

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

ピペロニルブトキシド

【事務局】

- ・この色の部分は、調査審議後削除します。
- ・今回ご確認いただきたいのは、前回調査会以降の修正（目次で赤字の部分）と、慢性毒性試験以降です。ただし、時間の関係で、特に「9. 経皮投与、吸入ばく露等試験」以降は次回以降の調査審議となる可能性が高いため、「8. 遺伝毒性試験」までを中心にご確認いただければ幸いです（「9. 経皮投与、吸入ばく露等試験」以降へのコメントは、次回以降の調査会前のコメント照会の際にいただければと思います）。
- ・前回までの調査会資料において赤字や青字でお示ししていた部分について、当日合意された部分は反映しています。
- ・前回までに審議済みの部分で前回の調査会以降の修正点は赤字、全体を通してコメント照会後の修正は青字で記載しております。
- ・ピペロニルブトキシドは、動薬と農薬の使用用途があるため、動薬専門調査会と農薬専門調査会においてリレー審議を行う成分です。本成分については、動薬専門調査会が先行して調査審議を行います。リレー審議では、先行する調査会においてまず評価書案を作成し、引き継ぐ調査会が追記をして一つの評価書案を作成します。リレー審議に際して、留意すべき点は以下のとおりです。
 - ・リレー後の調査会において記載内容に疑義が生じたものの、前後の文脈等から判断して、必ずしも変更を余儀なくされるものでなければ、できる限り先議の評価書の記載内容を尊重する。
 - ・やむを得ず記載内容を変更する場合、軽微な変更であれば、先行する調査会の座長預かり、必要に応じて専門委員へメールやプライムドライブ等で確認する。評価結果に影響するような重大な変更があった場合は、必要に応じて合同調査会等で審

第 276 回動物用医薬品専門調査会

議を行う。

更に本成分は海外評価書（及びその根拠文献）を用いた評価になるため、「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（平成 24 年 10 月 26 日農薬専門調査会決定）」（参考資料 1）もご確認ください。

また、動薬専門調査会が先行して調査審議を行うにあたり、前回の調査会において、事務局より提案いたしました以下の作業方針に賛同いただいております。

- ① 本調査会での審議終了後、農薬専門調査会において、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針（令和元年 10 月 1 日食品安全委員会決定）」に基づき ARfD の設定について審議され、ARfD について追記される予定となっており、これについては動薬専門調査会の審議対象ではないため、審議しない。
- ② 「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方（平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定）」（参考資料 2）では、農薬専門調査会での ARfD の設定にあたっては、「単回経口投与で発現する又は発現する可能性のある毒性影響を根拠として設定する」、「単回投与試験において適切なエンドポイントが得られない場合は、反復投与試験において投与初期に認められた毒性影響を ARfD の設定の根拠として用いることを検討する」と定められている。動薬専門調査会では、毒性所見にその発現時期を原則記載しているが、ARfD を設定する観点では審議しないため、農薬専門調査会における ARfD に係る審議の際に、毒性所見の発現時期に関する記載や投与初期にみられた所見についての判断が変更される可能性がある。このような変更については、原則、動薬専門調査会で再審議しない。
- ③ 上記①及び②における追記又は変更や、その他の変更があった場合は、冒頭の、リレー審議に際して留意すべき点に沿って対応する。

令和 6 年（2024 年）12 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〇専門調査会

1	目 次	頁
2		
3	<審議の経緯>.....	5
4	<食品安全委員会委員名簿>.....	5
5	<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>.....	5
6	要 約.....	6
7	I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	7
8	1. 用途.....	7
9	2. 有効成分の一般名.....	7
10	3. 化学名.....	7
11	4. 分子式.....	7
12	5. 分子量.....	7
13	6. 構造式.....	7
14	7. 物理的・化学的性状.....	8
15	8. 使用目的及び使用状況.....	8
16	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
17	1. 家畜等における薬物動態及び残留試験.....	10
18	(1) 家畜等の薬物動態試験.....	10
19	(2) 家畜等代謝試験.....	11
20	(3) 畜産物残留試験.....	14
21	2. 動物体内動態試験.....	23
22	(1) マウス（経口投与）.....	23
23	(2) ラット（経口投与①）.....	24
24	(3) ラット（経口投与②）.....	24
25	(4) ラット（経口投与③）.....	24
26	(5) ラット（経口投与④）.....	24
27	(6) ラット（経口投与⑤）.....	24
28	(7) ラット（経口投与⑥）.....	24
29	(8) ラット（経口投与⑦）.....	26
30	(9) ラット（経口投与⑧）.....	28
31	(10) ラット（経口投与⑨）.....	28
32	(11) ラット（経口投与⑩）.....	28
33	(12) ラット（経口投与⑪）.....	29
34	(13) イヌ（経口投与）.....	29
35	3. 急性毒性試験（経口投与）.....	29
36	4. 亜急性毒性試験.....	31
37	(1) 2週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	31
38	(2) 20日間亜急性毒性試験（マウス）.....	31
39	(3) 7週間亜急性毒性試験（マウス②）＜参考資料＞.....	32
40	(4) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	32

1	(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	32
2	(6) 15 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	33
3	(7) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	33
4	(8) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)	33
5	(9) 9 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	34
6	(10) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)	34
7	(11) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料>.....	36
8	(12) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)	36
9	(13) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③)	37
10	(14) 17 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	39
11	(15) 3 週間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料>.....	39
12	(16) 8 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>.....	39
13	(17) 4 週間亜急性毒性試験 (サル) <参考資料>.....	40
14	5. 慢性毒性試験及び発がん性試験以降未審議.....	41
15	(1) 12 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	41
16	(2) 78 週間慢性毒性試験 (マウス)	44
17	(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) <参考資料>.....	45
18	(4) 112 週間発がん性試験 (マウス)	46
19	(5) 18 か月間慢性毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	47
20	(6) 79 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	48
21	(7) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	49
22	(8) 2 年間発がん性試験 (ラット)	51
23	(9) 107 週間発がん性試験 (ラット)	52
24	(10) 104 週間慢性毒性試験 (ラット)	52
25	(11) 2 年間慢性毒性試験 (ラット①) <参考資料>.....	57
26	(12) 2 年間慢性毒性試験 (ラット②) <参考資料>.....	58
27	(13) 2 年間発がん性試験 (ラット③) <参考資料>.....	58
28	(14) 2 年間発がん性試験 (ラット) <参考資料>.....	58
29	(15) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ①)	59
30	(16) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ②) <参考資料>.....	61
31	(17) 1 年間慢性毒性試験 (山羊) <参考資料>.....	62
32	6. 神経毒性試験.....	63
33	(1) 急性神経毒性試験 (ラット、強制経口投与)	63
34	(2) 7 週間亜急性神経毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	63
35	7. 生殖発生毒性試験.....	64
36	(1) 繁殖試験 (マウス①) <参考資料>.....	64
37	(2) 繁殖試験 (マウス②) <参考資料>.....	66
38	(3) 繁殖試験 (マウス③) <参考資料>.....	68
39	(4) 繁殖試験 (マウス④) <参考資料>.....	69
40	(5) 繁殖試験 (マウス⑤) <参考資料>.....	70

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1	(6) 2世代繁殖試験 (マウス) <参考資料>	71
2	(7) 発生毒性試験 (マウス①) <参考資料>	72
3	(8) 発生毒性試験 (マウス②) <参考資料>	72
4	(9) 2世代繁殖試験 (ラット①) <参考資料>	73
5	(10) 2世代繁殖試験 (ラット②)	73
6	(11) 2世代繁殖試験 (ラット③)	74
7	(12) 発生毒性試験 (ラット①)	75
8	(13) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	76
9	(14) 発生毒性試験 (ラット③)	76
10	(15) 発生毒性試験 (ラット④)	77
11	(16) 発生毒性試験 (ラット⑤) <参考資料>	78
12	(17) 発生毒性試験 (ラット⑥) <参考資料>	78
13	(18) 発生毒性試験 (ウサギ①) <参考資料>	78
14	(19) 発生毒性試験 (ウサギ②)	79
15	(20) 発生毒性試験 (ウサギ③) <参考資料>	80
16	8. 遺伝毒性試験	80
17	9. 経皮投与、吸入ばく露等試験	87
18	(1) 急性毒性試験 (経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露)	87
19	(2) 13 週間吸入毒性試験 (ラット)	88
20	(3) 吸入毒性試験 (ラット)	89
21	(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	89
22	(5) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	89
23	10. その他の試験	90
24	(1) 肝毒性及び肝臓癌に関するメカニズム検討試験	90
25	(2) 免疫毒性試験	92
26	(3) 雌生殖器毒性試験 (ラット)	93
27	(4) 発生毒性に関するメカニズム検討試験	94
28	11. ヒトにおける知見	94
29	III. 食品健康影響評価	96
30	<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>	116
31	<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>	117
32	<別紙 3 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>	118
33	<別紙 4 : 検査値等略称> 審議後整理します。	120
34	<参照> 順番は審議後整理します。	122
35		
36		

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 <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

2

3 <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

4

5 <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*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子
伊吹 裕子
笛吹 達史

大山 和俊
熊本 隆之
桑村 充
齋藤 文代
島田 美樹

平塚 真弘
内木 綾
中西 剛
山本 昌美

* : 2024年6月3日から

6

7

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、家畜代謝（山羊、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（ラット、イヌ等）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、2 世代繁殖（マウス、ラット）、発生毒性（マウス、ラット等）、遺伝毒性等である。

(以下、調査審議後記載)

1 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 共力剤

4
5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ピペロニルブトキシド

7 英名：piperonyl butoxide (ISO 名)

8 (参照 2)

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 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

12 ソール

13 又は

14 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

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

16 又は

17 2-(2-butoxyethoxy)ethyl 6-propylpiperonyl ether

18
19 CAS (No. 51-03-6)

20 (参照 2)

21 4. 分子式

22 $C_{19}H_{30}O_5$

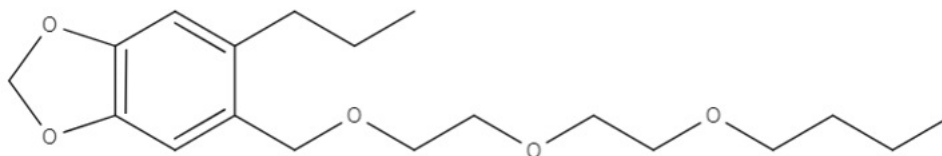
23 (参照 2)

24 5. 分子量

25 338.4

26 (参照 2)

27 6. 構造式



30
31 【事務局】

32 ベンゼン環の表記を修正しました (p9 図 1 も同様です)。

33
34 【石川専門委員】

35 確認しました。

1 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)

2

3 8. 使用目的及び使用状況

4 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
5 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
6 して使用される。

7 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
8 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
9 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
10 要なしとされている。

11 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
12 (ヌーベルショット、トリプルアクセル)」について、農林水産省から医薬品、医療
13 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)
14 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
15 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)

16

17

II. 安全性に係る試験の概要

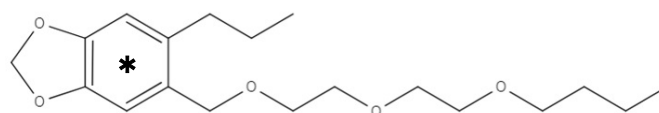
本評価書では、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)、欧州医薬品審査庁 (EMA)、米国環境保護庁 (EPA)、国際連合食糧農業機関 (FAO)、カナダ保健省 (HC) 及び農薬・農業化学品委員会 (PACC) 評価書¹並びに動物用医薬品製造販売承認申請書の添付資料等をもとにピペロニルブトキシドの毒性等に関する主な知見を整理した。

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。

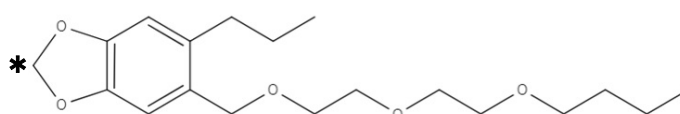
各種動態及び代謝試験で用いられたピペロニルブトキシドの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた (標識位置は図 1 参照)。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からピペロニルブトキシドの濃度 (mg/kg、mg/L) に換算した値として示した。

