : 94 以下	毒性影響なし	毒性影響なし	毒性影響なし	毒性影響なし

(8) 2世代繁殖試験 (ラット③)

ラット (CD-CrI-COBS CD [SD] BR、26 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度 : 88%) の混餌投与 (0、300、1,000 又は 5,000ppm ; 雄 : 0、27、89 又は 469 mg/kg 体重/日、雌 : 0、30、102 又は 528 mg/kg 体重/日) による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。繁殖毒性への影響は各世代 (F_{1a}、F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}) 2 腹ずつ確認された。

毒性所見を表 65 に示した。

EPA は親動物では 469 (雄) 又は 528 (雌) mg/kg 体重/日の投与群で体重増加抑制がみられたことから、HC は同投与群で体重及び摂餌量減少がみられたことから、親動物の全身毒性の NOAEL を 89 (雄) 又は 102 (雌) mg/kg 体重/日と設定した。EPA 及び HC は、繁殖能の NOAEL を最高用量である 469 mg/kg 体重/日、F₁ 及び F₂ 児動物の体重増加抑制から児動物の NOAEL を 89 (雄) 又は 102 (雌) mg/kg 体重/日と判断した。FAO は、F₀、F₁ 及び F₂ の NOAEL を 89 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 102 mg/kg 体重/日 (雌) と判断した。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、EPA の結論を支持し、親動物及び児動物の NOAEL を 89 (雄) 又は 102 (雌) mg/kg 体重/日、繁殖能に対する影響はみられなかったと判断した。(参照 3、20、27)

表 65 2 世代繁殖試験 (ラット③) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	親動物 (F ₀ 及び F ₁)	児動物 (F _{1a} 、F _{1b} 、F _{2a} 及び F _{2b})
雄：469 雌：528	体重増加抑制	体重増加抑制 (PND21 まで)
雄：89 以下 雌：102 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

(9) 発生毒性試験 (ラット①)

ラット (SD、雌 20 匹) を用いたピペロニルブトキシド (純度：90.78%) の強制経口投与 (0、200、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日、妊娠 6~15 日) による発生毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、妊娠 20 日に剖検を行い、一般的な指標及び肝臓重量を測定した。

毒性所見を表 66 に示した。

流産及び早産はみられなかった。繁殖能並びに胎児の内臓及び外表に被験物質投与による影響はみられなかった。

EPA、JMPR、EMEA 及び FAO は、体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓重量増加から、母動物の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、胎児では毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。HC は体重増加抑制、摂餌量減少、泌尿器赤色分泌物及び鼻周囲痂皮形成から母動物の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、頸椎体未骨化から発生の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断した。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、HC の結論を支持し、母動物の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、胚/胎児発生の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、催奇形性はみられなかったと判断した (参照 3、8、19、20、27)

表 66 発生毒性試験 (ラット①) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	母動物	胎児

1,000	尿生殖器の湿気、尿による汚れ	頸椎体未骨化
500 以上	体重増加抑制及び摂餌量減少 泌尿器赤色分泌物、鼻周囲痂皮形成	
200	毒性影響なし	毒性影響なし

(10) 発生毒性試験（ラット②）⁵⁷<参考資料⁵⁸>

ラット（COBS（アルビノ雑種）、雌 6 匹/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の強制経口投与（0、100、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日、妊娠 6～15 日）による発生毒性試験が実施された。母動物については、体重測定、一般状態観察並びに着床痕数、吸収数、胎児数及び黄体数の測定を実施した。胎児については、体重測定及び外表検査を実施した。

母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、死亡（2 例）及び胎児吸収率増加がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例の胎児で体重低値、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で吸収数高値がみられたが、被験物質投与には関連しないと考えられた。

胎児では、体重測定及び外表検査の結果、被験物質投与による影響はみられなかった。

JMPR は NOAEL を設定しなかった。（参照 19、47）

(11) 発生毒性試験（ラット③）

ラット（COBS（アルビノ雑種）、雌 20 匹/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度不明）の強制経口投与（0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日、妊娠 6～15 日）による発生毒性試験が実施された。母動物については、一般状態観察、体重測定、妊娠 20 日に着床部位数、吸収部位数、生存胎児数及び黄体数の測定を実施した。胎児については、体重測定、外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 67 に示した。

母動物では、一般状態、黄体数、着床数、吸収数及び胎児数に被験物質投与の影響はみられなかった。胎児では、体重、内臓、外表及び骨格について被験物質投与の影響はみられなかった。胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重低値（1 例）及び血腫（1 例）が、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重低値（1 例）及び臍帯ヘルニア（1 例）がみられたが、被験物質投与には関連しないと考えられた。投与群における不完全な胸骨骨化、過剰肋骨の発生頻度は対照群と同程度であった。内臓検査の結果、被験物質投与による影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられたことから、LOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。胎児では毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、催奇形性はみられなかったと判断した。（参照 3、8、19、23、47）

⁵⁷ II. 7. (11) 発生毒性試験の用量設定試験として実施された。

⁵⁸ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

表 67 発生毒性試験（ラット③）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	母動物	胎児
300 以上	体重増加抑制	毒性影響なし ^a

a : 1,000 以下

(12) 発生毒性試験（ラット④）

ラット（Wistar、雌 17～20 匹/群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：80%）の強制経口投与（0、62.5、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日、妊娠 6～15 日）による発生毒性試験が実施された。母動物については、一般状態観察、体重測定、妊娠 22 日に剖検を実施した。胎児については、体重測定、外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。

母動物では、一般状態、体重、妊娠数及び黄体数に被験物質投与の影響はみられなかった。胎児では、生存同腹児数、死亡又は吸収胎児数、胎児体重及び異常胎児数に被験物質投与の影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、被験物質投与による影響がみられなかったことから、母動物及び発生 NOAEL を 500 mg/kg 体重/日、催奇形性はみられなかったと判断した。（参照 3、8、19、20、23、48）

(13) 発生毒性試験（ラット⑤）

ラット（Crj: CD、雌 15 匹/対照群、雌 10 匹/投与群）を用いたピペロニルブトキシド（純度：95%以上）の強制経口投与（0、630、1,065 又は 1,800 mg/kg 体重/日、妊娠 11～12 日）による発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に体重測定及び外表検査を実施し、吸収痕数、胎児の生死及び着床痕数を調べた。胎児については、体重測定、性別確認、外表検査及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 68 に示した。

母動物の行動及び生存率に被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、1,065 mg/kg 体重/日以上の投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で体重低値（雄）及び手指異常増加がみられたことから、母動物及び胎児の NOAEL を 630 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性がみられた。（参照 3、20、49）

表 68 発生毒性試験（ラット⑤）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	母動物	胎児
1,800	胎児吸収率増加	体重低値（雌） 生存胎児数減少 平均同腹児数減少 多指症増加
1,065 以上	体重増加抑制	体重低値（雄） 欠趾症、合指症増加
630	毒性影響なし	毒性影響なし

(14) 発生毒性試験 (ウサギ①) ⁵⁹<参考資料 ⁶⁰>

ウサギ (ニュージーランドホワイト、雌 5 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の強制経口投与 (0、50、100、200、300 又は 400 mg/kg 体重/日、妊娠 7~19 日) による発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日以上 の投与群で削瘦及び体重増加抑制が、400 mg/kg 体重/日投与群で排糞量減少がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例、300 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の各 2 例で流産がみられた。胎児では毒性影響がみられなかった。

EMA 及び JMPR は NOAEL を設定しなかった。(参照 8、19、20)

(15) 発生毒性試験 (ウサギ②)

ウサギ (ニュージーランドホワイト、雌 16 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度:100%) の強制経口投与 (0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、妊娠 7~19 日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に帝王切開を実施し、催奇形性について評価した。

毒性所見を表 69 に示した。

対照群と比較して着床後死亡が僅かに増加したが、用量依存性はなかった。奇形が偶発的にみられたが、被験物質投与には関連しないと考えられた。全投与群において、過剰肋骨及び仙骨前方椎骨がみられたが、被験物質投与との関連性は疑義があると考えられた。

HC、FAO、JMPR 及び EMEA は、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上 の投与群で排糞量減少及び体重減少がみられたことから、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、胎児では毒性影響がみられなかったことから、胎児の NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日と判断した。EPA は、母動物の体重減少については個体差が大きく体重増加量には群間で差がなく、排糞量減少は偶発的で投与には関係ないとして毒性とせず、母動物及び胎児の NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日と判断した。動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、HC、FAO、JMPR 及び EMEA の結論を支持し、母動物の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、胎児の NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日、催奇形性はみられなかったと判断した。(参照 3、8、19、20、27)

表 69 発生毒性試験 (ウサギ②) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
100 以上	排糞量減少 体重減少	毒性影響なし ^a
50	毒性影響なし	

a : 200 以下

⁵⁹ II. 7. (15) 発生毒性試験の用量設定試験として実施された。

⁶⁰ 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

8. 遺伝毒性試験

ピペロニルブトキシドの遺伝毒性試験の結果を表 70 及び表 71 に示した。

表 70 *in vitro*試験

試験	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	100~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、19、 20)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	~10,000 µg/ plate (±S9)	陰性 (参照 3)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	100、333、1,000、 3,333、10,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 20、50)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	100、333、667、 1,000、3,330、5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、51)
	<i>Escherichia coli</i> WP2	1 mg/disc (-S9)	陰性 (参照 19、23)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 23)
	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 27)
スポット試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	詳細不明 (±肝臓ホモジナイズ)	陰性 (参照 19、20、 23、52)
DNA 損傷試験 (Rec アッセイ)	<i>Bacillus subtilis</i> H17 <i>rec+</i> 、M45 <i>rec-</i>	詳細不明	陰性 (参照 23)
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞	10~100 µg/mL(-S9) 25~500 µg/mL(+S9)	陰性 ^a (参照 3、19、 27)
	CHO/HGPRT	10、25、50、75、100 µg/mL (-S9) 25、100、250、500 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 3、51)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝臓細胞	5~50 µg/mL	陰性 (参照 3、8)
	ラット肝細胞	1~100 µg/mL	陰性 (参照 19、20)

試験	試験対象	用量	結果	
	ヒト肝臓切片	17、68、169、338、 508、846 µg/mL	陰性 (参照 3、7、 53)	
	ヒト肝臓切片	17~846 µg/mL	陰性 (参照 19、20)	
	ラット初代培養肝臓細胞	2.5、4.99、9.98、25.0、 37.4、49.9、74.9 µg/mL	陰性 (参照 3、51)	
前進突然 変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 20)	
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y <i>tk⁺/tk⁻</i>	6.25~100 µg/mL (-S9) 30~75 µg/mL (-S9)	陽性 (-S9) (参照 8、19、 20、54)	
点突然変 異試験	CHO 細胞	25~500 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 8)	
細胞変異 試験	SHE50 細胞、SHE53 細胞	0.5、1.0、3.0 µg/mL	陰性 (参照 20、55)	
染色体異 常試験	CHO 細胞	15.0~30.0 µg/mL(-S9) (10 又は 20 時間処理) 12~120 µg/mL(+S9) (2、10、20 又は 30 時 間処理)	陰性 (参照 3)	
		9.99~49.9 µg/mL (10 時間処理、-S9) 49.99~99.9 µg/mL (20 時間処理-S9) 25.1~251 µg/mL (10 又は 20 時間処理 +S9)	陰性 (参照 8)	
		25~99.9 µg/mL 62.6~251 µg/mL(±S9)	陰性 (参照 19、20)	
		25.0、49.9 µg/mL (-S9、 10 時間処理) 49.9、74.9、99.9 µg/mL (-S9、20 時間処理) 62.6、125、188、251 µg/mL (+S9、2 時間処理 後 10 及び 20 時間培養)	陰性 (参照 3、51)	
		詳細不明	陰性 (参照 3)	
		詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 20)	
		CHO-W-B1 細胞	144、248、287 µg/mL (- S9) 99、396、496 µg/mL	陰性 (参照 20、56)

試験	試験対象	用量	結果
		(+S9)	
	チャイニーズハムスター細胞 ラット骨髄細胞 蚕	詳細不明	陰性 (参照 23)
姉妹染色 分体交換 試験	CHO-W-B1 細胞	4.32、8.62、17.3 µg/mL (-S9) 85、125、198 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 20、55)
	CHO-K1 細胞	34、68、85、102、118 µg/mL (-S9) 68、102、135、169、203 µg/mL (+S9)	陽性 (±S9) (参照 3、57)
	CHO 細胞	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 3)

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
a : 75 µg/mL(-S9)のみ不明瞭

表 71 *in vivo* 試験

試験	試験対象	用量 (mg/kg 体重) 、投与方法	結果
優性致死試験	ICR/Ha Swiss マウス	200、1,000 (腹腔内投与) 1,000 (5回強制経口投与)	陰性 ^a (参照 8、 19、23、58)
小核試験	マウス	0~3,000 (24時間間隔で2回投与、最終投与6時間後に観察)	陰性 (参照 27)
小核試験 <参考資料 ⁶¹ >	ウサギ (NZW、 雄) リンパ球	22.5、45 (4か月間経口投与(週3回)、 72時間培養後に観察)	陽性 (参照 3、 59)
DNA 損傷試験	マウス精巣	640	陰性 (参照 29)

a : 5回強制経口投与群において、胎児死亡/妊娠の増加は第2交配期のみであり、5%水準で有意な増加の境界であった。

マウスリンパ腫細胞の前進突然変異試験及び CHO-K1 細胞の姉妹染色分体交換試験において陽性であったが、高濃度では細胞毒性の影響がある可能性が考えられた。また、参考資料であるウサギの *in vivo* 小核試験において陽性であったが、長期間投与でありリンパ球形質細胞浸潤を伴う炎症性損傷が認められていることから、炎症に起因する可能性が考えられた。

以上の試験で陽性、CHO 細胞の遺伝子突然変異試験で不明瞭な結果を示し

⁶¹ 長期間投与という特殊な試験系であるため通常の小核試験と単純な比較はできず、遺伝毒性試験としては適していないと考えられることから参考資料とした。

たが、*in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び DNA 損傷試験並びに *in vivo* のマウスの優性致死試験及び小核試験で陰性であり、動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、ピペロニルブトキシドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。(参照 3、8、19、20、23、27、29、50～59)

9. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露）

ピペロニルブトキシドのラット及びウサギを用いた急性毒性試験（経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露）が実施された。

結果を表 72 に示した。

表 72 急性毒性試験概要（経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露）

投与経路	動物種	系統	LD ₅₀ (mg/kg 体重)又は LC ₅₀ (mg/L)	参照
経皮	ウサギ	不明	>2,000 ^a	参照 3、19、27
	ウサギ	不明	>1,880	参照 23
皮下	ラット	不明	15,900 ^a	参照 19、23
吸入	ラット	不明	>5.9 ^b	参照 3、19、27

a：参照 19 においては mg/kg 体重と記載されているが、複数の評価書の記載との比較から、g/kg 体重と判断した。

b：参照 19 においては 5,900 mg/L と記載されているが、複数の評価書の記載との比較から、5.9 mg/L と判断した。

(2) 13 週間吸入毒性試験（ラット）

ラット (CD、15 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度：90.78%) の 13 週間吸入ばく露 (0、15、74、155 又は 512 mg/m³、6 時間/日、5 日/週) による吸入毒性試験が実施された。眼底検査、体重測定、血液及び血液生化学検査、臓器重量測定、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 73 に示した。

死亡はみられず、体重増加量、摂餌量及び眼底検査に被験物質投与による影響はみられなかった。512 mg/m³ 投与群の雌雄において、AST、ALT 及び Glu の低下並びに BUN、TP 及び Alb の増加がみられたが、対照群と比較して統計学的有意差及び用量依存性はみられなかった。

EPA は、512 mg/m³ 投与群において肝臓及び腎臓重量増加がみられたことから、全身毒性の NOAEC を 155 mg/m³、15 mg/m³ 投与群において喉頭で化生及び過形成がみられたことから、呼吸器の LOAEC を 15 mg/m³ と判断した。FAO は NOAEL を 155 mg/m³ と判断した。(参照 3、19、20、27)

表 73 13 週間吸入毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/m ³)	毒性所見	
	雄	雌

512	肝臓絶対重量増加 腎臓絶対及び相対重量増加 Glu 減少 BUN、TP、Alb 増加 喉頭の多列円柱上皮の扁平上皮又は扁平上皮様化生 腹側憩室の円柱上皮の扁平上皮又は扁平上皮様化生 喉頭の扁平上皮の過形成及び過角化	肝臓絶対重量増加 腎臓絶対及び相対重量増加 Glu 減少 BUN、TP、Alb 増加 喉頭の多列円柱上皮の扁平上皮又は扁平上皮様化生 喉頭の扁平上皮の過形成及び過角化
155 以上	鼻分泌物、顔や四肢の乾燥物及び肛門生殖器の汚れ増加 肝臓相対重量増加	鼻分泌物、顔や四肢の乾燥物及び肛門生殖器の汚れ増加 肝臓相対重量増加
15 以上	肝細胞の小水疱形成及び空胞化 喉頭粘膜炎症	肝細胞の小水疱形成及び空胞化 腹側憩室の円柱上皮の扁平上皮又は扁平上皮様化生 ^a 喉頭粘膜炎症

a : 74 及び 155 除く

(3) 吸入毒性試験 (ラット)

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の吸入ばく露 (ピペロニルブトキシド 20% 及びピレスリン 2.5% 溶液⁶²) による吸入毒性試験が実施された。

PACC は、溶媒単独による毒性以上の毒性はみられなかったとしている。(参照 23)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト、性別及び匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 89.1%) の 21 日間経皮投与 (0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

EPA は、100 mg/kg 体重/日投与群で僅かな紅斑、浮腫、落屑、表皮肥厚、過角化及び表皮の慢性炎症がみられたことから、皮膚に対する LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、全身毒性の NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日以上と判断した。FAO は NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日以上と判断した。HC は全身毒性の NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日以上と判断した。(参照 3、20、27)

(5) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いたピペロニルブトキシドの皮膚刺激性試験が実施された。PACC は、20% 溶液⁶³ の 1,880 mg/kg 経皮投与による試験では皮膚への刺激はみられなかったが、塗布による過敏症や痙攣がみられ、3 週間経皮投与 (0.25 mL、9 回/3 週間) による試験では皮膚への軽度な刺激がみられたとしている。

⁶² 溶媒: 鉱物油

⁶³ 溶媒: フタル酸ジメチル

(参照 23)

ウサギ (3 匹/群)、ネコ (1 匹/群) 及びイヌ (1 匹/群) を用いたピペロニルブトキシドの点眼 (6 種の溶液⁶⁴、0.1 mL) による眼刺激性試験が実施された。投与 1、24 又は 48 時間後に反応を観察した結果、ウサギでは全ての溶媒で中等度の一時的で局所的な刺激性 (瞼の発赤及び腫れ、流涙並びに角膜充血) がみられたが、2 例を除き投与 48 時間後には消失した。ネコ及びイヌでは刺激性はみられなかった。(参照 23、26)

ウサギ (3 匹/群) を用いたピペロニルブトキシドの単回又は 3 週間反復塗布 (6 種の溶液⁶⁵、0.25 mL) による皮膚刺激性試験が実施された。さらに、反復塗布 2 週間後に同じウサギ及び溶液を用いて皮膚感作性試験が実施された。単回塗布では、僅かで局所的な刺激、塗布部位の発赤がみられたが、塗布初日のみであり、溶媒単独塗布時以上の刺激はみられなかった。反復塗布では、未希釈のピペロニルブトキシドにおいて皮膚の肥厚及び発赤並びに表皮の荒れ、肥厚及び割れがみられた。その他の溶液において刺激性はみられなかった。皮膚感作性はいずれの溶液においてもみられなかった。(参照 26)

モルモットを用いたピペロニルブトキシドの皮膚に 3 週間塗布 (0.4mL、6 時間/回、3 回/週) による皮膚感作性試験 (modified Buehler 法) が実施された。EMEA は、紅斑又は水腫はみられなかったとしている (参照 8)。