表 1 標識体の略称及び標識位置

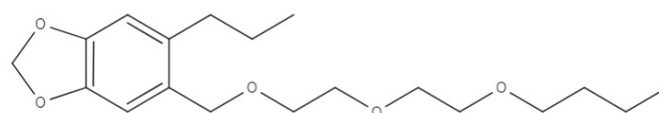
略称	標識位置
[Ring- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	ベンゼン環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識したもの
[Phe- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	メチレンジオキシフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
[Met- ¹⁴ C]ピペロニルブトキシド	α-メチレン基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
¹⁴ C 標識ピペロニルブトキシド	¹⁴ Cで標識したもので標識位置が不明なもの



[Ring-¹⁴C]ピペロニルブトキシド



[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド



[Met-¹⁴C]ピペロニルブトキシド

図 1 各標識体の標識位置 (*: 標識位置) (参照 2、6、51)

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。

(参照 2 Figure 1、参照 6 Figure 3 及び参照 51 Figure 1 を基に作成)

1. 家畜等における薬物動態及び残留試験

(1) 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 2 及び表 3 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、7)。

表 2 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 (大腿部脚)	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 3 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

² 参照 7 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。

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 4 及び表 5 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。排泄物中の放射線量は、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 4 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
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 5 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

(2) 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. (1) 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。

1 結果を表 6 に示した。

2 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、
3 M13 及び M7 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
4 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
5 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
6 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
7 投与群では構造不明の M15 が検出された。筋肉（大腿部脚及び腰部 大山専門委員）

8 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
9 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
10 られた。

11 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
12 2、7）

13
14 表 6 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	M13	M7
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	0.019	0.024
	100ppm 経口投与	0.115	0.040	<0.002	0.136	0.075
	経皮投与	0.007	0.006	0.01	0.018	0.014
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	-	-	-	-

15 -: 不検出 (検出限界は未報告)

16
17 ② 山羊 (経口投与)

18 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
19 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
20 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。

21 結果を表 7 に示した。

22 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
23 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
24 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% TAR、糞に 18% TAR、

1 乳に 5%TAR が排泄された。(参照 7)

2

3 表 7 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

4 -: 参照 7 において記載なし

5

6 ③ 鶏 (経口及び経皮投与)

7 薬物動態試験 [1. (1) ②] で得られた組織及び卵中の代謝物を、別途、泌乳山羊代
8 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
9 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。

10 結果を表 8 に示した。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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)

17 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。

18

19 表 8 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	M13	M7
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	0.015	0.180
	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	10ppm 経口投与	-	0.003	0.002	0.003	0.016

臓	100ppm 経口投与	-	0.050	-	0.057	0.146
	経皮投与	0.013	-	0.002	0.001	0.008
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	-	-	0.123	0.130
	経皮投与	0.060	-	-	-	-
大腿筋	100ppm 経口投与	0.115	-	-	-	0.001

1 -: 不検出 (検出限界は未報告)

2
3 **(3) 畜産物残留試験**

4 **① 牛 (経口投与)**

5 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
6 び 91.0 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0、100、300、900 及び 3000ppm 相当) を 28 か
7 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
8 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、
9 ピペロニルブトキシド濃度を測定した。

10 結果を表 9 及び表 10 に示した。

11 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
12 臓、筋肉の順に高濃度で検出された。(参照 2)

13
14 **表 9 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
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

15 a : 3 試料の平均値

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。

b : 1 試料を異常値として除いた 2 試料の平均値

表 10 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

○ 牛 (経口投与②) 農薬の審議時に追記予定

② 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 11 及び表 12 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、7)

表 11 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

表 12 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 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。

⁵ 参照 7 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。

③ 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 13 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 8）

表 13 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

④ 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 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 日後の全試料及び投与 4 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 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

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-dT80-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。

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

⑤ 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 15 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 10）

表 15 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

○ 豚（経口投与①） 農薬の審議時に追記予定

⑥ 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 16 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 11）

表 16 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

⑦ 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 17 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 0.01 mg/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 12）

表 17 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

⑧ 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 18 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 13）

表 18 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

⑨ 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 19 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 14）

表 19 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

⑩ 鶏（経口投与）

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 198.8 ppm 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。

1 結果を表 20 及び表 21 に示した。

2 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
3 らは、脂肪、筋肉、肝臓の順に高濃度で検出された。（参照 2）

4
5 表 20 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

6 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

7
8 表 21 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

9 -: 参照 2 においても数値記載なし

10 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

11
12 ○ 鶏（経口投与②） 農薬の審議時に追記予定

13
14 ○ 鶏（経口投与③） 農薬の審議時に追記予定

15
16 ⑪ 鶏（噴霧投与①）

17 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
18 （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
19 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
20 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。

21 結果を表 22 及び表 23 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 22 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 23 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

⑫ 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 24 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 15)

表 24 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

⑬ 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 1 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 (6.8 mL/羽、ピペロニルブトキシドとして

13.6 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。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 16)

表 25 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 0.01 mg/kg として平均値を算出

⑭ 鶏 (噴霧投与④)

鶏 (白色レグホン及びジュリア、160 日齢、体重 : 1.244~1.740 kg、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 10 cm 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 (9.6 mL/羽、ピペロニルブトキシドとして 19.2 mg/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 : 0.005 mg/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、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 17)

表 26 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 27 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 18、6、41)

表 27 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

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。)

1 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レンジオキシ構造
2 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-
3 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、41)

4
5 **(2) ラット (経口投与①)**

6 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
7 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
8 れた。(参照 18)

9
10 **(3) ラット (経口投与②)**

11 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
12 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
13 時間以内にピーク値の半分程度に減少した。(参照 18)

14
15 **(4) ラット (経口投与③)**

16 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
17 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
18 間後までに尿中に 38%TAR、糞中に 62%TAR が排泄された。(参照 18)

19
20 **(5) ラット (経口投与④)**

21 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
22 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
23 濃度を測定した。

24 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、
25 肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺及び精囊でも高値を示した。投与 1、6、24、48 又は
26 168 時間後でそれぞれ 62、67、37、13 又は 1%TAR が回収された。(参照 18)

27
28 **(6) ラット (経口投与⑤)**

29 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
30 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
31 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
32 尿中に 43%TAR、糞中に 54%TAR が排泄された。(参照 18)

33
34 **(7) ラット (経口投与⑥)**

35 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
36 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
37 日間経口投与後に ¹⁴C 標識ピペロニルブトキシドを 50 mg/kg 体重を単回経口投与し
38 た。

⁸ 参照 18 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。

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 28 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 28 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

1 NS : 試料無し

2 SOL : ¹⁴C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

3 SOH : ¹⁴C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

4 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

6 ② 代謝

7 尿及び糞中の代謝物を分析した。

8 結果を表 29、推定代謝経路を別紙 2 に示した。

9 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
10 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、
11 MF、MG⁹及び MD がみられた。(参照 2、43)

13 表 29 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

14 M : 雄、F : 雌

15 SOL : ¹⁴C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

16 SOH : ¹⁴C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

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

19 (8) ラット (経口投与⑦)

20 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
21 は 500 mg/kg 体重を単回経口投与した。

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。

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 30 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、51)

表 30 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
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 **島田専門委員**

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-MSMS 測定により代謝物を同定した。

結果を表 31、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 か所で行われた。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メチル化が行われた。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れ、数々のアルコールや酸を生じた。代謝物は硫酸やグルクロン酸と抱合された。

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、43、51)

表 31 500 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。

¹⁰ 数値は参照 51 から引用。参照 2 と参照 51 で記載が一致していないが、原著である参照 51 の記載を採用した。

1 **【大山専門委員】**

2 (黄色マーカー部分について) 別紙2では、この経路が反映されていません。原著(参
3 照 51)の Fig 6 を別紙2に採用するか、原著を参照したとして、MG→M2 への矢印を
4 加筆する事でも良いかもしれません。

5
6 **【事務局】**

7 別紙2については、参照2の図にMG→M2 への矢印を加筆しましたのでご確認ください。
8

9
10 **【大山専門委員】**

11 別紙2の矢印の加筆を確認しました。「カテコールを生成しその後メチル化された」
12 が反映されており、良いと思います。

13
14 **(9) ラット (経口投与⑧)**

15 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
16 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
17 中の二酸化炭素及び尿中の放射エネルギーを測定した。

18 結果を表 32 に示した。[Phe-¹⁴C]ピペロニルブトキシド投与時では呼気、[Met-
19 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
20 た。(参照 6、18)

21
22 **表 32 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

23
24 **(10) ラット (経口投与⑨)**

25 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
26 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
27 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
28 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)

29
30 **(11) ラット (経口投与⑩)**

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 はみられなかった。(参照 3、41)

3
4 **(12) ラット (経口投与⑫)**

5 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：
6 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
7 キシド濃度を GC-FID で測定した。

8 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。

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

11 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
12 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
13 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、
14 44)

15
16 **(13) イヌ (経口投与)**

17 2 つの試験において、経口投与後、78% TAR 又は 88% TAR が糞中に排泄され、
18 0.1% TAR) が尿中に排泄された (参照 19)。

19
20 **3. 急性毒性試験 (経口投与)**

21 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
22 口投与) が実施された。

23 結果を表 33 に示した。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 記に加え、脳幹の神経節細胞障害がみられた。(参照 19)

29
30 **表 33 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 18
		8,300	-	参照 19
		3,800	-	参照 20
		8,790 ^a	-	

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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
ラント	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 18、 20、 21
	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、 18、 22、 41
	不明	13,500 ^b	-	参照 18
		11,500 ^b	-	参照 18
		11,500 (絶食) 12,800 (非絶食)	-	参照 19
		12,179 ^a	-	参照 20
ウサギ	不明	2,600~5,300	-	参照 19
	不明 2~3 匹/ 群	2,648~5,295 ^{a,b}	投与量 : 2.5、5.0 又は 7.5 mL/kg 体重 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瘢痕、肺に浸潤影 7.5 mL/kg : 死亡 (2/3 例) 不活動、無反応、消瘦、平伏、胸腔内、肺及び盲腸に出血	参照 18、 21
イヌ	不明	7,950	-	参照 19
	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	参照 18、 21

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
			死亡例なし	

1 a : 密度 1.059 g/mL により換算

2 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
3 断した。

4
5 **4. 亜急性毒性試験**

6 **(1) 2 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹¹⁾>**

7 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の 2 週間経口投
8 与による亜急性毒性試験が実施された。HC は 623 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体
9 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
10 餌拒否がみられたとしているが、Supplemental study という事で NOAEL は設定
11 しなかった。(参照 41)

12
13 **(2) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス)**

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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。

19 毒性所見を表 34 に示した。

20 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
21 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。
22 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たが、ごく軽度であること、
23 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
24 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
25 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
26 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。

27 動物用医薬品専門調査会は、459 (雄) 又は 518 (雌) mg/kg 体重/日以上投与群で
28 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
29 151 (雄) 又は 188 (雌) mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、18、23、41)

30
31 **表 34 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	体重及び摂餌量減少 (投与初期)	体重及び摂餌量減少 (投与初期)

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

雌：1,276	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

1 a：518 mg/kg 体重/日投与群のみ

2
3 **(3) 7週間亜急性毒性試験（マウス②）＜参考資料¹²＞**

4 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
5 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
6 性毒性試験が実施された。

7 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
8 設定しないと判断した。（参照 7）

9
10 **(4) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料¹⁴＞**

11 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
12 3か月間経口投与（0、10、30、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）による亜急性
13 毒性試験が実施された。

14 FAO は、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 22）

15
16 **(5) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料¹⁵＞**

17 マウス（CD-1、性別及び匹数不明）を用いたピペロニルブトキシドの 90 日間経口
18 投与による亜急性毒性試験が実施された。

19 HC は、10.3 mg/kg 体重/日以上での投与群で肝臓重量増加及び肝細胞肥大（雄）が、
20 30.8 mg/kg 体重/日以上での雌で肝細胞肥大が、1,127 mg/kg 体重/日（雄）又は 1,054
21 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
22 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
23 study ということで NOAEL は設定しなかった。（参照 41）

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 42) の換算値により推定

14 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

1 (6) 15 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁶>

2 ラットを用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 15 日間混餌投与による亜急
3 性毒性試験が実施された。

4 PACC は酵素異常から本試験における NOAEL は 100ppm (5 mg/kg 体重/日相当)
5 と判断した。(参照 19、25)

6
7 (7) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁷>

8 ラット (1 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド 5% 溶液¹⁸ の 3 週間 (週 6 回) 強
9 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
10 重/日相当¹⁹) 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
11 後に病理学的検査を実施した。