10. その他の試験

(1) 肝毒性及び肝臓癌に関するメカニズム検討試験

マウス及びラットを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したことから、肝毒性及び肝臓癌についてのメカニズム試験が実施された。

① 肝臓への影響に関する試験 (マウス)

マウス (CD-1、8 週齢、雄 8 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 90.78%) の 6 週間混餌投与 (0、10、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日相当) によるメカニズム検討試験が実施された。体重測定、摂餌量測定のほか、投与開始 7 日後及び 42 日後に複製 DNA 合成試験及び形態検査 (いずれも肝臓) を実施し、42 日後には酵素誘導試験 (肝臓) も実施した。複製 DNA 合成試験においては、肝臓の任意の部位について、BrdU 標識により DNA 複製され

⁶⁴ 未希釈のピペロニルブトキシド、4%ピペロニルブトキシド溶液 (溶媒: 鉱物油)、4%ピペロニルブトキシド及び 0.5%ピレスリン溶液 (溶媒: 鉱物油)、0.2%ピペロニルブトキシド及び 0.025%ピレスリン溶液 (溶媒: 鉱物油)、4%ピペロニルブトキシド及び 0.5%ピレスリン溶液 (溶媒: 3.6%Tween80 水溶液)、鉱物油 (対照として)

⁶⁵ 未希釈のピペロニルブトキシド、4%ピペロニルブトキシド溶液 (溶媒: 鉱物油)、4%ピペロニルブトキシド及び 0.5%ピレスリン溶液 (溶媒: 鉱物油)、0.2%ピペロニルブトキシド及び 0.025%ピレスリン溶液 (溶媒: 鉱物油)、4%ピペロニルブトキシド及び 0.5%ピレスリン溶液 (溶媒: 3.6%Tween80 水溶液)、鉱物油 (対照として)

た核の割合を測定した（肝細胞ラベリングインデックス）。陽性対照として NaPB 0.05ppm 投与群が設けられた。

体重及び摂餌量に影響はみられなかった。肝臓相対重量増加及び肝臓小葉中間帯肥大が、投与開始 7 日後の 300 mg/kg 体重/日投与群、42 日後の 100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた。

投与開始 7 日後に、肝細胞ラベリングインデックスが、300 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加したが、42 日後には有意差はなかった。また、用量依存的に肝細胞ミクロソームの総タンパク質量及び総 CYP 含量が増加し、300 mg/kg 体重/日投与群では両者とも有意であった。これらの肝臓への影響は、陽性対照である NaPB と比べてあまり顕著ではなかった。（参照 3、60）

② 肝臓への影響に関する試験（ラット）

ラット（F344、8 週齢、雄 6～8 匹/群）を用いたピペロニルブトキシドの 6 週間混餌投与（0、100、550、1,050 又は 1,850 mg/kg 体重/日相当）によるメカニズム検討試験が実施された。体重測定、摂餌量測定のほか、投与開始 7 日後及び 42 日後に複製 DNA 合成試験、形態検査及び酵素誘導試験（いずれも肝臓）を実施した。DNA 合成試験においては、肝臓の任意の部位について、BrdU 標識により DNA 複製された核の割合を測定した（肝細胞ラベリングインデックス）。陽性対照として NaPB 0.05ppm 投与群が設けられた。

550 mg/kg 体重/日相当以上で投与 4 日後以降に体重増加抑制がみられ、18 日後までみられた摂餌量減少と関連していた。1,850 mg/kg 体重/日相当では、投与期間を通して有意な摂餌量減少がみられた。

投与 7 日後では 550 mg/kg 体重/日相当以上で、42 日後では 100 mg/kg 体重/日相当以上で有意で用量依存的な肝臓相対重量増加がみられた。投与 7 日後及び 42 日後の 550 mg/kg 体重/日相当以上で門脈周囲/中間帯肥大がみられた。全肝葉の肥大部位で個細胞壊死の出現が散在性にみられた。個細胞壊死は、投与 7 日後では 1,850 mg/kg 体重/日相当のみ、42 日後では 1,050 mg/kg 体重/日相当以上でみられ、1,850 mg/kg 体重/日相当では有意であったが、陽性対照である NaPB 0.05ppm 投与群ではみられなかった。

肝細胞ラベリングインデックスは 7 日後で 550 及び 1,050 mg/kg 体重/日相当、42 日後で 1,050 mg/kg 体重/日相当で有意に増加した。

また、投与 7 日後及び 42 日後に、用量依存的に肝細胞ミクロソームの総タンパク質量及び総 CYP 含量が増加し、550 mg/kg 体重/日相当以上では両者とも有意であった。（参照 3、60）

③ CYP 誘導に関する試験（マウス）

マウス（Swiss、Swiss-webster、C57BL/6、DBA/2 (AhR deficient)、雄又は雌雄）又は AhR knock-out マウス（系統不明、雄）を用いたピペロニルブトキシドの単回腹腔内投与（52～450 mg/kg 体重）の結果、CYP1A1、1A2、1B1 等の遺伝子、タンパク質、酵素活性が増加した。AhR knock-out マウスにおいても同様の結果であったことから、ピペロニルブトキシドによる CYP 誘導は、AhR を介さない経路も関与していると考えられた。（参照 3、20）

④ 遺伝子、タンパク質の発現等に関する試験（マウス、ラット）

マウス（CD-1、ICR、C3H/HeNcr1 (wild-type, CAR knock-out)、雄）やラット（F344、GPT Delta、Sherman、雄）を用いたピペロニルブトキシドの1～27週間混餌投与（15～1,800 mg/kg 体重/日相当）が実施された。一部の試験では、肝臓を部分切除し細胞増殖を促進したラットやジエチルニトロソアミンを投与し発がんをイニシエーションしたラットが使用された。その結果、肝臓重量増加や小葉中心性肝細胞肥大等とともに、肝ミクロソームにおけるROS、酸化ストレスマーカーである8-OHdG（8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン）、ROS生成に関わるCYP（1A、2B、3A等）の遺伝子やタンパク質の発現、ROSに対する保護に関与するMrp3、Nqo1、Nrf2等の遺伝子の発現、DNA修復に関連するXrcc5遺伝子の発現等の増加がみられたことから、酸化ストレス（酸化的DNA障害含む）の亢進が示唆された。また、細胞増殖を促進するc-Myc遺伝子の発現、細胞周期を進行させるCyclin D1遺伝子の発現、細胞周期のDNA合成期に発現する増殖性細胞核抗原（PCNA）陽性細胞、前がん病変マーカーであるGST-P（胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ）陽性細胞等増加がみられたことから、細胞増殖の亢進が示唆された。さらに、ギャップ結合を形成するconnexin 32陽性スポット数及びエリアの減少もみられた。（参照3、20）

<肝毒性及び肝臓癌に関するメカニズム検討試験のまとめ>

各種メカニズム検討試験の結果、マウス及びラットにおけるピペロニルブトキシドの発がん機序はAhR、CAR、PXR（Pregnane X Receptor）等の核内受容体活性化によるCYP誘導を介したROSの生成、細胞増殖促進、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの阻害等であり、ピペロニルブトキシドはプロモーターとして作用し、ピペロニルブトキシドの発がん性には閾値があると考えられた。

（2）免疫毒性試験

ピペロニルブトキシドの免疫毒性に係る試験の概要を表74にまとめた。（参照3）

表 74 免疫毒性に係る試験の概要

	試験	結果
1	マウス 100 mg/kg 体重/ 日 5日間経口投与	ピペロニルブトキシド及びメトキシクロル同時投与群において、対照群やピペロニルブトキシド単独投与群と比較してIgM産生量、T細胞数及びB細胞数が減少した。
2	マウス 0、3、30又は300 mg/kg 体重/日 5日間強制経口投	IgM応答、IgM産生細胞応答は減少傾向を示したが、対照群との有意差はみられなかった。300 mg/kg 体重/日投与群において脾臓のB細胞活性化が減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群においてIgMポジティブB

	与	細胞及び胚中心 B 細胞の数及び割合は減少した。
3	<i>in vitro</i> (マウス脾臓細胞)	ピペロニルブトキシドは細胞毒性を誘導し、B 細胞の方が T 細胞より感受性が高かった。ピペロニルブトキシド単独より、リンデン、マラチオンと同時処理の方がアポトーシスを誘導した。
4	<i>in vitro</i> (ヒトリンパ球及び好塩基球)	ピペロニルブトキシドはリンパ球増殖を阻害し、ヒト好塩基球からのヒスタミン放出を誘導した。
5	<i>in vitro</i> (ラット脳シナプトソーム及び白血球細胞膜)	ピペロニルブトキシド (50 μM) はラット脳シナプトソーム及び腹腔内白血球の細胞膜の ATPase 活性を 10~15% 阻害した。ピレスロイド (ペルメトリン、エスビオール及びシフルトリン) と同時投与した場合、ピレスロイド単独よりも強く阻害した。 ピレスロイドの哺乳類毒性は、神経組織の細胞膜機能の阻害に起因すると考えられ、免疫器官においても同様と考えられる。

EPA は、ピペロニルブトキシドについて免疫毒性学的な影響を示す知見はなく、免疫毒性試験においてその他の各種毒性試験より低い POD 又はより感受性の高いエンドポイントが認められるとは考えられないことから、免疫毒性試験は評価に使用しないとしました。

(3) 雌生殖器毒性試験 (ラット)

ラット (Crj;Donryu、6 週齢、雌 10 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 28 日間混餌投与 (0、5,000、10,000 又は 20,000ppm ; 0、468.8、1,104.0 又は 2394.8 mg/kg 体重/日相当) による生殖器毒性試験の結果、主に 10,000ppm 以上の投与群で体重増加抑制、発情周期異常、発情休止期の子宮重量減少、肝臓重量増加、子宮萎縮、卵巣の閉鎖濾胞増加及び間質細胞空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、発情休止期の血中エストラジオール濃度低値、発情休止期の血中 LH (黄体形成ホルモン) 濃度高値、発情前期の血中インヒビン濃度低値がみられた。

卵巣摘出ラット (Crj;Donryu、15 週齢、雌 5 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 2 週間混餌投与 (0、5,000、10,000 又は 20,000ppm ; 0、283.9、543.8 又は 1,342.1 mg/kg 体重/日相当) 及びエストラジオールの 2 週間皮下投与 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、溶媒: ジメチルスルホキシド) による抗子宮肥大試験の結果、体重減少、子宮絶対重量減少、子宮上皮細胞厚減少がみられた。