12 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。

13 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
14 18、21)

15
16 (8) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

17 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
18 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
19 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、
20 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。

21 毒性所見を表 35 に示した。

22 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
23 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
24 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は
25 適応性変化と考えられた。

26 JMPR は、250 mg/kg 体重/日以上で雄で肝臓に対する影響がみられたことから、
27 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
28 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
29 うことで NOAEL は設定しなかった。動物用医薬品専門調査会は、JMPR の結論を
30 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
31 みであり病理組織学的変化又は血液生化学的変化を伴っていないことから毒性影響と
32 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。
33 (参照 18、41)

34
35 表 35 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	毒性所見
-----	------

¹⁶ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

¹⁷ 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。

¹⁸ 溶媒 : 5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

¹⁹ 密度 : 1.059 g/mL により換算

(mg/kg 体重/日)	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

1 a : 500 以下

2
3 **(9) 9週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料²⁰>**

4 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の 9 週間亜急性
5 毒性試験が実施された。

6 PACC は、酵素異常の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日未満と判断した。(参照 19、
7 25)

8
9 **(10) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料²¹>**

10 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
11 (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
12 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
13 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
14 及び病理組織学的検査 (肝臓及び腎臓のみ) を実施した。

15 毒性所見を表 36 に示した。

16 ~~2,400 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制、腎臓相対重量増加がみられた。600~~
17 ~~又は 1,200 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓絶対及び相対重量、一部の血液生化学~~
18 ~~パラメーターに投与 1~4 週間後時点で対照群と比較して有意な差がみられたが、投~~
19 ~~与 12 週間後では有意な差はみられなかった。600 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓~~
20 ~~絶対及び相対重量増加がみられた。600 mg/kg 体重/日以上投与群で Alb、TP、Chol~~
21 ~~及び BUN (1,200 mg/kg 体重/日投与群を除く) 増加が、1,200 mg/kg 体重/日以上投~~
22 ~~与群で TG 減少 (2,400 mg/kg 体重/日投与群を除く) が、2,400 mg/kg 体重/日の投~~
23 ~~与群で血清 PL 及び GGT 増加並びに Glu 減少がみられた。GGT は、投与 2 及び 4 週~~
24 ~~間後においては全投与群で有意に増加した。600 mg/kg 体重/日以上投与群で近位尿~~
25 ~~細管萎縮、尿細管拡張、尿細管周囲の細胞収縮及び線維化並びに近位尿細管細胞の黄~~
26 ~~褐色色素沈着が、1,200 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓のオーバル細胞増加、胆管~~
27 ~~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、細胞浸潤、巣状壊~~

20 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

21 ~~雄のみによる試験であることから、参考資料とした。~~

1 ~~死、多核肝細胞及び小肉芽腫が、2,400 mg/kg 体重/日の投与群で門脈周辺肝細胞多胞~~
 2 ~~液胞及び肝細胞質空胞化がみられた。~~

3 ~~EPA は肝臓相対重量及び GGT 増加から、LOAEL を 600 mg/kg 体重/日と判断し~~
 4 ~~た。JMPR は NOAEL を設定しなかった。~~

5 動物用医薬品専門調査会は、600 mg/kg 体重/日以上での投与群で肝臓重量増加、血液
 6 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、
 7 LOAEL を 600 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3_p72_最下段、18_p6_para 3、26)

9 表 36 12 週間亜急性毒性試験 (ラット) でみられた毒性所見 齋藤専門委員

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)、PL (投与 12 週)、BUN (投与 1 週以降)、 GGT (投与 1 及び 12 週) 増加 Glu (投与 14 及び 12 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)、PL (投与 2 及び 4 週)、 BUN (投与 2 週) 増加 TG^a (12 週) 、 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 1、2 及 び 12 週)、 BUN^b (投与 4 及び 12 週) 、 GGT (投与 12 及び 4 週以降) 増加 TG (投与 1、2 及び 4^a 週以降^a) 、 Glu^b (投与 2 週) 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)

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

11 b : 1,200 mg/kg 体重/日投与群を除く

12

13 【事務局】

14 前回の調査会資料では参考資料としていましたが、審議の結果、参考資料としないこと
 15 となりましたので、表 36 を追記し、本文を修正しました。

16

17 【齋藤専門委員】

1 (PL 増加について) この記載では、高用量(2400)は投与 12 週で増加するにも関わらず、
2 中用量(1200)以上では投与 2 と 4 週とより早期に増加するという矛盾が生じています。

3
4 実際のデータを確認すると、PL は 1200mg/kg(中用量)の投与 2 週と 4 週では有意差あ
5 るものの、軽微な増加(113~119%)で、投与 12 週では有意差が付いていませんが、増加
6 傾向は見られます。

7 そこで、以下のいずれかの修正になると思います。

8
9 ①中用量の PL 増加は軽微(113~119%)のため、毒性影響とみなさない

10 ・ 1200 以上 : PL(投与 2 及び 4 週) を削除

11 ・ 2400 : PL(投与 2 週以降) に修正

12
13 ②中用量の PL 増加は 12W で有意差ついていないものの、増加傾向にあるため、毒性
14 影響とする

15 ・ 1200 以上 : PL(投与 2 以降) に修正

16 ・ 2400 : PL(投与 12 週) を削除

17 増加→増加もしくは増加傾向に修正

18
19 血液パラメーターの結果の記載が分かりにくいいため、別紙 (机上配布資料 1) に修正案
20 をまとめました。ご検討お願いします。

21
22 **【事務局】**

23 Chol、PL については、齋藤専門委員から 2 案 (数値を厳密に判断、安全サイド) 提案
24 されましたので、机上配布資料 1 をご確認いただき、どちらにするかご検討ください。

25 ・ Chol : 600 mg/kg 群の投与 1~4 週の増加又は増加傾向を毒性とするか

26 ・ PL : 1,200 mg/kg 群の投与 2 週以降の増加又は増加傾向を毒性とするか

27 Chol、PL 以外については、齋藤専門委員のご指摘の通り修正しました。

28
29 **(1 1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料²²⁾>**

30 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
31 13 週間混餌投与 (62.5~30,000ppm ; 3.13~1,500 mg/kg 体重/日相当²³⁾ による亜
32 急性毒性試験が実施された。

33 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
34 定しないと判断した。(参照 7)

35
36 **(1 2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)**

37 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

²²⁾ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

²³⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

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²⁴⁾) 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 37 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は、600 mg/kg 体重/日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 増加がみられたことから、LOAEL を 600 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、18、27、41)

表 37 13 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
2,400	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	腎臓の色調変化 (黒茶又は緑茶) 腎臓絶対重量増加	Hb 低値 腎臓の色調変化 (黒茶又は緑茶)
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

(13) 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、

²⁴⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

第 276 回動物用医薬品専門調査会

500、1,000、2,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日相当²⁵⁾ 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 38 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。

動物用医薬品専門調査会は、本試験では血液生化学検査は実施されていないことも踏まえ、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、雌雄で肝臓絶対及び相対重量増加がみられたことから、雄の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、~~..... mg/kg 体重/日以上投与群の雌で.....がみられたことから、雌の.....を..... mg/kg 体重/日~~と判断した。（参照 18、28、41）

表 38 13 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
3,000	死亡 腎臓絶対重量減少 肝細胞肥大、巣状壊死	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	
250 以上	体重増加抑制 —(肝臓絶対及び相対重量増加 a)—	—(肝臓絶対及び相対重量増加 a)—

a: 血液生化学検査は実施されていない。

【事務局】

・11/14 の調査会において、250 mg/kg 体重/日投与群の肝臓重量増加は病理所見等を伴っていないこと、血液生化学検査が実施されていないことから、慢性毒性試験の審議後、慢性毒性試験での所見を踏まえて判断いただくことになりました。
例えば5（7）ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験や（10）ラット104週間慢性毒性試験では、肝臓重量増加、病理所見、血液所見は概ね同じ投与量で見られています。

【齋藤専門委員】

肝臓の絶対及び相対重量に有意な増加がみられており、高用量では肝臓の病理所見も伴っていますので、雌雄とも 250mg/kg が LOAEL だと思います。

【小川専門委員】

²⁵⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 肝臓の病理所見は認められておらず、血清生化学はデータがない状況ですが、(8) 4
2 週間亜急性毒性試験(ラット)以外は、血液生化学データは肝重量増加が見られた濃度
3 で有意な変化が認められています。血液生化学データがないことを脚注に記載した上で、
4 肝重量増加を毒性ありとする方が良いように思われます。

5
6 **【事務局】**

7 いただいたコメントを踏まえ、本文の結論部分及び表 38 を修正しましたので、こちら
8 の記載でよいかご確認をお願いします。

9
10 **(14) 17 週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料²⁶>**

11 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
12 17 週間混餌投与(5,000ppm ; 250 mg/kg 体重/日相当²⁷)による亜急性毒性試験が実
13 施された。

14 PACC は、肝臓腫大及び僅かな脂肪変性と管状色素沈着(tubular pigmentation)
15 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
16 脈周囲細胞肥大がみられたとしている。(参照 18、19)

17
18 **【小川専門委員】**

19 tubular pigmentation の意味がよくわかりません。管状色素沈着か胆管の色素沈着か不
20 明です。(tubular pigmentation)を入れておいても良いかもしれません

21
22 **(15) 3 週間亜急性毒性試験(ウサギ) <参考資料²⁸>**

23 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 5%溶液²⁹の
24 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
25 mg/kg 体重/日相当³⁰)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
26 与 1 週間後に病理学的検査(最高用量群のみ)を実施した。

27 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
28 られなかったとしている。(参照 18、21)

29
30 **(16) 8 週間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料³¹>**

31 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
32 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
33 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
34 施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体検査、血液学的検査、生化学

26 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

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。

29 溶媒 : 5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

30 密度 : 1.059 g/mL により換算

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。

1 検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 がみられた。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 いるが、Supplemental study ということで NOAEL は設定しなかった。(参照 7、18、
13 22、41)

14
15 (17) 4 週間亜急性毒性試験 (サル) <参考資料³²⁾>

16 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
17 (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 ;
18 32 又は 106 mg/kg 体重/日相当³³⁾) による亜急性毒性試験が実施された。

19 106 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓に軽度のジストロフィー及び異形成、好酸
20 性及び硝子様壊死細胞並びに水腫性腫脹がみられた。

21 JMPR は肝臓にごく小さい変化がみられたとしているが、NOAEL は設定しなかつ
22 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。
23 (参照 18_p7_para4、19_p8_4.1(iv)、29_p879)

24
25 【事務局】

26 11/14 の調査会で、桑村専門委員から、肝臓のジストロフィーという表現についてご指
27 摘がありました。原著では dystrophy となっています (参照 29_p879)。「退行性変性」
28 「異栄養性変性」、その他適切な訳についてご検討ください。

29
30 (以下参照 29 の該当箇所から抜粋・引用)

31 “Microscopic findings of minimal dystrophy and dysplasia, occasional acidophil and hyalin-
32 necrosis cells and hydropic swelling of the 0.1 ml./kg./day ,monkey were quite comparable to
33 the findings of the 0.03 ml./kg./day group, or third group of the dogs. The liver of the 0.03
34 ml./kg./day monkey showed no evidence.....”