ヒトエストロゲン受容体を用いたレポーター遺伝子アッセイの結果、ピペロニルブトキシドの IC_{50} ($2.24 \times 10^{-5}\text{M}$) は、4-ヒドロキシタモキシフェン⁶⁶ の IC_{50} ($3.11 \times 10^{-10}\text{M}$) より高かった。

以上の結果から、ピペロニルブトキシドは弱い抗エストロゲン作用を持つ

⁶⁶ エストロゲン受容体アンタゴニストとして知られるタモキシフェンの活性代謝物

と考えられた。(参照 3、61)

(4) 発生毒性に関するメカニズム検討試験

ピペロニルブトキシドは、胚発生に重要な役割を持つヘッジホッグシグナル伝達経路やマウス小脳顆粒前駆細胞増殖を阻害すると考えられた。(参照 3)

1 1. ヒトにおける知見

(1) 疫学研究

アフリカ系アメリカ人及びドミニカ人の非喫煙(分娩時の血漿コチニンレベル <15 ng/mL)の母親(230人)及び新生児を対象に、妊娠後期の周辺空气中ピペロニルブトキシド濃度と生後36か月における認知能力及び運動機能の発達との関連がコホート研究により検討された。

性別、在胎週数、民族性、母親の学歴、母親の知能、住環境の質及び環境由来のタバコの煙への出生前のばく露について調整が行われたところ、妊娠後期の空气中ピペロニルブトキシド濃度が高かった母親の子供(>4.34 ng/m³)は、低かった母親の子供より精神発達指数(ベイリー乳幼児発達検査、第2版で評価)が3.9ポイント(95%信頼区間: -0.25 ~ -7.49)低かった。精神運動発達指数との間には関連はみられなかった。

本研究には、サンプルサイズが小さいこと、他の農薬や神経発達毒性物質など制御されていないばく露の影響、さらに、生体試料を用いた測定ができなかったことなど限界があると考えられた。(参照 3、20、62)

(2) その他の情報(ばく露による影響)

ヒト(男性9人)にピペロニルブトキシドを経口投与(50 mg、平均0.71 mg/kg 体重相当)した結果、摂取による臨床症状はみられず、アンチピリン代謝への影響はみられなかった。(参照 19、23)

それぞれの母親が姉妹であり出生日の差が2週間以内である男児2人に大動脈縮窄がみられた。母親は妊娠8週にピペロニルブトキシドを含む昆虫忌避剤及び殺虫剤にばく露されていたことが報告された。(参照 19)

(3) その他の情報(薬物動態)

ヒト(4人)にピペロニルブトキシド4%水溶液100 µLを塗布し(160 µg/cm²)、8時間後に洗浄した結果、2.2%が吸収されていた。(参照 8)

ヒトにおいて2種類のピペロニルブトキシド製剤を前腕に単回塗布(0.125~0.16 mg/cm²、8時間)し、塗布120時間後まで血液、尿及び糞便中のピペロニルブトキシド濃度を測定した結果、平均皮膚吸収率はイソプロピル製剤で2.24%、水性製剤で0.52%であった。(参照 63)

ヒト(男性6人)に¹⁴Cで標識した0.3%ピレスリン及び3%ピペロニルブトキシド溶液を前腕腹側9 cm²に塗布(ピペロニルブトキシド75.82 µg/cm²)

し、30 分後に洗浄し、7 日後までの尿中の放射能濃度から吸収率を算出した結果、ピペロニルブトキシドでは塗布量の $2.1 \pm 0.6\%$ が吸収された。塗布 1 時間後の血中から放射能は検出されなかった。（参照 19、64）

<ヒトにおける知見のまとめ>

ヒトにおける知見について、ピペロニルブトキシドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、動物用医薬品及び農薬ピペロニルブトキシドの食品健康影響評価を実施した。

植物代謝試験の結果、主な代謝物として M5 抱合体①及び②、M10、M20、M21 並びに M22 が認められた。

¹⁴C で標識したピペロニルブトキシドによる山羊及び鶏の経口又は経皮投与による薬物動態試験の結果、最終投与 22 時間後までに経口投与では 89%TAR 以上、経皮投与では 53%TAR 以上が排泄された。組織中濃度は筋肉で低く、脂肪又は肝臓で高かった。筋肉、脂肪及び卵では未変化体、肝臓、腎臓及び乳では M7 が主要な残留物であった。

ピペロニルブトキシドを分析対象化合物とした牛及び鶏の経口投与による残留試験の結果、脂肪で最も高濃度検出され、乳からは期間を通し同程度、卵からは投与開始 7 日後以降同程度検出された。豚の経口投与による残留試験の結果、いずれの試料においても LOD 未満であった。また、牛、豚及び鶏を用いたピペロニルブトキシド懸濁液の単回噴霧投与による残留試験の結果、投与 24 時間後以降、筋肉、肝臓、腎臓及び小腸ではほとんどの試料で LOQ 未満であった。牛及び鶏の脂肪並びに鶏の皮膚では投与翌日から最大で 0.04 mg/kg (牛の脂肪)、0.07 mg/kg (鶏の脂肪) 又は 0.21 mg/kg (鶏の皮膚) 検出され、5 日後でも検出された。豚の脂肪及び皮膚では投与翌日から最大で 0.03 mg/kg (脂肪) 又は 0.31 mg/kg (皮膚) 検出され、脂肪は 3 日後、皮膚は 7 又は 10 日後に LOQ 未満となった。乳では投与 12 時間後で一部の試料から最大で 0.008 mg/kg 検出されたが、24 時間以降は全試料で LOQ 未満であった。卵黄では投与 3 日後から最大で 0.013 mg/kg 検出され、20 日後に LOQ 未満となった。卵白では投与翌日以降、全試料で LOQ 未満であった。

¹⁴C で標識したピペロニルブトキシドによるマウス、ラット及びイヌの動物体内動態試験の結果、血漿中放射能濃度は、投与 3~12 時間後にピークを示し、24 時間以内にピーク値の半分程度に減少した。投与 48 時間後までに大部分が呼気又は糞尿中に排泄された。組織、カーカス中の放射能濃度は低く、組織への分布は少なかった。ラットでは肝臓及び消化管に比較的多く分布した。糞中では未変化体及び MG が 10%TAR を超えて検出された。尿中では 10%TAR を超える化合物は検出されなかった。ラットにおいても排泄物中に M7 が確認され、人が食する可能性のある代謝物が各種毒性試験においてラット体内でも生成することが示された。

各種毒性試験結果から、ピペロニルブトキシド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死）、腎臓（重量増加、尿細管変性）、血液生化学パラメーター（PL、GGT、Chol、TP、ALP 等増加及び TG 等減少）にみられた。

マウス及びラットを用いた神経毒性試験において、前肢握力減少、歩行及び微細運動減少、異常姿勢、異常歩行、異常歩行の重篤度増加並びに排糞量及び運動量増加がみられた。マウスを用いた発達神経毒性試験において、児動物で遊泳行動、探索行動、自発運動等への影響がみられた。

マウス、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、マウスでは

母動物に毒性影響がみられない用量で、ラットでは母動物で毒性影響がみられた用量で児動物の体重低値がみられた。ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性がみられたが、胎児に対する NOAEL は 630 mg/kg 体重/日であった。ウサギでは児動物への影響はみられなかった。マウス及びラットにおいて繁殖能に対する影響はみられなかった。

生体にとって問題となる遺伝毒性はみられなかった。

ヒトにおける知見について、ピペロニルブトキシドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

マウス及びラットを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌がみられたが、ピペロニルブトキシドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されたことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

農産物中のばく露評価対象物質は、JMPR ではピペロニルブトキシド（親化合物のみ）と判断された。EPA では植物代謝試験（レタス）で複数の代謝物がピペロニルブトキシドと同程度認められたことから、ピペロニルブトキシド及び代謝物と判断された。畜産物中のばく露評価対象物質は、JMPR 及び EPA ではピペロニルブトキシド（親化合物のみ）と判断された。農産物について、植物代謝試験において認められた代謝物はいずれも 10%TRR 未満であったことから、JMPR の評価を妥当と判断し、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をピペロニルブトキシド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等を表 75 に示した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 15.5 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び農薬第三専門調査会は、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.16 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ピペロニルブトキシ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等のうち最小値は、EPA では、ラットを用いた急性神経毒性試験の 500 mg/kg 体重と判断された。HC では、マウスを用いた 20 日間亜急性毒性試験の 151 mg/kg 体重/日と判断された。いずれも追加の安全係数は設定されなかった。JMPR では、ARfD の設定は必要ないと判断された。EMEA では、ARfD について評価されなかった。EPA 及び HC では ARfD が設定されているが、EPA が設定根拠としているラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 500 mg/kg 体重はカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であること、HC が設定根拠としているマウスを用いた 20 日間亜急性毒性試験で認められた体重増加抑制は投与初期に摂餌量減少も認められており、摂餌忌避の可能性が考えられることから、JMPR における判断を妥当とした。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、ARfD を設定する必要がないと判断した。

ADI	0.16 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	15.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<JMPR (1995、2001年)>

ADI	0~0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<EMEA (1999年)>

ADI	0.2 mg /kg 体重/日
(設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA (2017年)>

cRfD	0.16 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	15.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	5 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	500 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<FAO (2011 年) >

※JMPR の評価結果が引用されている。

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<HC (2020 年) >

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD	1.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	20 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	151 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<APVMA (2020、2021 年) >

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

(参照 2、3、8、19、20、21、23、27、65、69)

表 75 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					HC	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		
マウス	2週間 亜急性 毒性試験	623、1,490						(参考資料)	(参考資料)
	20日 間亜急 性毒性 試験	雄：0、 151、459、 1,441 雌：0、 188、518、 1,276	150 ⁶⁸ Chol、GGT及び肝 臓重量増加		150 肝臓への 影響			雄：151 雌：188 Chol高値、肝臓相対重 量増加(雌雄) 体重及び摂餌量減少 (投与初日から数 日)、GGT、TP増加 (雄) TG、PL、肝臓絶対重 量増加(雌)	雄：151 雌：188 肝臓絶対重量増加、A/G 比低下、Glb増加(雌 雄) Chol、TP、GGT増加 (雄) TG増加(雌)
	7週間 亜急性 毒性試験	143～1,286		設定せず 体重減少、摂餌 量減少、肝臓へ の影響					(参考資料)
	90日 間亜急 性毒性 試験	雄：10.3、 309、1,127 雌：30.8、 318、1,054						(参考資料)	(参考資料)

⁶⁷ 各試験の内容はPACC、ADIはAPVMAを参照して記載

⁶⁸ 飼料中濃度1,000、3,000、9,000ppmを150、450、1,350 mg/kg 体重/日に換算

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		HC
	12 か月間慢性毒性/発がん性併合試験	0、857、1,714	設定せず 肝細胞腺腫及び癌、 血管内皮肉腫 発がん性の証拠あり	設定せず 体重増加抑制、 肝細胞腺腫及び 癌、血管内皮肉 腫、肝細胞過形 成	設定せず (判断の 詳細不明)			設定せず 発がん性の証拠あり	雄：816、雌：876 (LOAEL) 体重増加抑制、肝臓重量 増加、肝細胞過形成 (雌 雄) 肝細胞腺腫及び癌 (雄)
	78 週間慢性毒性試験	0、30、 100、300		設定せず 肝臓重量増加	30 肝臓への 影響				30 肝臓絶対及び相対重量増 加 (雌雄)、肝細胞肥大 (雄)、肝細胞腺腫 (雄)、肝細胞過形成 (雌)
	18 か月間発がん性試験	0、45、133			設定せず (試験の 詳細が不明のため)	発がん性 なし			(参考資料)
	112 週間発がん性試験	0、148、 401		設定せず (判断の詳細不明) 発がん性なし	設定せず (判断の 詳細不明) 発がん性 なし	設定せず 体重減少 発がん性 なし		(参考資料) 発がん性の証拠あり	148 (LOAEL) 体重増加抑制 (雌雄)、 脱毛 (雌) 明らかな発がん性なし
	18 か月間発がん性試験	0、30、 100、300					30 発がん性 なし		(参考資料)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					HC	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		
	79 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、30、100、300	30 肝臓相対重量増加、肝臓肥大、肝細胞腺腫及び癌（雄） 肝細胞腺腫（雌）	/	/	/	/	雄：30 雌：100 肝臓相対重量増加（雄）、肝細胞肥大及び腺腫（雌雄） 発がん性の証拠あり	雄：30 雌：100 肝臓重量増加、肝細胞腺腫
	7 週間亜急性神経毒性試験	0、236、448、880	236 運動量増加	/	設定せず (判断の詳細不明)	/	/	236 (LOAEL) 排糞量及び運動量増加	236 (LOAEL) 総移動距離及び平均移動距離増加
	発達神経毒性試験	0、100、300、900ppm	設定せず (判断の詳細不明)	/	/	/	/	/	親動物：53.95 (300ppm) 摂餌量増加、死亡率高値 児動物：16.37 (100ppm) 生存率低値、平面立ち直り反応遅延
	発達神経毒性試験	0、150、300、600ppm	設定せず (判断の詳細不明)	/	/	/	/	/	親動物：93.56 (600ppm) 毒性影響なし 児動物：23.32 (150ppm) 生存率低値（雌雄）、探索行動への影響（雄）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	
	繁殖試験	0、214、 429、857	児動物：225 ⁶⁹ 体重低値 神経学的行動（親動物）：450 歩行及び立ち上がり行動減少 神経学的行動（児動物）：225 嗅覚性方向反応減少	設定せず （試験の詳細が不明であるため）	設定せず （判断の詳細不明）			親動物：225 ⁶⁹ (LOAEL) 歩行及び立ち上がり減少 児動物：225 (LOAEL) 胎児体重及び同腹児重量低値、嗅覚性方向反応、歩行及び立ち上がり減少	親動物：429 歩行減少（雄） 児動物：214 体重低値、嗅覚性方向反応減少、歩行減少 繁殖能に対する影響なし
	繁殖試験	0、100、 300、 900ppm	親動物：153 (900ppm) 毒性影響なし 児動物：163 (300ppm) 平面立ち直り反応遅延、嗅覚性方向反応減少、探索行動の総移動距離増加、平均移動距離及び速度増加					親動物：176 (900ppm) 毒性影響なし 児動物：21 (100ppm) 平面立ち直り反応遅延、嗅覚性方向反応減少及び総移動距離増加	親動物：155.6（雄） 175.5（雌） (900ppm) 毒性影響なし 児動物：15.6 (100ppm, 雄) 平面立ち直り反応遅延、嗅覚性方向反応減少、総移動距離増加（雄） 165.8 (900ppm, 雌) 毒性影響なし 繁殖能に対する影響なし

⁶⁹ 飼料中濃度 1,500、3,000、6,000ppm を 225、450、900 mg/kg 体重/日に換算

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					HC	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
	繁殖試験	0、200、 600、 1,800ppm	親動物：319 (600ppm) 断崖回避遅延 (雄)、平面立ち直り 反応遅延 (雌)、 自発運動増加 (雌)					親動物：34 (200ppm) 体重減少	児動物：30.7 (雄) 41.8 (雌) (200ppm) 体重低値 繁殖能に対する影響なし
	2世代繁殖試験	0、1,000、 2,000、 4,000、 8,000ppm	親動物：設定せず (判断の詳細不明) 児動物：319 (2,000ppm) 同腹児数及び同腹児 重量減少 (F ₂ 世 代) 受乳期体重低値 (F ₁ 及び F ₂ 世代) 神経学的行動：171 (1,000ppm) 嗅覚性方向反応減少 (F ₂ 世代)	親動物：設定なし 詳細不明 児動物：設定なし 体重低値	設定せず 児動物体 重への影 響			親動物：設定なし (観 察項目が限られていた ため) 児動物：205 (LOAEL) (1,000ppm) 同腹児重量及びサイズ 減少、体重減少、平面 立ち直り反応減少	親動物：雄：339 雌：387 (2,000ppm) 摂餌量減少 児動物：雄：169 (LOAEL) 雌：210 (LOAEL) (1,000ppm) 体重低値及び神経行動学 的異常 繁殖能：雄：339 雌：387 (2,000ppm) 同腹児数減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		HC
	発生毒性試験	0、1,065、 1,385、 1,800 妊娠 9 日	母動物：1,800 毒性影響なし 発生：1,065 胎児（早期及び後期）死亡数及び死亡率増加	設定せず 胎児体重変化	設定せず （1,065 より高い用量で胚/胎児毒性あり）			母動物：1,065 吸収数増加、体重増加抑制 発生：1,065 吸収数増加、手指異常	(参考資料)
ラット	3 週間 亜急性 毒性試験	3.8、7.6、 15、30			設定せず （試験の詳細が不明のため）				(参考資料)
	4 週間 亜急性 毒性試験	0、62.5、 125、250、 500、 1,000、 2,000			125 肝臓への影響			(参考資料)	雄：500 体重増加抑制、肝臓絶対及び相対重量増加、肝細胞壊死及び細胞質封入体増加、副腎、腎臓及び脳相対重量増加 雌：250 体重増加抑制
	9 週間 亜急性 毒性試験	経口				50 未満 酵素異常			(参考資料)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	
	12 週間亜急性毒性試験	0、600、 1,200、 2,400	600 (LOAEL) 肝臓相対重量及び GGT 増加	/	設定せず (判断の 詳細不明)	/	/	600 (LOAEL) 肝臓絶対及び相対重量増 加、血液生化学パラメー ターの変化及び腎臓の病 理組織学的変化
	13 週間亜急性毒性試験	3.13~1,500	/	設定せず 体重減少、摂餌 量減少並びに肝 臓及び腎臓への 影響	/	/	(参考資料)	
	13 週間亜急性毒性試験	0、600、 1,200、 2,400	600 (LOAEL) 肝臓相対重量及び GGT 増加	/	設定せず 肝臓及び 腎臓への 影響	/	300 ⁷⁰ (LOAEL) 鼻出血、腹部膨満、肝 臓重量増加、腎臓相対 重量増加、GGT 増加 (雌雄) TG 低下 (雄) 体重減少、TP 増加 (雌)	600 (LOAEL) 腎臓相対重量増加 (雌 雄) TG 低下 (雄) TP 増加 (雌)
	13 週間亜急性毒性試験	0、250、 500、 1,000、 2,000、 3,000	/	/	設定せず 肝臓への 影響	/	(参考資料)	250 (雄、LOAEL) 体重増加抑制 500 (雌) 腎臓相対重量増加