35
36 【島田専門委員】

37 ジストロフィーの意味のうち、「細胞や組織の物質代謝障害による変性・萎縮」という

³² 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。

³³ 密度：1.059 g/mLにより換算

1 のがしっくりくるような気がします。

2
3 **【齋藤専門委員】**

4 具体的な症状が分かりませんので、「肝臓に軽度の変性」という程度の表現に留めてお
5 くのが良いかと思えます。

6
7 **【小川専門委員】**

8 INHAND にはありません。ジストロフィー(dystrophy)あるいは変性(dystrophy)として
9 はいかがでしょうか。

10
11 **5. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

12 **(1) 12 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)**

13 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
14 12 か月間混餌投与 (0 (雄 : 52 匹、雌 : 51 匹) 、6,000 (雄 : 53 匹、雌 : 52 匹) 又
15 は 12,000 (雄 : 100 匹、雌 : 104 匹) ppm ; 雄 : 0、816 又は 1,692 mg/kg 体重/日相
16 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
17 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
18 (肝臓、腎臓及び脾臓) 及び病理組織学的検査を実施した。

19 毒性所見を表 39、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
20 肉腫の発生頻度を表 40 に示した。

21 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
22 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れたが、10 週以降
23 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
24 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
25 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。

26 動物用医薬品専門調査会は、816 (雄) 又は 876 (雌) mg/kg 体重/日相当以上の投
27 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
28 は 876 (雌) mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3_p80_下から 1,2 段目、7_p4_12 項
29 _para 1_line 5、18_p8_para 4、30、41_p66_最下段、53)

30
31 (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)

32
33 **表 39 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) 壊死後性紫斑症 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) 壊死後性紫斑症 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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

雄：816 以上 雌：876 以上	体重増加抑制（投与 8～52 週後） 肝臓重量 ^{ac} 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 ^{ac} 増加 肝細胞過形成
----------------------	-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

- 1 a : Postnecrotic peliosis : multifocal necrosis
 2 b : hemangioendothelial sarcomas : contains blood cysts associated with endothelial cell proliferation
 3 c : 絶対重量か相対重量か不明
 4

5 表 40 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
 6 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

7 * : p<0.05

8 (Takahashi *et al.*, 1997 (参照 53) の Table 1 を参考に作成)

9
 10 【事務局】

11 ご参考まで、EPA は Non-Guideline、HC は Supplemental study としています。

12
 13 RBC、Hb、Ht 低値と GGT、AST、ALT 高値について、HC (参照 41) は 6,000ppm
 14 以上でみられたとしていますが (他の評価機関の評価書には本所見について特に記載は
 15 ありません)、原著 (参照 53) では「particle concentration of red blood cells (RBC),
 16 hemoglobin concentration (HGB) and hematocrit (HCT) were decreased in adose-
 17 response fashion in both sexes. Plasma g-glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate
 18 aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were greatly increased
 19 especially in the 1.2% group of both sexes.」とあるのみです。どの用量から毒性か判断
 20 できなかったため、黄色マーカー部分の通り記載しました。
 21

1 【島田専門委員】

2 事務局案に賛同します。

3
4 【齋藤専門委員】

5 事務局の記載のとおりで良いと思います。

6
7 【小川専門委員】

8 有意か否か情報が不明ですので、ご提案通りで良いように思います。

9 (壊死後性紫斑症、血管内皮肉腫について) 所見名があまり一般的ではないようです。

10 また、肝臓の所見であることがわかるように(「肝」を)つけてはいかがでしょうか。

11 また、参照 30 の 468 ページによると、「Postnecrotic peliosis is multifocal necrosis and
12 contains blood cysts associated with endothelial cell proliferation」とありますので、

13 「肝臓の多発性壊死と血管内皮増生を伴う血腫」とするか、脚注にこの英文の説明を記
14 載しておく方が良いかもしれません。

15
16 【事務局】

17 壊死後性紫斑症については、「Postnecrotic peliosis : multifocal necrosis」とあること
18 から、「多発性肝細胞壊死」に修正しました。

19 血管内皮肉腫 (hemangioendothelial sarcomas) については、「肝」を追記しました。
20 それぞれについて、元の英文の脚注を追加しました。

21
22 また、血管内皮肉腫に関する海外評価書の記載を改めて確認したところ、以下の通りで
23 した。EMEA 以外は血管内皮肉腫について用量相関性があると判断しておらず、特に
24 HC は、血管内皮肉腫がみられた用量は非常に高く(雄：1,692 mg/kg/日、雌：2,004
25 mg/kg/日)、死亡率高値が見られ、最大耐量^{*}を超過しており、この所見は評価に用いな
26 かったとしています。血管内皮肉腫について、毒性所見の表に残すか、表から落として
27 本文中に最高用量投与群では評価できない旨の考察を入れるか、ご審議をお願いいたし
28 ます。

29 ・ EPA : Dose dependent increase in hepatocellular adenomas and carcinomas; . . .
30 Hemangioendothelial sarcomas in males Takahashi et al., 1997 reported similar
31 findings in females. (用量相関性があったのは肝細胞癌のみ)

32 ・ EMEA : Incidence of hepatocellular adenomas, carcinomas, and haemangio-
33 endothelial sarcomas were increased in a dose-related fashion. (肝細胞癌とともに
34 用量相関性があったとしている)

35 ・ JMPR : hepatocellular adenomas and carcinomas in 11 and 52%, and
36 haemangioendothelial sarcoma in 2 and 42%. (用量相関性について明確に考察して
37 いない)

1 • HC : An increased incidence of hemangioendothelial sarcomas was also noted in
 2 males and females at a very high dose level in this 52-week study. At this dosage
 3 level, an increased number of mortalities occurred and the maximum tolerated dose
 4 was exceeded. As the hemangiosarcomas were observed at a dose level resulting in
 5 excessive toxicity, they were not considered relevant to the human health risk
 6 assessment.

7
 8 ※最大耐量について HC (参照 41) に詳細説明はありませんでしたが、「がん原性ガイドライン」
 9 (<https://www.pmda.go.jp/files/000251332.pdf>) に以下の記載がありました。

10 “米国 (U.S. Interagency Staff Group on Carcinogens) では MTD を次のように定義してい
 11 た。「現在、推奨されている高用量は、がん原性試験の投与期間に発がん以外の作用によって動
 12 物の正常な寿命が著しく変化することなく、軽度な毒性徴候が現れる十分に高い量であるとされ
 13 ている。この量は、最大耐量 (MTD) と呼ばれ、亜急性毒性試験 (通常 3 ヶ月間) において、
 14 主として死亡率、毒性ならびに病理学的な変化に基づいて決定される。”

15 また、最大耐量について考察した動物用医薬品評価書の例として、2017 年のジシクラニル
 16 (<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20070306022>) があります。ジシク
 17 ラニルの評価書には、「1500ppm (事務局注 : 200~210 mg/kg 体重/日) 投与群では発がん性の
 18 評価はできなかった」と記載の上、腫瘍発生頻度の表は 1500ppm を含め掲載しています。

19
 20 **(2) 78 週間慢性毒性試験 (マウス)**

21 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
 22 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
 23 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
 24 検査を実施した。

25 毒性所見を表 41 に示した。

26 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。

27 EMEA は、30 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓重量増加がみられたことから、
 28 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
 29 重/日と設定した。

30 (案 1) 本試験では血液生化学検査は実施されていないことから、動物用医薬品専
 31 門調査会は、EMEA の結論を支持し、雄の LOAEL を 30 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL
 32 を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

33 (案 2) 動物用医薬品専門調査会は、JMPR の結論を支持し、NOAEL を 30 mg/kg
 34 体重/日と判断した。 (参照 [7_p4_12 項 para 2](#)、[18_p8 para 2](#))

35
 36 **表 41 78 週間慢性毒性試験 (マウス) でみられた毒性所見**

投与量	毒性所見
-----	------

第 276 回動物用医薬品専門調査会

(mg/kg 体重/日)	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 [(案 2) 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 以上	[(案 1) 肝臓絶対及び相対重量増加] ^b	毒性影響なし ^a

1 a : 30 以下

2 [(案 1) b : 本試験では血液生化学検査は実施されていない]

3

4 **【事務局】**

5 JMPR と EMEA で結論が異なっております。肝臓重量増加について、JMPR は雌雄の

6 100 以上、EMEA は雄の全用量及び雌の 100 以上でみられたとしています。原著は提

7 出されていません。本試験では血液生化学検査は実施されておらず、病理所見等を伴っ

8 ていない用量での肝臓重量増加を毒性とするかご検討ください。

9 なお、4 (13) ラット 13 週間亜急性毒性試験③における議論と同様、他の試験の所見

10 を踏まえて判断する場合、マウスの慢性毒性試験において 30 mg/kg 体重/日での肝臓の

11 病理所見は見られておりませんでした。30 での肝臓重量増加を毒性としない場合の結論

12 は (案 2) として示しています。

13

14 **【島田専門委員】**

15 血液生化学検査が実施されていないため、案 2 に賛同します。

16

17 **【齋藤専門委員】**

18 原著が確認できないのは残念ですが、EMEA と JMPR の記述を比較したところ、EMEA

19 の方が結果について比較的詳しく書かれていたため、案 1 を支持します。

20

21 **【小川専門委員】**

22 (8) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) 以外は、血液生化学データは肝重量増加が見ら

23 れた濃度で有意な変化が認められています。

24 血液生化学データがないことを脚注に記載した上で、肝重量増加を毒性ありとする方が

25 良いように思われます。(EMEA を支持) (事務局注：案 1 を支持)

26

27 **(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) <参考資料³⁴>**

28 マウス (C57BL/6 と C3H/Anf の F₁ 及び C57BL/6 と AKR の F₁、各 18 匹/性/群)

29 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/

30 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

³⁴ 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。

(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 18_p7_para 5、19_p9_5.1(i, ii), p14)

(4) 112 週間発がん性試験 (マウス)³⁵

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³⁶) 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 42 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特に雄で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。角膜混濁及び組織塊が対照群と投与群で同程度みられた。

齋藤専門委員、小川専門委員

動物用医薬品専門調査会は、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 7_p4_12 項 para 1、18_p7_para 6、19_p10_(iii), p14、20、41_p67_2 段目)

表 42 112 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

【事務局】

- ・ご参考まで、HC は「Supplement study」としています。
- ・30 週までの投与量について、参照 7 及び 18 では 5,000 又は 10,000ppm、参照 19 及び 20 では 2,500 又は 5,000ppm となっております。参照 7 の原著は不明ですが、参照 18 及び 19 は参照 20 を引用しているため、参照 20 の数値を記載しました。
- ・発がん性の判断について、JMPR (参照 18) は、被験物質投与による腫瘍発生頻度の

³⁵ 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。

³⁶ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 増加はみられなかったが、特に雄で肝細胞癌がみられた旨記載しており、一方、HC
 2 (参照 41) は、「Evidence of carcinogenicity in ♀」としています。HC 以外の海外
 3 の機関の判断（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）を採用し
 4 ていますが、この記載でよいか、ご意見をお願いいたします。なお、肝細胞癌がみら
 5 れた動物数、発生率は以下の通りです。

	肝細胞癌発生数（発生率%）			
投与量	0	148	401	
動物数	20	50	50	
雄	10(50)	17(34)	20(40)	JMPR(参照18), National Cancer Institute(参照20)
雌	1(5)	2(4)	5(10)	HC(参照41)

6
7
8 **【島田専門委員】**

9 被験物質投与による腫瘍発生頻度が増加していないため、事務局の文章に賛同いたしま
 10 す。

11
12 **【齋藤専門委員】**

13 自然発症の肝細胞癌がコントロール群でもみられているため、本文を若干修正させてい
 14 いただきました。

15
16 **【小川専門委員】**

- 17 ・（「角膜混濁及び組織塊が対照群と投与群で同程度みられた」について）参照 20 の
 18 37 ページによると Tissue masses というのは、リンパ組織系の腫瘍塊のことのよう
 19 です。投与に関連していませんし、多くの JMPR 等ではふれられていないようですの
 20 で、記載しなくても良いかもしれません。
- 21 ・（発がん性の判断について）この投与条件では、体重増加抑制が強いため、がん原性
 22 の評価ができなくなっている可能性があります。黄色の部分は事実ですので、異論あ
 23 りません。一応、食安委の結論として、「明らかな発がん性はみられなかったと判断」
 24 でも良いかもしれません。

25
26 **（5）18 か月間発がん慢性毒性試験（マウス）<参考資料³⁷>事務局**

27 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
 28 月混餌投与（0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日）による発がん慢性毒性試験が実施さ
 29 れた。FAO は、~~発がん性がみられなかったことから~~、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日、~~発~~
 30 ~~がん性がみられなかったと判断した。~~（参照 22_p24_表 4_最上段）

31
32 **【小川専門委員】**

³⁷ 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 ページの (2) と同じ試験である可能性はいかがでしょうか？

【事務局】

参照 22 から、正確な記載となるよう修正しました。

投与量と投与期間は (2) (6) の試験と同じです ((2) と (6) は著者、試験年等異なるので別の試験と思われます)。参照 22 が FAO であることを踏まえると JMPR が用いている (2) と同じかと考えましたが、確証がなかったため別試験として記載しました。

(2) と同じ試験としてよいかご検討ください。

(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 43、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 44 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に起因すると考えられた。動物用医薬品専門調査会は、