⁷⁰ 飼料中濃度 6,000、12,000、24,000ppm を 300、600、1,200 mg/kg 体重/日と換算。

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会 (参考資料)	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		HC
	17 週 間亜急性毒性 試験	250	/	/	設定せず 僅かな脂肪変性を 伴う門脈 周囲細胞 肥大	設定せず 肝臓腫 大、僅か な脂肪変 性と管状 色素沈着 を伴う門 脈周囲細 胞肥大	/	/	
	2 年間 慢性毒性/発がん性併 合試験	0、30、 100、500	30 Chol 増加、肝臓へ の影響 発がん性なし	30 肝臓への影響	30 肝臓への 影響 発がん性 なし	/	30 発がん性 なし	30 肝臓への影響 発がん性なし	30 Chol 増加、肝臓相対重 量増加、小葉中心性肝細 胞の過形成及び肥大、褐 色色素を含む好酸性細胞 腫大 (雌雄) 慢性間質性糸球体腎炎 (雌) 発がん性なし
	2 年間 発がん 性試験	0、250、 500	発がん性なし	設定せず 死亡率増加及び 体重減少	設定せず (判断の 詳細不 明) 発がん性 なし	/	/	(参考資料) 発がん性の証拠あり	250 (LOAEL) 回盲部の潰瘍、再生性過 形成、骨化 (雄) 体重増加抑制 (雌雄) 発がん性なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO		HC
	104 週間慢性毒性試験	雄：0、547、1,052、1,877 雌：0、537、1,061、2,002	537 (LOAEL) 体重増加抑制、肝臓重量増加、赤血球異形、盲腸腫大及び出血 発がん性の証拠あり	一般毒性：設定せず 体重減少、肝臓絶対重量増加、本態性血小板血症、血液生化学パラメーターの変化 発がん性：547 (雄)、537 (雌)	設定せず (判断の詳細不明)			(参考資料) 発がん性の証拠あり	雄：547、雌：537 (LOAEL) 腹部膨満、盲腸出血、血液及び血液生化学パラメーターの変化 (雌雄) 肝臓結節、本態性血小板血症 (雄) 肝臓絶対及び相対重量増加 (雌)
	107 週間発がん性試験	0、250、500	設定せず		設定せず (著者が不明確と判断したため)	設定せず 体重低値 発がん性なし		(参考資料)	250 (LOAEL) 体重増加抑制 (雌雄) 生存率低下 (雌) 発がん性については判断できず
	2 年間慢性毒性試験	0、5、50、500、1,250			設定せず (判断の詳細不明)	50 成長抑制及び肝臓への影響			(参考資料)
	2 年間慢性毒性試験	経口				5 体重増加抑制			(参考資料)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会 (参考資料)
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	
	2年間 発がん 性試験	経口				設定せず リンパ網 状腫の発 生頻度増 加、死亡 率増加及 び体重減 少		
	2年間 発がん 性試験	経口				発がん 性：250 より高い		(参考資料)
	2世代 繁殖試験	0、5、50、 500、1,250			設定せず (試験の 詳細が不 明のため)	50 繁殖効率 低下		(参考資料)
	2世代 繁殖試験	雄：0、 20、68、 350 雌：0、 29、94、 480		親動物：68 体重減少 児動物：68	親動物及 び児動 物：68 体重低値			親動物：68 (雄)、94 (雌) 体重及び摂餌量減少 児動物：68 (雄)、94 (雌) 体重低値 繁殖能に対する影響なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	
	2世代 繁殖試験	雄：0、 27、89、 469 雌：0、 30、102、 528	母動物：89 体重増加抑制 繁殖能：469 毒性影響なし 児動物：89 体重増加抑制	/	/	/	母動物及 び児動物： 89 (雄) 102 (雌)	母動物：89 体重及び摂餌量減少 繁殖：469 毒性影響なし 児動物：102 体重増加抑制	母動物及び児動物：89 (雄) 102 (雌) 体重増加抑制 繁殖能に対する影響なし
	発生毒性試験	0、200、 500、1,000 妊娠 6~15 日	母動物：200 体重増加抑制、摂餌 量減少 発生：500	母動物：200 体重及び摂餌量 減少、肝臓重量 増加 児動物：1,000 毒性影響なし	母動物： 200 体重増加 抑制、摂 餌量減 少、肝臓 重量増加 発生： 1,000 毒性影響 なし	/	母動物： 200 児動物： 1,000 毒性影響 なし	母動物：200 体重増加抑制、摂餌量 減少、泌尿器赤色分泌 物、鼻周囲痂皮形成 発生：200 頸椎体未骨化	母動物：200 体重増加抑制、摂餌量減 少、泌尿器赤色分泌物、 鼻周囲痂皮形成 発生：200 頸椎体未骨化 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、100、 300、 1,000、 3,000 妊娠 6~15 日	/	/	設定せず (判断の 詳細不明)	/	/	/	(参考資料)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	
	発生毒性試験	0、300、 1,000 妊娠 6~15 日	母動物：300 体重増加抑制 発生：1,000 毒性影響なし	母動物：300 (LOAEL) 体重増加抑制 胎児：1,000 毒性影響なし	母動物： 設定せず 体重増加 抑制 胚/胎児： 1,000 毒性影響 なし	設定せず (判断の 詳細不 明)			母動物：300 (LOAEL) 体重増加抑制 胎児：1,000 毒性影響なし 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、62.5、 125、250、 500 妊娠 6~15 日	母動物及び発生： 500 毒性影響なし	母動物及び胎 児：500 毒性影響なし	設定せず 毒性影響 なし 催奇形性 なし	125 詳細不明		母動物及び発生：500 毒性影響なし	母動物及び胎児：500 毒性影響なし 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、630、 1,065、 1,800 妊娠 10~11 日	母動物：630 体重増加抑制 発生：630 四肢奇形					母動物：630 体重増加抑制 児動物：630 体重低値、手指異常増 加	母動物：630 体重増加抑制 胎児：630 体重低値、手指異常増加
ウサギ	3週間 亜急性 毒性試験	0、7.6、 15、30			設定せず (試験の 詳細が不 明である ため)				(参考資料)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	
	発生毒性試験	0、50、 100、200、 300、400 妊娠 7~19 日		設定せず (判断の詳細不明)	設定せず (判断の詳細不明)			(参考資料)	(参考資料)
	発生毒性試験	0、50、 100、200 妊娠 7~19 日	母動物及び児動物： 200 毒性影響なし	母動物：50 排糞量及び体重減少 児動物：200 毒性影響なし	母動物： 50 排糞量減少、体重減少 胎児：200 毒性影響なし		母動物： 50 児動物： 200 毒性影響なし	母動物：50 排糞量及び体重減少 発生：200 毒性影響なし	母動物：50 排糞量及び体重減少 胎児：200 毒性影響なし 催奇形性なし
イヌ	8週間 亜急性 毒性試験	雄：0、 14.7、32、 63、90 雌：0、 14.8、37、 61、85		設定せず 体重増加抑制、 摂餌量減少、肝 臓への影響	設定せず 肝臓への 影響		14.8	(参考資料)	(参考資料)

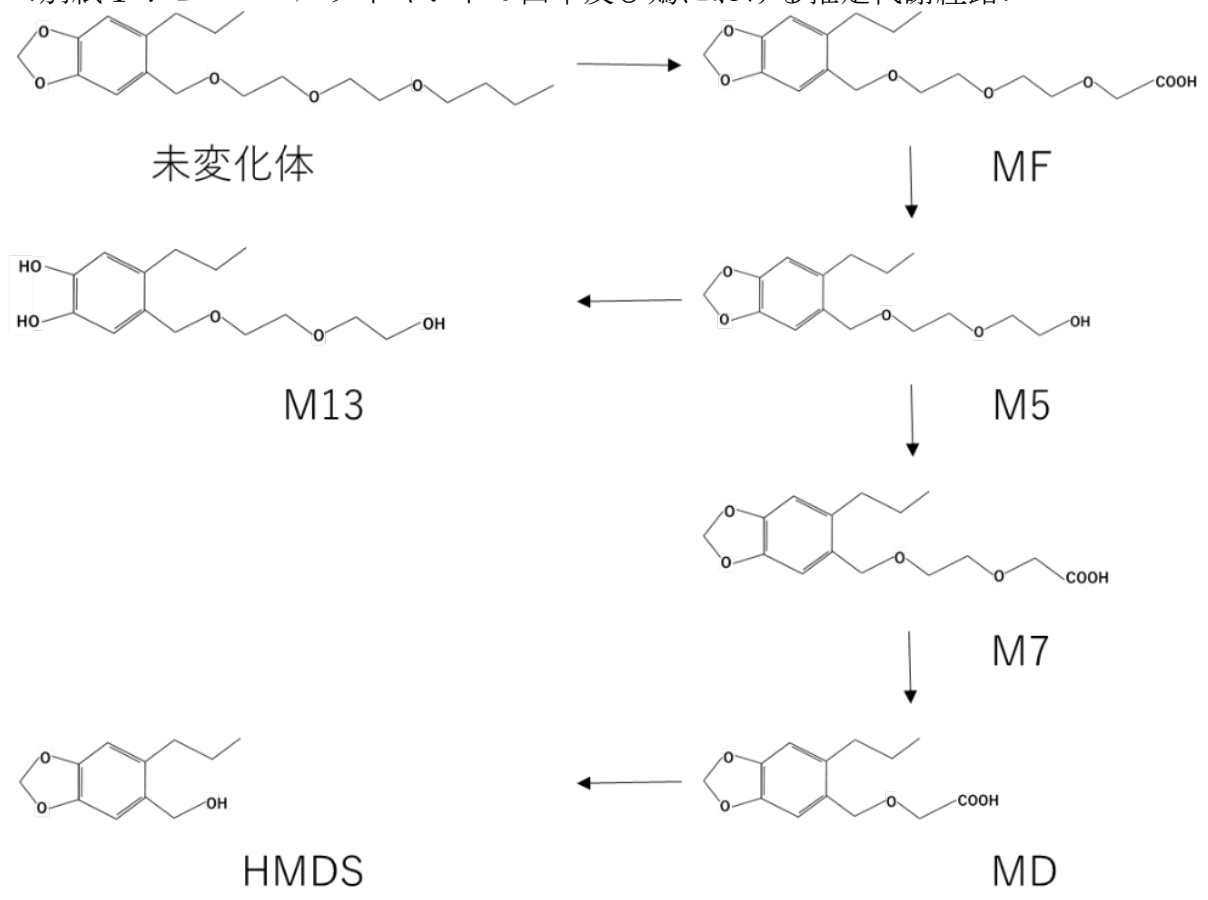
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会 及び農薬第三専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁶⁷	FAO	HC	
	1年間慢性毒性試験	雄：0、3、16、53 雌：0、3、16、71	15.5 ⁷¹ 体重増加抑制、ALP増加及び肝臓への影響	16 体重増加抑制、摂餌量減少、ALP活性上昇、臓器重量増加、肝細胞肥大	16 肝臓への影響、臨床化学的変化及び体重増加抑制	16 体重増加抑制、肝肥大、血漿ALP活性上昇 (APVMA)	16	雄：2.9 雌：2.7 ⁷² 体重及び摂餌量減少 肝臓重量増加	15.5 (雄)、16.3 (雌) 体重増加抑制、ALP活性上昇、肝臓絶対及び相対重量増加、胆のう絶対及び相対重量増加、びまん性肝細胞肥大 (雌雄) 摂餌量減少 (雄) 体重減少 (雌)
	1年間慢性毒性試験	0、3.2、32、106、320			設定せず (判断の詳細不明)	3 体重減少、肝臓への影響			(参考資料)
サル	4週間亜急性毒性試験	32、106			設定せず (判断の詳細不明)	約100 肝臓の病理学的変化			(参考資料)
ADI (cRfD)			NOAEL : 15.5 UF : 100 cRfD : 0.155	NOAEL : 16 SF : 100 ADI : 0.2	NOAEL : 16 SF : 100 ADI : 0~0.2	NOAEL : 16 SF : 100 ADI : 0.2	NOAEL : 16 SF : 100 ADI : 0~0.2	NOAEL : 2.9 SF : 100 ADI : 0.03	NOAEL : 15.5 SF : 100 ADI : 0.16
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

1

⁷¹ 飼料中濃度 100、600、2,000ppm を 2.9、15.5、52.8 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 2.8、16.3、71.0 mg/kg 体重/日 (雌) と換算。

⁷² 飼料中濃度 100、600、2,000ppm を 2.9、15.5、52.8 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 2.7、16.3、71.0 mg/kg 体重/日 (雌) と換算。

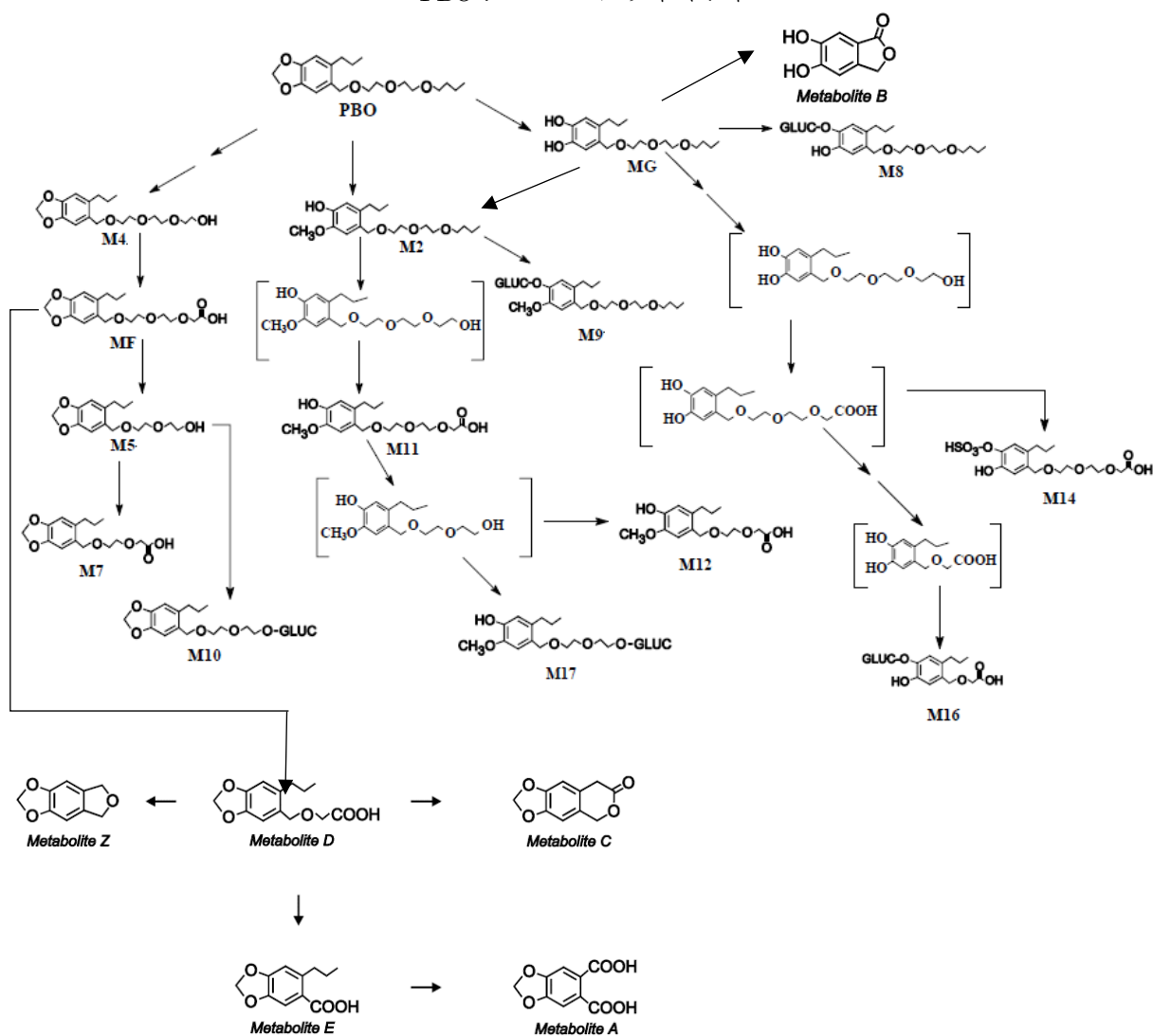
<別紙1：ピペロニルブトキシドの山羊及び鶏における推定代謝経路>



(JMPR 評価書 (参照 2) の Figure 5 (p619) を一部改変)

<別紙2：ピペロニルブトキシドのラットにおける推定代謝経路>

PBO：ピペロニルブトキシド



(参照7の考察を基に、JMPR評価書(参照2)のFigure 2 (p612)及び3 (p614)を一部改変)

<別紙3：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
MA	1,3-benzodioxole-5,6-dicarboxylic acid
MB	5,6-dihydroxyphthalide (4,5-dihydroxy-2-hydroxymethylbenzoic acid)
MC	lactone of (6-hydroxymethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)acetic acid
MD	(6-propyl-1,3-benzodioxole-5-yl)methoxyacetic acid
ME	6-propyl-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid or 4,5-methylenedioxy-2-propylbenzoic acid
MF	(2-{2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}ethoxy)acetic acid
MG	4-{[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy]methyl}-5-propyl-1,2-benzenediol
MZ	2-oxa-5,6-methylenedioxyindane
M2	4-{[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy]methyl}-2-methoxy-5-propylphenol
M4	2-(2-{2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}ethoxy)ethanol
M5	2-{2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}ethanol
M7	2-{2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}acetic acid
M8	4-{[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy]methyl}-5-propyl-1,2-benzenediol glucuronide
M9	4-{[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy]methyl}-2-methoxy-5-propylphenol glucuronide
M10	2-{2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}ethanol glucuronide
M11	2-[2-(4-hydroxy-5-methoxy-2-propylbenzyloxy)ethoxy]ethoxyacetic acid
M12	2-(4-hydroxy-5-methoxy-2-propylbenzyloxy)ethoxyacetic acid
M13	4-{2-[2-(hydroxyethoxy)ethoxy]methyl}-5-propyl-1,2-benzenediol
M14	2-[2-(5-hydroxy-2-propyl-4-sulfooxybenzyloxy)ethoxy]ethoxyacetic acid
M16	4,5-dihydroxy-2-propylbenzyloxyacetic acid phenolic glucuronide
M17	2-[2(4-hydroxy-5-methoxy-2-propylbenzyloxy)ethoxy]ethanol glucuronide
HMDS	hydroxymethyldihydrosafrole
M20	Glucose conjugate of HMDS
M21	Glucose conjugate of 2-[(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethanol
M22	Glucose conjugate of 4-{2-[z-(6-propyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ethoxy}ethoxy}butan-1-ol
M23	4,5-methylenedioxy-2-propylbenzaldehyde
M24	bis(3,4-methylenedioxy-6-propylbenzyl) ether
M25	2'-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy(hydroxy)methyl]4',5'-methylenedioxypropiophenone
M26	2'-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxymethyl]4',5'-methylenedioxypropiophenone
M27	2-ethylcarbonyl-4,5-methylenedioxybenzaldehyde

(参照 2)

<別紙4：検査値等略称>

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
A/G 比	albumin / globulin ratio：アルブミン/グロブリン比
AhR	aryl hydrocarbon receptor：芳香族炭化水素受容体
Alb	albumin：アルブミン
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority：オーストラリア農薬・動物用医薬品局
ARfD	Acute Reference Dose：急性参照用量
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
BrdU	Bromodeoxyuridine：ブロモデオキシウリジン
CAR	constitutive androstane receptor：構成的アンドロスタン受容体
ChE	cholinesterase：コリンエステラーゼ
CHO 細胞	Chinese Hamster Ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol	cholesterol：コレステロール
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
FAO	Food and Agriculture Organization：国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FOB	functional observational battery：機能観察総合評価
GC-FID	gas chromatography - flame ionization detector：水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフィー
GC-MS	gas chromatography - mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー/質量分析
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Glb	globulin：グロブリン
Glu	glucose：グルコース（血糖）
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
HC	Health Canada：カナダ保健省
HPLC-FL	high performance liquid chromatography - fluorescence detector：蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues：FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析

LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
LOD	limit of detection : 検出限界
LOQ	limit of quantitation : 定量限界
LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
NaPB	phenobarbital sodium : フェノバルビタールナトリウム
NMR	nuclear magnetic resonance : 核磁気共鳴
NOAEL	No observed adverse effect level : 無毒性量
PACC	Pesticides and Agricultural Chemicals Committee : 農薬・農業化学品委員会 (オーストラリア)
PL	phospholipid : リン脂質
PLT	platelet : 血小板
PND	postnatal day : 出生後日数
PT	prothrombin time : プロトロンビン時間
RBC	red blood cell : 赤血球数
ROS	reactive oxygen species : 活性酸素種
SCE	sister chromatid exchange : 姉妹染色分体交換
SHE	syrian hamster embryo : シリアンハムスター胚
TAR	total applied radioactivity : 総投与放射能
TG	triglyceride : トリグリセリド
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
TP	total protein : 総タンパク質
TRR	total radioactive residues : 総残留放射能
UA	uric acid : 尿酸
WBC	white blood cell : 白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. JMPR 2001 Piperonyl buroside(062)
3. EPA Piperonyl Butoxide (PBO). Draft Human Health Risk Assessment Registration Review and for Proposed New Used on Edible Fungi Crop Group 21 (2017)
4. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料イ-1（非公表）
5. 食品健康影響評価について（令和 4 年 12 月 14 日付け厚生労働省発生食第 6 号）
6. F.X. Kamienski, J.E. Casida, Importance of demethylenation in the metabolism in vivo and in vitro of methylenedioxyphenyl synergists and related compounds in mammals, 1970, Biochemical Pharmacology, 19; 91-112
7. J. Byard, D. Needham, Metabolism and excretion of piperonyl butoxide in the rat, 2006, Xenobiotica, 36(12); 1259-1272
8. EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products PIPERONYL BUTOXIDE Summary Report, EMEA/MRL/537/98-FINAL(1999)
9. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-5（非公表）
10. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-6（非公表）
11. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-1（非公表）
12. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-10（非公表）
13. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-11（非公表）
14. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-20（非公表）
15. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-21（非公表）
16. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-15（非公表）
17. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-16（非公表）
18. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット・トリプルアクセル」添付資料リ-3（非公表）
19. JMPR 903. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II.
20. Health Canada, Piperonyl butoxide and associated end-use products, 17 Sep. 2020
21. JMPR 2002 Piperonyl buroside(062)
22. 木村良平、出口一美、村田敏郎 ピペロニルブトキサイドのラットにおける吸