(案 1) 本試験では血液生化学検査は実施されていないことも踏まえ、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓重量増加が、雄で肝細胞腺腫がみられたことから、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

(案 2) 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌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、雌で 100 mg/kg 体重/日と判断した。

(参照 3_p79_下から 1,3 段目, p110、41_p67_1 段目、45)

(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 43 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	肝細胞腺腫 [(案 2) 肝臓絶対及び相対重量増加]
100 以上	肝臓相対重量増加 肝細胞腺腫	[(案 1) 肝臓絶対及び相対重量増加] [(案 2) 毒性影響なし]
30	毒性影響なし	毒性影響なし

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 [(案1) a : 血液生化学検査は実施されていない]

2 [(案2) b : 100 以下]

3

4 表 44 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

5 * : p<0.05、** : p<0.01

6

7 **【事務局】**

8 純度について、参照 45 では、90.70%、参照 3 では 90.8%、と記載されていますが、原
9 著である参照 45 の通り記載しました。

10 本試験では血液生化学検査は実施されておらず、病理所見等を伴っていない用量での肝
11 臓重量増加を毒性とするかご検討ください。

12 なお、4 (13) ラット 13 週間亜急性毒性試験③における議論と同様、他の試験の所見
13 を踏まえて判断する場合、雌の 100 以上での肝臓重量増加については、雄の 100 以上で
14 の肝細胞腺腫の所見があるので、毒性とする案を作成しています。

15 ご参考まで、EPA は「Acceptable/Guideline」としています。

16

17 **【島田専門委員】**

18 血液生化学検査が実施されていないことから、案 1 に賛同します。

19

20 **【齋藤専門委員】**

21 (純度について) 事務局案のとおりで良いと思います。

22 (肝臓重量について) 血液データはありませんが、♀高用量で肝細胞腺腫がみられてい
23 ますので、中用量での肝重量増加(絶対及び相対)も被験物質による毒性影響だと考え、
24 案 1 を支持します。

25

26 **【小川専門委員】**

27 脚注をつけて案 1 で良いように思います。

28

29 **(7) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)**

30 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
31 ~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
32 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、

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 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
2 実施した。

3 毒性所見を表 45 に示した。

4 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
5 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巢
6 萎縮がみられたが、精細管変性、精子形成欠如、精巢重量減少を伴っておらず、内分
7 泌バランスの悪化、全群で高頻度にみられた下垂体腺腫、精巢動脈周囲炎によるもの
8 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
9 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
10 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
11 有意差はなく、背景データの範囲内であった。

12 動物用医薬品専門調査会は、100 mg/kg 体重/日以上での投与群の雌雄で Chol 増加、
13 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、
14 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_p78_
15 最下段, p79_最下段, p108、7_p4_12 項 para 3、18_p9 para 2、22_p23_最下段、
16 41_p67_最下段、45_p328)

18 表 45 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 **小川専門委員**

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 を含む好酸性球細胞腫大	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球細胞腫大 慢性間質性糸球体腎炎
30 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

19 **【事務局】**

20 ご参考まで、EPA は「Acceptable/Guideline」としています。

21
22
23 ① 純度について、参照 45 では、90.70%、参照 3 では 88%、参照 7 及び 18 では 89%
24 と記載されていますが、原著である参照 45 の通り記載しました。この記載でよいか

1 ご検討ください。

2 ② 摂餌量測定、眼検査、血液学的検査、臨床生化学検査、尿検査については、参照 45
3 にデータが示されておりません。臨床生化学検査での、血中 Chol 増加については、
4 EPA は 100 mg/kg 体重/日投与群（雌雄）で毒性とっており、EMEA と HC は
5 500 mg/kg 体重/日（雌）のみ毒性とっています。原著である参照 45 にも Chol の
6 データは記載がないので、より保守的となる EPA の判断を参考にする案にしていま
7 すが、100 mg/kg 体重/日投与群でみられた血中 Chol 増加を毒性としてよろしいか
8 ご確認願います。

9
10 【島田専門委員】

11 ①原著通りの記載に賛同します。

12 ②Chol 増加の意味合いが、ラットの適正域、境界域を超えているということであれば、
13 毒性と判断してよいと思います。

14
15 【齋藤専門委員】

16 ①事務局案のとおりで良いと思います。

17 ②原著に記載がないのは残念ですが、100mg/kg では肝重量増加や肝病理所見もみられ
18 ていますので、Chol 増加が生じていてもおかしくはないと思います。

19 そこで、より安全サイドに立ち、「EPA の判断を参考にする案」で良いと思います。

20
21 【小川専門委員】

22 ②データが見られないため、確定的なことは言えませんが、国際機関である JMPR は、
23 参照 18 の 9 ページに「Female rats receiving 500 mg/kg bw per day had higher
24 cholesterol levels than controls throughout the study」としていますので、「500 mg/kg
25 体重/日(雌のみ)」が良いように思います。

26
27 **(8) 2年間発がん性試験（ラット）**

28 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
29 間混餌投与（0、5,000 又は 10,000ppm；0、250 又は 500 mg/kg 体重/日相当³⁸）に
30 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
31 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。

32 毒性所見を表 46 に示した。

33 250 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つ
34 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
35 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
36 し対照群と同等であった。

37 動物用医薬品専門調査会は、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、
38 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

³⁸ Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 42) の換算値により推定

1 体重/日、発がん性はみられなかったと判断した。(参照 3_p80_2 段目、7_p4_12 項
2 _para 4、18_p9_para 5、28、41_p69_2 段目)

3
4 表 46 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

5
6 【事務局】

7 ご参考まで、EPA は Non-Guideline、HC は Supplemental study としています。
8 海外評価機関のうち HC のみ、肝細胞癌等のデータから本試験を雄の「Evidence of
9 carcinogenicity」としてはありますが、原著(参照 28)で発生数に有意差がないとされてお
10 り、他の海外機関の判断も考慮し、発がん性はみられなかったとの結論で案を作成して
11 います。

12
13 【齋藤専門委員】

14 事務局案のとおりで良いと思います。

15
16 【小川専門委員】

17 原著の判断をサポートします

18
19 (9) 104 週間慢性毒性試験(ラット)³⁹

20 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
21 (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、
22 12,000、24,000ppm、雄：0、547、1,052、1,877 mg/kg 体重/日相当、雌：0、537、
23 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、
24 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
25 理組織学的検査を実施した。

26 毒性所見を表 47 に示した。

27 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
28 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

³⁹ 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。

1 大がみられた。

2 動物用医薬品専門調査会は、最低用量で肝臓及び盲腸への影響並びに血液及び血液
3 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、
4 雌の LOAEL を 537 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3_p79_上から 2 段目, p81 2 段
5 目, p109、7_p5_para 1、18_p10_para 3、31、41_p68_2 段目)

7 **【事務局】**

8 原著では発がん性について検討されていますが、当初慢性毒性試験として実施されたも
9 のであり発がん性試験に必要な動物数が不足していることから慢性毒性試験として記載
10 しました。この記載でよいか、ご確認をお願いします。

11 ご参考まで、EPA は Acceptable/Non-Guideline、HC は Supplemental study としてい
12 ます。

14 **【齋藤専門委員】**

15 動物数が 50 匹群を満たしていませんので、慢毒で良いと思います。

17 **【小川専門委員】**

18 「This experiment was initially conducted as a chronic toxicity test and was not
19 intended as a carcinogenicity test.」とありますし、血液生化学データなども揃っていま
20 すので、慢性毒性としても問題ないと思います。

22 表 47 104 週 2 年間慢性毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

23 齋藤専門委員、小川専門委員、事務局

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 、 b 及び摂餌量減少 ^a 血管肉腫 腺胃表面平滑滑面 腎臓、心臓、肺及び脾臓絶対重 量減少 PT index 減少増加 GGT、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	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 胆管線維症（死亡例を含む） 腺胃出血、表面平滑滑面 腎臓、心臓、脾臓及び卵巣絶対重量減少 PT index 減少増加 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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

	膨張及び間質線維化	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 盲腸出血 ^e 、脾臓腫大(死亡例) 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 ^e 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 ^e 、腺腫 盲腸出血 ^e 肺絶対重量減少 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 ^e (死亡例) 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

1 a：投与開始から 1 か月間

2 b：投与開始 4～16 週間後

3 c：最高用量投与群を除く

4
5 **【事務局】**

6 ①所見は原著に沿って記載しておりますが、EPA は以下のとおり異なる判断をしております。

- 7
8 ・雌雄の体重増加抑制（有意差は雌雄の中用量以上）：雌雄の全用量を毒性としている。
9 ・雌雄の RBC 減少（有意差は雌の中用量以上のみ）：雌雄の全用量を毒性としている。
10 ・雌雄の盲腸出血（有意差は雌の中用量のみ）：雌雄の全用量を毒性としている
11 ・雄の腺胃出血（どの群も有意差なし）：最高用量を毒性としている

12
13 ②血液生化学パラメーターの変化について、有意差がついていても変化量が小さいもの、
14 明確な用量相関性のみられないものは毒性としない案としています（例：雄の中用量の
15 GGT 増加、雄の低用量の Chol 及び遊離 Chol は毒性としない）。この記載でよいかご
16 検討ください。

17
18 **【齋藤専門委員】**

19 （腎臓、心臓、肺、脾臓、卵巣絶対重量減少について）体重増加抑制に伴う変化のため、
20 絶対重量の変化は削除が良いと思います。（絶対と相対重量の有意差検定は肝臓のみ記載
21 →その他の臓器では相対重量に有意差がつかなかったのかもしれない）

1 ①原著(38)を確認したところ、以下のようになっていますが、肉眼所見を毒性所見と
2 して記載するかは議論が必要だと思います。

- 3 ・体重増加抑制：雌雄とも中用量以上
- 4 ・RBC 減少：雌の中用量以上
- 5 ・盲腸出血：雄の低、中用量(死亡個体も入れて)、雌の中用量
- 6 ・腺胃出血：雌の高用量

7
8 【小川専門委員】

9 ①基本的には原著で良いと思いますが、JMPR の見解で同意できる部分は取り入れても
10 良いと思います。

- 11 ・体重増加抑制：JMPR では「Body weights were reduced in a dose-related manner
12 in all treated animals but statistically significantly only in animals at the middle
13 and high doses.」であり、中用量以上で良いと思います
- 14 ・RBC 減少：JMPR は「Haematological tests showed a significant increase in
15 hypochromic, microcytic anaemia, the severity of which was dose-related, in all
16 treated animals.」としており、RBC の数のみならず、ヘマトクリットなども考慮し
17 て解る形なので、現在の案で良いと思います。
- 18 ・盲腸出血：JMPR では「an increased incidence of haemorrhage and/or oedema of the
19 caecum in all treated males and in females at the middle dose, 」とあります。盲腸
20 の出血は、対照群にはない、非常に稀な所見ですので、有意差にかかわらず、見られ
21 た濃度（雌雄の全群）と記載することで良いと思います。
- 22 ・腺胃出血：JMPR では、「an increased incidence of stomach haemorrhage (males:
23 9/33; 5/30 in controls; females: 19/33; 2/30 in controls) at the high dose」最終屠殺と
24 途中死亡を合わせると対照群、0.6, 1.2, 2.4%群について、雄では、5/30, 2/30, 6/30, 9/33,
25 雌では、2/30, 2/30, 7/30, 19/33 であり、対照群でも見られていることから、有意差の
26 ある雌の高用量群が毒性としても良いと思われれます。（今のままで良いのでは？）

27
28 ②JMPR では、「The most significant findings in plasma were decreased cholinesterase
29 activity and triglyceride contents in animals at all doses and an increased urea
30 nitrogen level in animals at the high dose and in all treated females.」こちらは、基本
31 は用量相関と有意差どおりで良いと思います。GGT については、少し微妙ですが、現在
32 の案で問題ないように思います。

33
34 【事務局】

35 盲腸出血について、雌雄の全用量を毒性とするよう修正しました。

36
37 脾臓腫大について、参照 31_p296 の result に「Enlargement of the spleen was observed
38 in some expired rats of all groups.」とあり、Discussion には記載がないことから、毒
39 性としなない案（本文に記載）に修正しました。

40

1 肉眼所見については、以下の整理で盲腸、腺胃等については記載する案にしております。
 2 この記載でよいかご検討ください。
 3 ・基本的には記載する
 4 ・ただし病理学的検査が実施されていて病理所見がみられている場合、肉眼所見は記載
 5 しない（誤って記載している部分があれば削除したいと思います）
 6
 7 また、過去の評価書では、ChE 活性阻害が何の測定試験で見られた所見か記載しており
 8 ましたので、血漿 ChE である旨追記しました。

9
 10 **(10) 107 週間発がん性試験 (ラット)**

11 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
 12 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
 13 又は 500 mg/kg 体重/日相当⁴⁰) による発がん性試験が実施された。一般状態観察、
 14 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。

15 毒性所見を表 48 に示した。

16 雄では生存率に対照群との差はなかった。再投与群の雌では悪性リンパ腫及び白血
 17 病の用量依存的な発生率の増加がみられましたが、対照群での発生率が背景データよ
 18 りも低かったため、発がん性については不明確となったことに起因する可能性が考
 19 えられた。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
 20 が発生したが、被験物質投与に関連しないと考えられた。

21 動物用医薬品専門調査会は、250 mg/kg 体重/日以上雌雄で体重増加抑制、雌で生
 22 存率低下がみられたことから、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、(案 1) 発がん性を示
 23 す説得力のある証拠はないとみられなかった (案 2) 明らかな発がん性は認められな

24 いと判断した。齋藤専門委員・小川専門委員 (参照 3_p79_下から 2 段目、18_p10_para
 25 2、19_p12_3_i , p14、20、32、41_69_1 段目)

26
 27 表 48 107 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

28
 29 **【事務局】**

30 ①雌の悪性リンパ腫及び白血病について、各群の発生率 (参照 32, Table 7) 及び背景
 31 データは以下の通りであることから黄色マーカーの通り記載しました。この記載及び「発
 32 がん性はみられなかった」という判断について適切か、ご検討をお願いします。

33 対照 : 5% (20 匹中 1 匹)

⁴⁰ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 250 mg/kg 体重/日 : 14% (50 匹中 7 匹)
2 500 mg/kg 体重/日 : 30% (50 匹中 15 匹)
3 背景データ : 8.86~35%

4
5 なお、それぞれの参照資料における結論は以下の通りです。

6 参照 3 (EPA) : 発がん性なし

7 参照 18 (JMPR) : 参照 32 の結論を引用*

8 ※ “The author concluded that the results were equivocal because of the variability in the
9 historical control data and the difficult diagnosis of these neoplasms.” と記載。

10 参照 19 (PACC) : 発がん性なし

11 参照 20 (US National Cancer Institute) : 発がん性を示す説得力のある証拠はない

12 参照 32 (原著) : 不明確 (equivocal)

13
14 ② 純度について、参照 18、19、20 では 88.4%、参照 3、32 では 90.55%と記載されて
15 います。全ての原著と思われる参照 32 の通り記載しました。

16
17 ご参考まで、EPA は本試験を「Non-Guideline」、HC は Supplemental study として
18 います。

19
20 【齋藤専門委員】

21 判断については同意しますが、本文を若干修正させていただきました。

22
23 【小川専門委員】

24 ①原著には「In some cases, routine sampling of a tissue was difficult or inconsistent.
25 In those cases, the tissue count represents the number of animals necropsied.」とも
26 記載されていますので、十分に解析できていない動物があることから、明確な判断が
27 できないデータと考えます。「本組織は通常の採材が困難な例もあったとされており、」
28 というような記載も可能かもしれません。
29 いずれにしても、「明らかな発がん性は認められなかった」ということと考えます。

30
31 ②同意します

32
33 (11) 2年間慢性毒性試験(ラット①) <参考資料⁴¹⁾>

34 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)
35 の 2 年間混餌投与 (0、100、1,000、10,000 又は 25,000ppm、0、5、50、500、1,250
36 mg/kg 体重/日相当⁴²⁾ 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、
37 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。

41 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。

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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 体重/日以上投与群では肝細胞腺腫、水腫性腫脹、異形成、ジストロフィー及び近位
8 尿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
9 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。

10 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、
11 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 18_p8_para 5、19_p13_(ii)、29)

13 **【事務局】**

14 ジストロフィーの訳については、亜急性毒性試験 (17) の審議結果に応じて修正いた
15 します ((16) (17) の試験も同様)。

17 **(12) 2年間慢性毒性試験 (ラット②) <参考資料⁴³>**

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
19 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
20 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
21 みられたことから、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 25_p2)

23 **(13) 2年間発がん性試験 (ラット③) <参考資料⁴⁴>**

24 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
25 2 年間経口投与による発がん慢性毒性試験が実施された。対照群を含め、組織異常増
26 殖がみられた。PACC は、最低用量 (5,000ppm ; 250 mg/kg 体重/日相当⁴⁵) 群の雌
27 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、
28 NOAEL を設定しなかった。(参照 25_p2)

30 **(14) 2年間発がん性試験 (ラット④) <参考資料⁴⁶>**

31 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
32 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
33 5,000ppm (250 mg/kg 体重/日相当⁴⁷) より高いと判断した。(参照 25_p2)

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 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

46 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

1 (15) 1年間慢性毒性試験 (イヌ①)

2 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
3 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
4 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。
5 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
6 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。

7 毒性所見を表 49 に示した。

8 死亡はみられなかった。一般状態、眼検査、血液学検査及び剖検では被験物質投与
9 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
10 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
11 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
12 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、
13 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。
14 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
15 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
16 ではなく、不明瞭と考えられた。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 2.7 mg/kg 体重/日と判断した。

26 動物用医薬品専門調査会は、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_p78_下
27 から 2 段目、p97、7_p2_7 項、18_p7_para 2、22_p23_表 4_下から 2 段目、41_p65_2
28 段目、46_p42~44)

32 表 49 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	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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

	胆のう絶対及び相対重量増加 びまん性肝細胞肥大	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

1
2 **【事務局】**

3 国際機関等の評価において、ADI の POD となっている試験です。

4 EPA は「Acceptable/Guideline」としています。

5
6 ①JMPR (参照 18) は、p7 では NOAEL を 100ppm=16 mg/kg 体重/日と記載していま
7 すが、p15, 16 では 600ppm=16 mg/kg 体重/日と記載されていることから、p7 の記載
8 は誤記と考え、案の通り記載しました。

9
10 ②NOAEL の判断について、HC (参照 41、46^{*}) のみ、他の評価機関と異なり、中用量
11 (15.5 mg/kg 体重/日) でみられた体重、摂餌量、肝臓重量への影響を毒性としておりま
12 す。現在の案では、体重については中用量では対照群との差が小さく (10%未満) 雄で
13 は摂餌忌避の可能性が否定できないことから、肝臓重量増加については、中用量では有
14 意差、病理所見、血液所見がみられなかったことから、最高用量のみ毒性とする案とし
15 ています。各参照資料から情報をまとめると以下の通りです。この記載でよいかご検討
16 ください。

17 ※参照 46 には、参照 41 に係る意見に対する HC のコメントや修正が記載されています。

18
19 **【体重】**

20 投与前と比較した増加割合 (参照 3_p98)

	雄	雌
53/71	+3.1%	-2%
16	+16%	+19.8%
3	+21.1%	+24.8%
対照	+24.8%	+21.8%

21
22 53/71 mg/kg : 対照群と比較して 18.7% (雄) 又は 25.4% (雌) の減少。

23 16 mg/kg : 13 週目から試験終了までの複数時点 (試験終了時含む。) で対照群と比較
24 して 5%以上の減少 (参照 46) 。試験終了時では対照群と比較して 10%未満
25 の減少。

26
27 ※登録者の意見：雄の対照群は背景データより高いため、減少してみえるだけである。

28 雌は試験終了時点での差はわずかである。よって、中用量は毒性ではないと考える。

29 登録者の意見に対する HC の意見：対照群だけでなく、全群の半数以上の動物は背景
30 データより高いので、中用量も毒性と考える。

1
2 **【摂餌量】**

3 雄の 16 及び 53 mg/kg でそれぞれ 15%減、20%減。（参照 18）
4 （雌では統計学的に有意ではなく用量依存性もなかったが、わずかに減少した。）
5 （他の参照文献に、投与開始後の摂餌量など、推移の情報はなし。）
6 （ご参考まで、他の試験での摂餌量減少に関する情報を机上配布資料 2 にまとめており
7 ますので、必要に応じてご参照ください。）

8
9 **【肝臓重量】**

10 対照群との比較（参照 3_p98 参照）

	雄		雌	
	絶対重量	相対重量	絶対重量	相対重量
53/71	+22%	+52%	+36%	+86%
16	+3%	+13%	+12%	+19%

11
12 16 mg/kg：統計学的有意差はない。病理所見や関連する血液生化学パラメーターに有意
13 な変化はない。脳との相対重量は、体重との相対重量より群間の差は小さい。

14
15 ※登録者の意見：対照群の雌雄 1 匹ずつ相対重量が低い個体があったことにより増加して
16 いるように見えるものであり、中用量は毒性ではないと考える。

17 登録者の意見に対する HC の意見：16 mg/kg での影響が 53/71 mg/kg で悪化してい
18 る。53/71 mg/kg での影響（ALP 増加、肝細胞肥大）は、影響が進行していることを示
19 している。よって、16 mg/kg での影響を無視することはできず、毒性と考える。

20
21 **【島田専門委員】**

22 （②について）事務局案に賛同します。

23
24 **【齋藤専門委員】**

25 （②について）事務局案のとおりで良いと思います。

26
27 **【小川専門委員】**

28 （②について）同意します

29
30 **（16）1年間慢性毒性試験（イヌ②）＜参考資料⁴⁸＞**

31 イヌ（系統不明、1～3 匹/群（雌雄計 4 匹/群））を用いたピペロニルブトキシド
32 （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
33 0.3 mL/kg 体重/日、0、3.2、32、106 又は 320 mg/kg 体重/日相当⁴⁹、2 回/日、週 6

⁴⁸ 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。

⁴⁹ 密度：1.059 g/mLにより換算

1 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
2 学的検査を実施した。

3 320 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
4 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
5 では体重増加抑制がみられ、106 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では試験開始時より体重
6 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
7 106 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
8 られた。副腎では 106 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で相対重量が増加し、320 mg/kg 体
9 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
10 mg/kg 体重/日以上以上の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
11 性腫脹は 32 mg/kg 体重/日投与群で最も顕著にみられ、ジストロフィー及び異形成は
12 106 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で顕著にみられた。320 mg/kg 体重/日投与群ではび
13 まん性中心周辺無色溶解 (diffuse pericentral achromic lysis) がみられた。3.2 mg/kg
14 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。

15 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
16 NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 18_p6_para 5、19_p13_5.4、25_p2、
17 29_p877)

18
19 【小川専門委員】

20 (びまん性中心周辺無色溶解について) あまり聞いたことがないので (diffuse
21 pericentral achromic lysis) と入れておいても良いかもしれません

22
23 (17) 1年間慢性毒性試験(山羊) <参考資料⁵⁰>

24 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:
25 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
26 度 1,000ppm に相当、0.053~0.065 mL/kg 体重/日、56~69 mg/kg 体重/日相当⁵¹)
27 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
28 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
29 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
30 て、同様の検査等を実施した。

31 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。
32 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つ
33 た。母動物では、肝細胞ジストロフィー、異形成及び脂肪蓄積を伴う水腫性腫脹がみ
34 られた。(参照 29)

50 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。

51 密度: 1.059 g/mLにより換算

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 (Cri: 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/群のみ) を行った。

毒性所見を表 50 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 (fine movement) 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は、EPA の結論を支持し、NOAEL を 500 mg/kg 体重と判断した。(参照 3_p84_3 段目, p96)

表 50 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 (fine motor movements) 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 (fine motor movements) 減少 ^a
500 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a : 投与 5 時間後のみ

【事務局】

EPA が設定した ARfD の POD です。原著は入手できておりません。
ご参考まで、EPA は本試験を Acceptable/Guideline としています。