収、分布、排泄 食衛誌 Vol. 24, No. 3 1983

23. PACC National health and medical research council pesticides and agricultural chemicals (standing) committee seventy first meeting (29-30 May, 1986)
8.2.2 Piperonyl Butoxide-toxicology
24. M. P. Sarles, W. B. Vandegrift, Chronic oral toxicity and related studies on animals with the insecticide and pyrethrum synergist, piperonyl butoxide, 1952, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1(5); 862-883
25. BioAssay of piperonyl butoxide for possible carcinogenicity CAS No. 51-03-6, NCI-CG-TR-120, 1979, National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.120
26. M. P. Sarles, W. E. Dove, D. H. Moore, Acute toxicity and irritation tests on animals with the new insecticide, piperonyl butoxide. 1949, *The animal journal of tropical medicine and hygiene*, 1(29); 151-166
27. FAO specification and Evaluations for Agricultural pesticides PIPERONYL BUTOXIDE (2011)
28. T. Fujitani, T. Tanaka, Y. Hashimoto et al. Subacute toxicity of piperonyl butoxide in ICR mice. 1993, *Toxicology*, 83; 93-100
29. PACC National health and medical research council pesticides and agricultural chemicals (standing) committee sixtinen meeting (4-5 August, 1983)
'2.9 Piperonyl butoxide – Review of literature
30. T. Fujitani, Y. Tada, M. Yoneyama, Hepatotoxicity of piperonyl butoxide in male F344 rats. 1993, *Toxicology*, 84; 171-183
31. T. Fujitani, H. Ando, K. Fujitani et al. Sub-acute toxicity of piperonyl butoxide in F344 rats. 1992, *Toxicology*, 72; 291-298
32. A. Maekawa, H. Onodera, K. Furuta et al. Lack of evidence of carcinogenicity of technical-grade piperonyl butoxide in F344 rats: selective induction of ileocaecal ulcers. 1985, *Fd. Chem. Toxic.*, 23(7); 675-682
33. O. Takahashi, S. Oishi, T. Fujitani et al., Piperonyl butoxide induces hepatocellular carcinoma in male CD-1 mice. 1994, *Arch Toxicol*, 68;467-469
34. O. Takahashi, S. Oishi, T. Fujitani, T. Tanaka, M. Yoneyama, Chronic toxicity studies of piperonyl butoxide in CD-1 mice: induction of hepatocellular carcinoma, *Toxicology*, 1997, 124(2), 95-103
35. W. H. Butler, K. L. Gabriel, T. G. Osimitz and F. J. Preiss Oncogenicity studies of piperonyl butoxide in rats and mice. 1998, *Human & Experimental Toxicology*, 17; 323-330
36. O. Takahashi, S. Oishi, T. Fujitani et al., Chronic toxicity studies of piperonyl butoxide in F344 rats: Induction of hepatocellular carcinoma. 1994, *Fundamental and Applied Toxicology*, 22; 293-303
37. R. H. Cardy, R. A. Renne, J. W. Wamer te al. Carcinogenesis Bioassay of Thechnical-Grade Piperonyl Butoxide in F344 Rats. 1979, *J Natl Cancer Inst*, 62(5); 569-578
38. Health Canada, Piperonyl butoxide and associated end-use products, 2 Mar. 2023
39. T. Tanaka, Behavioural effects of piperonyl butoxide in male mice., 1993, *Toxicology Letters*, 69; 155-161
40. T. Tanaka, A. Inomata, Effects of maternal exposure to piperonyl butoxide

- (PBO) on behavioral development in F1-generation mice, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2015, 104(6), 227-237
41. T. Tanaka, A. Inomata, Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to piperonyl butoxide (PBO) in F1 -generation mice, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2016, 107(4-5), 195-205
 42. T. Tanaka, Effects of piperonyl butoxide on F1 generation mice., 1992, *Toxicology Letters*, 60; 83-90
 43. T. Tanaka, Reproductive and neurobehavioural effects of piperonyl butoxide administered to mice in the diet, *Food Additives & Contaminants*, 2003, 20 (3), 207-214
 44. T. Tanaka, O. Takahashi, S. Oishi, A. Ogata, Effects of piperonyl butoxide on spontaneous behavior in F1-generation mice, *Toxicol Ind Health*, 2009, 25(7), 489-497
 45. T. Tanaka, O. Takahashi, S. Oishi, Reproductive and neurobehavioural effects in three generation toxicity study of piperonyl butoxide administered to mice., *Fr Chem. 1992, Toxic.*, 12; 1015-1019
 46. T. Tanaka, T. Fujitani, O. Takahashi et al., Developmental toxicity evaluation of piperonyl butoxide in CD-1 mice., 1994, *Toxicology Letters*, 71; 123-129
 47. G.L. Kenedy Jr, S.H. Smith, F.K. Kinoshita et al., Teratogenic evaluation of piperonyl butoxide in the rat. 1977, *Fd. Chem. Toxic.*, 15; 337-339
 48. K.S. Khera, C. Whalen, G. Angers et al., Assessment of the teratogenic potential of piperonyl butoxide, biphenyl, and phosalone in the rat. 1979, *Toxicology and Pharmacology*, 47; 353-358
 49. T. Tanaka, T. Fujitani, O. Takahashi, S. Oishi, and M. Yoneyama, Developmental toxicity study of piperonyl butoxide in CD rats, *Toxicology and Industrial Health*, 1995, 11 (2), 175-184
 50. S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck, E. Zeiger, Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals, *Environ Mutagen*, 1983, 5 Suppl 1, 1-142
 51. W.H. Butler, K.L. Gabriel, F.J. Preiss, T.G. Osimitz, Lack of genotoxicity of piperonyl butoxide, *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1996, 371 (3-4), 249-258
 52. T.J. White, D. Goodman, A.T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., R. Lee, N.L. Petrakis, Mutagenic activity of some centrally active aromatic amines in *Salmonella typhimurium*. 1977, *Mutat Res.*, 56; 199-202.
 53. J. A. B., R. J. Price, J. C. Phillips, W. H. Butler, G. Denys Glynne Jones, T. G. Osimitz, Lack of effect of piperonyl butoxide on unscheduled DNA synthesis in precision-cut human liver slices, *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1996, 371 (3-4), 273-282
 54. D. B. McGregor, A. Brown, P. Cattanaach et al., Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. 1988, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12; 85-154
 55. D. E. Amacher, I. Zelljadt, The morphological transformation of Syrian hamster embryo cells by chemicals reportedly nonmutagenic to *Salmonella typhimurium*, *Carcinogenesis*. 1983, 4(3), 291-295
 56. S. M. Galloway, M. J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C.

- Cannon, et al., Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals, *Environ Mol Mutagen*, 1987, 10 Suppl 10, 1-175
57. S. Tayama, Cytogenetic effects of piperonyl butoxide and safrole in CHO-K1 cells, *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1996, 368 (3-4), 249-260
 58. S. S. Epstein, E. Arnold, J. Andrea et al. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. 1972, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23; 288-325
 59. A. I. Vardavas, P. D. Stivaktakis, M. N. Tzatzarakis, P. Fragkiadaki, F. Vasilaki, M. Tzardi, Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits, *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 94, 250-259
 60. J. C. Phillips, R. J. Price, M. E. Cunninghame, T. G. Osimitz, A. Cockburn, K. L. Gabriel, et al, Effect of piperonyl butoxide on cell replication and xenobiotic metabolism in the livers of CD-1 mice and F344 rats, *Fundamental and Applied Toxicology*, 1997, 38(1), 64-74
 61. S. Hayashi, Y. Taketa, K. Inoue, M. Takahashi, S. Matsuo, K. Irie, G. Watanabe, M. Yoshida. Effects of pyperonyl butoxide on the female reproductive tract in rats. 2013, *The Journal of Toxicological Sciences* 38 (6), 891-902
 62. M. K. Horton, A. Rundle, D. E. Camann, D. B. Barr, V. A. Rauh, R. M. Whyatt. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment pediatrics. 2011 Mar; 127(3): e699–e706.
 63. EPA Piperonyl Butoxide HED Revised Risk Assessment for Reregistration Eligibility Document (2005)
 64. R.C. Wester, D.A. Bucks, H.I. Maibach, Human in vivo percutaneous absorption of pyrethrin and piperonyl butoxide., 1994, *Fd Chem. Toxic.*, 12(1); 51-53
 65. APVMA Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crop or Animals: Edition 2/ 2024 current as of 30 June 2024
 66. IPCS Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)
 67. 平成 3 年度飼料安全性確認調査委託事業 I 農薬の乳汁への残留性、社団法人日本科学飼料協会、平成 4 年、未公表
 68. 平成元年度飼料安全性及び有用性確認調査 委託事業実績報告書 キャプタン及びピペロニルブトキサイドの残留試験 A.子豚による残留試験、B.ブロイラーによる残留試験、C.レイヤーによる残留試験、財団法人 畜産生物科学安全研究所、平成 2 年、未公表
 69. APVMA Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals: Edition 2/2024 current as of 30 June 2024