(2) 7週間亜急性神経毒性試験 (マウス) <参考資料⁵²>

【事務局】

前回の調査会で亜急性毒性試験の項目に記載しており、内容については審議済みですが、雄のみであることのみを理由に参考資料としてよいか再度ご検討ください。参考資

⁵² 雄のみによる試験であることから、参考資料とした。

料としない場合、下線部は削除し、表を追加します。

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 X 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。探索行動 (7 週目) の結果、880 mg/kg 体重/日投与群において横移動回数減少、448 mg/kg 体重/日投与群において移動時間、動作回数及び平均速度増加、448 mg/kg 体重/日以上投与群において転回数増加、236 mg/kg 体重/日以上投与群において総移動距離及び平均移動距離増加がみられた。

EPA は転回数増加及び総移動距離増加から、NOAEL を 236 mg/kg 体重/日と判断した。HC は、236 mg/kg 体重/日以上投与群で排糞量及び運動量増加がみられたことから、LOAEL を 236 mg/kg 体重/日と判断した。JMPR は NOAEL を設定しなかった。(参照 3、18、24、41)

表 X 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

7. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖試験 (マウス①) <参考資料⁵³⁾>

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⁵⁴⁾) による繁殖試験が実施された。

F₀ 世代に交配前 4 週間、~~一~~及び交配中、F₁ 世代に出生及び出産後 8 週間投与した

事務局。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、強制水泳及び臭覚行動) を観察した。また、3 及び 8

⁵³⁾ 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。

⁵⁴⁾ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 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。

2 F₀ 世代では、857 mg/kg 体重/日相当投与群の雄で歩行減少がみられた。F₁ 世代の
3 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
4 与による影響はみられなかった。F₁ 世代の体重について、PND0~4 では 214 mg/kg
5 体重/日相当以上の投与群の雄で、PND7 以降では 857 mg/kg 体重/日相当投与群の雄
6 で低値がみられた。また、429 mg/kg 体重/日相当以上の投与群で嗅覚性方向反応行動

7 熊本専門委員修正、以下同じ減少 (PND14) 及び歩行減少 (雄、3 週齢) がみられた。

8 EPA は、体重低値及び嗅覚性方向反応行動減少がみられたことから、児動物の一般
9 毒性及び神経学的行動の NOAEL を 225 mg/kg 体重/日、歩行及び立ち上がり行動減
10 少がみられたことから、親動物の神経学的行動の LOAEL⁵⁵を 225 mg/kg 体重/日と
11 設定した。EMEA は試験の詳細が不明であることから、NOAEL を設定しなかった。
12 JMPR は、判断の詳細は不明であるが、NOAEL を設定しなかった。HC は、親動物
13 では歩行及び立ち上がり減少が、児動物では体重及び同腹児重量低値並びに嗅覚性方
14 向反応行動、歩行及び立ち上がり減少がみられたことから、親動物及び児動物の
15 LOAEL を 225 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3_p75_最下段, p105、7_p2_9 項
16 _line 3、18_p11_para 3、33、41_p74_1 段目)

17
18 【事務局】

19 ご参考まで、EPA は「Acceptable/Non-Guideline」「Findings are equivocal, Few
20 significant differences, not a robust study.」としております。

21
22 以下について海外の判断が分かれています。現在の案では、有意差がある用量の所見
23 のみ記載しております。本試験は参考資料とする案なのですが、この記載でよいか念の
24 ためご確認ください。(原著の表は机上配布資料3の通りです。)

25
26 ①F₀の雄の歩行及び立ち上がり減少 (有意差は最高用量の歩行減少のみ)

- 27 ・ EPA (参照 3) p106 (本文)、HC : 全用量の歩行及び立ち上がり減少を毒性
- 28 ・ EPA (参照 3) p75 (表) : 中用量以上の歩行及び立ち上がり減少を毒性
- 29 ・ EMEA (参照 7) : 全用量で行動パラメーターに影響がみられた (F₀ と F₁ どちらに
30 ついてか不明) ため NOEL を設定しなかった
- 31 ・ JMPR (参照 18) : 事実のみ記載され、判断については記載なし

32
33 ②F₁の生後 0 及び 4 日の最低用量の体重低値 (有意差あり)

- 34 ・ EPA : 毒性としていない
- 35 ・ HC、EMEA : 毒性としている。
- 36 ・ JMPR : 事実のみ記載され、判断については記載されていない

37
55 参照 3 の表においては NOAEL を 225 mg/kg 体重/日と記載している。

③嗅覚性方向反応行動減少（生後 14 日）と歩行減少（雄、3 週齢）

・ EPA：中用量以上を毒性

・ HC：全用量を毒性

・ JMPR：嗅覚性方向反応行動減少については中用量以上で有意差があった。オープンフィールド試験では、いくつかのパラメーターの用量依存性がない変化を除き、影響はなかった。

・ EMEA：これらの所見について記載なし

【熊本専門委員】

参考資料の原著に N 数の記載もあり問題ないかと思えます。

【齋藤専門委員】

事務局案のとおりでよいと思えます。

(2) 繁殖試験（マウス②）＜参考資料⁵⁶＞

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、性別確認並びに神経行動学的検査（平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び臭覚行動の観察）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。

平均被験物質摂取摂餌量を表 51 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。神経行動学的検査の結果、300ppm 以上の投与群の雄で平面立ち直り反応遅延（PND7）、嗅覚性方向反応行動減少（PND14）がみられた。F₁ 世代（9 週齢）の探索行動の運動量測定の結果、300ppm 以上の投与群の雄で総移動距離増加が、900ppm 投与群の雄で平均移動距離及び速度増加がみられた。

EPA は、親動物の一般毒性及び繁殖能に被験物質投与に起因する影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 900ppm、児動物では 900ppm 投与群の雄で平面立ち直り反応遅延、嗅覚性方向反応行動減少、探索行動の総移動距離増加、平均移動距離及び速度増加がみられたことから、NOAEL を 300ppm と設定した。

⁵⁶ 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。

1 HC は F₀ で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
 2 ある 176 mg/kg 体重/日、58 mg/kg 体重/日以上¹の投与群の F₁ で平面立ち直り反応遅
 3 延、嗅覚性方向反応行動減少²及び総移動距離増加（雄）³がみられたことから、児動物
 4 の NOAEL を 21 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3_p76_2 段目、41_p74_2 段目、
 5 54）

7 表 51 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

8
9 **【事務局】**

10 ご参考まで、EPA は「Non-Guideline」と記載しています。

11
12 F₁ の雄の平面立ち直り反応遅延（PND7）、嗅覚性方向反応行動減少（PND14）、探
 13 索行動の総移動距離増加について、EPA は最高用量のみ、HC は中用量以上を毒性とし
 14 ており、判断が分かれています。

15 原著（参照 54）では 300ppm 以上で有意差がついているため、300ppm 以上でみられ
 16 たと記載しています（HC の判断と同様です）。本試験は参考試験ではあるのですが、
 17 念のため、この記載でよいかご確認ください。

18 （机上配布資料 1 に、参照 54 の Figure2,3 の抜粋をお示ししております。）

19
20 **【熊本専門委員】**

21 n=9-10 あり（原著 p211 上）、明らかな差がありますのでご提案通りでよろしいかと思
 22 います。

23
24 **【齋藤専門委員】**

25 相当量(mg/kg/day)の記載がありません。

26 事務局案でよいと思います(参考資料のため、各機関がどのような判断をしたかを記述)。

27
28 **【事務局】**

29 通常、平均被験物質摂取量を表で示している場合、本文中に相当量は記載していません。

30 (3) ～ (5) も同様です。

1
2 **(3) 繁殖試験 (マウス③) <参考資料⁵⁷⁾>**

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
4 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
5 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
6 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。
7 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、性別確認並びに神経行
8 動的検査 (平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び臭覚行動の観察)
9 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
10 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。

11 平均被験物質摂取摂取量を表 52 に示した。

12 F₀ 世代の体重並びに F₁ 世代の摂取量、同腹児数、同腹児重量、性比、探索行動の運
13 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
14 かった。F₀ 世代の雌において、用量依存的に直立時間増加がみられた。F₁ 世代では、
15 600ppm 以上の投与群において体重低値が、~~1,800ppm 投与群において同腹児重量減~~
16 ~~少~~がみられた。雌において PND14 に嗅覚性方向反応行動遅延がみられたが、用量依
17 存性はみられなかった。神経行動学的検査では PND7 に断崖回避遅延 (雄)、遊泳方
18 向促進 (雄)、平面立ち直り反応遅延 (雌) がみられ、自発運動量測定では、雌で運
19 動回数、運動時間、総移動距離及び回転数増加がみられた。

20 EPA は、親動物では探索行動において雌の 911 mg/kg 体重/日で直立時間増加がみ
21 られたことから、NOAEL を 319 mg/kg 体重/日、児動物では 911 mg/kg 体重/日で
22 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) がみられた
23 ことから、NOAEL を 319 mg/kg 体重/日と設定した。HC は、34 mg/kg 体重/日
24 以上投与群の F₀ で直立時間増加がみられたことから、親動物の LOAEL を 34 mg/kg 体
25 重/日、107 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ で体重減少がみられたことから、児動物
26 の NOAEL を 34 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3_p76_3 段目、41_p74_3 段目、
27 55)

28
29 **表 52 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	

⁵⁷⁾ 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。

【事務局】

ご参考まで、EPA は「Non-Guideline」と記載しています。
 1,800ppm 投与群の同腹児重量減少については、HC は毒性としていますが、原著で有意差がないことから、削除しました。

(4) 繁殖試験 (マウス④) <参考資料⁵⁸>

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) による繁殖試験が実施された。F₀ 世代については 9 週齢で交配させ投与を開始し、F₁ 世代の 4 週齢まで投与した。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、臭覚行動、探索行動、水迷路試験及び自発運動の観察) を行った。

平均被験物質摂取摂餌量を表 53 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。用量依存的でわずかな死亡率の上昇がみられ、死亡例では小腸腫大がみられたが、死因は明らかでなかった。

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。PND0~14 の雌雄の児動物の平均体重は、用量依存的に減少した。PND21 の平均体重は、全投与群で有意な高値を示したが、PND14~21 に小さな個体が死んだためであり、被験物質投与による影響ではないと考えられた。PND7 において、平面立ち直り反応遅延 (雌雄)、遊泳方向 (雄 : 100ppm 以上、雌 : 900ppm) 抑制、遊泳時の頭角度 (雄) 抑制が用量依存的にみられた。自発運動では 900ppm 投与群の雄で立ち上がり反応増加がみられた。

EPA は、NOAEL は設定しなかったが、本試験の投与量でいくつかの神経行動学パラメーターへの影響がみられたとしている。(参照 3_p77_1 段目、56)

表 53 繁殖試験 (マウス④) 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

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。

1 【事務局】

2 ご参考まで、EPA は「Non-Guideline」と記載しています。

3
4 **(5) 繁殖試験 (マウス⑤) <参考資料⁵⁹>**

5 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%
6 以上) の混餌投与 (0、150、300 又は 600ppm) による繁殖試験が実施された。F₀ 世
7 代については 9 週齢で交配させ投与を開始し、F₁ 世代の 4 週齢まで投与した。F₁ 世
8 代は 4 週齢で 1 匹/性/腹を無作為に選抜した。

9 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
10 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
11 面試験、断崖回避、強制水泳、臭覚行動、探索行動、水迷路試験及び自発運動の観察)
12 を行った。

13 平均被験物質**摂取摂餌**量を表 54 に示した。

14 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。
15 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
16 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。

17 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。雄において、
18 探索行動の総移動距離減少、活動時間減少及び平均立ち上がり時間延長がみられ、自
19 発運動の平均活動時間減少及び排尿頻度増加がみられた。雌では、自発運動の平均立
20 ち上がり時間増加がみられた。遊泳方向促進がみられたが、著者らが行った過去の試
21 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
22 験の結果、一部の投与群で所要時間雌が減少したが、被験物質投与による影響とは考
23 えられなかった。

24 EPA は、NOAEL は設定しなかったが、本試験の投与量でいくつかの神経行動学パ
25 ラメーターへの影響がみられたとしている。(参照 3_p77_2 段目、57)

26
27 **表 54 繁殖試験 (マウス⑤) 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

28
29 【事務局】

30 ご参考まで、EPA は「Non-Guideline」と記載しています。

31
⁵⁹ 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。

1 (6) 2世代繁殖試験(マウス) <参考資料⁶⁰⁾>

2 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
3 明)の混餌投与(0、1,000、2,000、4,000又は8,000ppm;雄:0、169、339、663又
4 は1,306 mg/kg 体重/日相当、雌:0、210、387、740又は1,404 mg/kg 体重/日相当
5 ⁶¹⁾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
6 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
7 配し、F₀世代と同様に分娩させた。

8 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
9 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
10 査(平面立ち直り反応、背走地性、断崖回避、強制水泳及び臭覚行動を実施した。

11 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
12 た。

13 F₁世代の児動物において、1,000ppm以上の投与群でPND14及び21に体重低値
14 が、8,000ppm投与群で同腹児重量減少及び生存率低下がみられた。神経行動学検査
15 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
16 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
17 学的有意差はみられなかった。

18 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
19 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
20 ことから、生物学的に重要ではないと考えられた。1,000ppm以上投与群でPND4及
21 び7の体重低値、平面立ち直り反応減少及び断崖回避減少、2,000ppm以上投与群で
22 臭覚行動減少、4,000ppm以上投与群で同腹児数減少、8,000ppm投与群で受乳期生
23 存率低下がみられた。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。

24 EPAは摂餌量減少から親動物のNOAELを2,000ppm、F₂世代の同腹児重量減少
25 から繁殖性のLOAELを1,000ppm、F₁世代の児動物における受乳期体重低値から児
26 動物のLOAELを1,000ppm⁶²⁾と設定した。HCは、親動物(F₁及びF₂)については
27 摂餌量減少がみられたが観察項目が限られていたため、NOAELを設定せず、児動物
28 については、1,000ppm以上の投与群のF₂で同腹児重量及びサイズ減少、体重減少、
29 平面立ち直り反応減少がみられたことから、LOAELを1,000ppmと設定した。EMA
30 及びJMPRはF₁及びF₂世代の児動物の体重への影響から、NOAELを設定しなかつ
31 た。(参照3_p76_最上段, p106、7_p2_9項、18_p11_para 2、34、41_p74_4段目)
32

33 【事務局】

34 ご参考まで、EPAは「Acceptable/Non-Guideline」と記載しています。
35 ・体重当たりの投与量について、EPAが交配前のF₀及びF₁世代の値の平均を記載して
36 いたため、それに倣って記載しております。この記載でよいかご検討ください。

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。

⁶¹⁾ 交配前のF₀及びF₁世代の値の平均

⁶²⁾ 参照3の表においては児動物のNOAELを2,000ppmと記載している。

1 ・EPA の児動物の NOAEL について、p76 (表) と p108 (本文) で異なっております
2 が、p108 に沿って記載しました。

3
4 【熊本専門委員】

- 5 ・ (1 ポツ目について) 評価全体に影響するものではなく問題ないかと思いますが、他
6 の試験で同等の投与量による観察を行っているものも多くありますので、正確性を期
7 すため欄外に注釈として記載されてはいかがでしょうか。
8 ・ (2 ポツ目について) 確認しました。問題ないかと思います。

9
10 【齋藤専門委員】

11 (1 ポツ目について) 事務局案でよいと思います。

12
13 【事務局】

14 投与量の換算について脚注 61 を追記しました。

15
16 (7) 発生毒性試験 (マウス①) <参考資料⁶³>

17 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
18 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
19 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
20 重測定、性別確認、外表検査及び骨格検査を実施した。

21 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。

22 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
23 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
24 欠指がみられた。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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_p75_下から
31 3 段目、p103、7_p3_10 項 para 1、18_p12 para 4、35、41_p73_1 段目)

32
33 【事務局】

34 ご参考まで、EPA は「Acceptable/Non-Guideline」と記載しています。

35
36 (8) 発生毒性試験 (マウス②) <参考資料⁶⁴>

37 マウス (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) の経口投

⁶³ 単回投与による試験であることから、参考資料とした。

⁶⁴ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

1 与 (投与量 : 不明、器官形成期間中) による発生毒性試験が実施された。PACC は、
2 NOAEL を 300 mg/kg 体重/日よりも大きいと判断した。(参照 19_p16_6.(iii) 、
3 25_p2)

4
5 **(9) 2世代繁殖試験 (ラット①)⁶⁵<参考資料⁶⁶>**

6 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
7 ペロニルブトキシド (純度 : 80%以上) の 2 年間混餌投与 (0、10,000、1,000、10,000
8 又は 25,000ppm ; 0、5、50、500 又は 1,250 mg/kg 体重/日相当⁶⁷) による 2 世代繁
9 殖試験が実施された。

10 500 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
11 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
12 与群は妊娠しなかった。500 mg/kg 体重/日以上投与群の親動物 (F₀) では、肝臓及び
13 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
14 量増加がみられた。

15 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
16 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
17 /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
18 た。(参照 18_p12_para 3、19_p16_6.(ii)、29)

19
20 **(10) 2世代繁殖試験 (ラット②)**

21 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
22 不明) の混餌投与 (0、300、1,000 又は 5,000ppm ; 雄 : 0、20、68 又は 350 mg/kg
23 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
24 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
25 した。F_{1b} は PND21 に離乳し、交配前 83 日間から投与した。

26 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
27 病理組織学的検査を実施した。

28 毒性所見を表 55 に示した。

29 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
30 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
31 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
32 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。

33 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
34 た。動物用医薬品専門調査会は、これらの結論を支持し、親動物及び児動物の NOAEL
35 を 68 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 7_p3 冒頭、18_p11_para 4)

65 II. 5. (11) 2 年間慢性毒性試験と並行して実施された。

66 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。

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

1 表 55 2 世代繁殖試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	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

2

3 **【事務局】**

4 参照 7 と 18 で投与量、所見等がほぼ同じだったことから、同じ試験と判断し、記載し
5 ました。

6

7 **(1 1) 2 世代繁殖試験（ラット③）**

8 ラット (CD-Crl-COBS CD [SD] BR、26 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド
9 (純度：88%) の混餌投与 (0、300、1,000 又は 5,000ppm ; 雄：0、27、89 又は 469
10 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
11 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
12 された。

13 毒性所見を表 56 に示した。

14 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
15 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、
16 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。
17 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
18 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
19 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
20 は 102 mg/kg 体重/日 (雌) と判断した。

21 動物用医薬品専門調査会は、EPA の結論を支持し、親動物及び児動物の NOAEL
22 を 89 (雄) 又は 102 (雌) mg/kg 体重/日、繁殖能の NOAEL を最高用量である 469
23 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3_p75_下から 2 段目、p98、p104、22_p24_上から
24 2 段目、41_p71_最下段)

25

26 表 56 2 世代繁殖試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物 (F ₀ 及び F ₁)	児動物 (F _{1a} 、F _{1a} 、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

27

【事務局】

ご参考まで、EPA は「Acceptable Guideline」と記載しています。

(12) 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 57 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、及び外表及び骨格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、椎体頸部未骨化から発生の 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_p74_下から 2 段目、p102、7_p3_10 項 para 3、18_p13 para 2、22_p24_上から 3 段目、41_p72_1 段目)

表 57 発生毒性試験 (ラット) でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,000	尿生殖器の湿気、尿による汚れ	椎体頸部未骨化
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 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

【事務局】

海外の評価では、発生の NOAEL の判断が HC のみ異なっておりますが、原著を入手できなかったため保守的となる HC の結論を採用する案としました。この記載で良いかご確認をお願いします。

ご参考まで、EPA は「Acceptable Guideline」と記載しています。

【熊本専門委員】

(黄色マーカー部分について) 椎体頸部未骨化は明らかな毒性とは言えないものの、骨格に影響なしとは言いきれないかと思えます。記載するのであれば骨格を外し「胎児の

1 内臓、外表に被験物質投与による影響はみられなかった。」とされてはいかがでしょうか。
2

3
4 【齋藤専門委員】

5 事務局案でよいと思います。

6
7 【事務局】

8 熊本専門委員のご意見について修正いたしました。

9
10 **(13) 発生毒性試験 (ラット②)⁶⁸<参考資料⁶⁹>**

11 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
12 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～
13 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
14 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、
15 体重測定及び外表検査を実施した。

16 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
17 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
18 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
19 られた。

20 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つ
21 た。

22 JMPR は NOAEL を設定しなかった。(参照 18_p12_para 5、36)

23
24 **(14) 発生毒性試験 (ラット③)**

25 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
26 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
27 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
28 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
29 は、体重測定、外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。

30 毒性所見を表 58 に示した。

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 験物質投与による影響はみられなかった。

⁶⁸ II. 76. (149) 発生毒性試験の用量設定試験として実施された。

⁶⁹ 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。

動物用医薬品専門調査会は、母動物では 300 mg/kg 体重/日以上との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_p75_上から 2 段目、7_p3_10 項 para 2、18_p12 para 5、19_p16_6.(i)_line 6、36)

表 58 発生毒性試験（ラット）でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	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

【事務局】

母動物の妊娠 6～20 日の体重増加量は、対照 : 151 g、300 : 136 g、1,000 : 128 g で 300 から有意差がついております。現在の記載案及び EMA は LOAEL を 300 としておりますが、EPA は、理由は不明ですが 300 は毒性とせず 1,000 のみ毒性として NOAEL を 300 と設定しております。現在の案の通りでよいかご検討ください。

なお、JMPR は、「This report from Industrial Biotest Laboratories has not been validated by a governmental agency and was therefore not taken into account by the Meeting」としております。EPA は「Acceptable/Non-Guideline」と記載しています。

【熊本専門委員】

現在の案の通りでよろしいかと思えます。

(15) 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、母動物及び発生の 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_p75_3 段目、7_p3_10 項 para 2_line 6、18_p12 para 6、19_p16_6.(i)、37、41_p72_2 段目)

【事務局】

1 ご参考まで、EPA は「Non-Guideline」と記載しています。

2
3 **(16) 発生毒性試験 (ラット⑤) <参考資料⁷⁰>**

4 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
5 (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
6 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
7 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、
8 性別確認、外表検査及び骨格検査を実施した。

9 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。1,065
10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体重増加抑制、1,800 mg/kg 体重/日投与群で胎児吸収
11 率増加がみられた。

12 胎児について、1,065 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体重低値 (雄)、欠趾症増加及
13 び合指症増加が、1,800 mg/kg 体重/日投与群で体重低値 (雌)、多指症増加がみられ
14 た。

15 EPA は、母動物では妊娠中の体重増加抑制がみられたことから、NOAEL を 630
16 mg/kg 体重/日、胎児では、四肢奇形がみられたことから、NOAEL を 630 mg/kg 体
17 重/日と判断した。HC は、母動物では体重増加抑制がみられたことから、NOAEL を
18 630 mg/kg 体重/日、胎児では体重低値、手指異常増加がみられたことから、NOAEL
19 を 630 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3_p74_最下段、41_p73_2 段目、58)

20
21 **【事務局】**

22 ご参考まで、EPA は「Acceptable/Non-Guideline」と記載しています。

23
24 **(17) 発生毒性試験 (ラット⑥) <参考資料⁷¹>**

25 ラット (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) の経口投
26 与 (投与量不明、器官形成期間中) による 3 つの発生毒性試験が実施された PACC は、
27 母動物の体重低下を除いて、これら 3 つの試験の NOAEL を、125、500 又は 1,000
28 mg/kg 体重/日よりも大きいと判断した。(参照 25_p2)

29
30 **(18) 発生毒性試験 (ウサギ①)⁷² <参考資料⁷³>**

31 ウサギ (ニュージ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
32 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~
33 19 日) による発生毒性試験が実施された。

34 母動物では 300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で消瘦及び体重増加抑制が、400 mg/kg
35 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

⁷⁰ 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。

⁷¹ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

⁷² II. 7. (19) 発生毒性試験の用量設定試験として実施された。

⁷³ 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。

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 7_p3_10 項 para 4、18_p13 para 3、41_p72_3 段目)

【事務局】

ご参考まで、HC は Supplemental study としています。

(19) 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 59 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_p75_上から 4 段目、p104、7_p3_10 項 para 4 line 4、18_p13 para 4、22_p24_最下段、41_p72_4 段目)

表 59 発生毒性試験 (ウサギ) 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 以下	毒性影響なし	

a : 200 以下

【事務局】

ご参考まで、EPA は「Acceptable Guideline」と記載しています。母動物の体重減少、排糞量減少についての判断が EPA のみ異なりますが、案の通り、

EPA 以外の結論を支持するという記載でよいかご検討ください。

【熊本専門委員】

事務局案通りでよろしいかと思えます。参照 3 P104 中段に、以下のように詳細が記載されております。EPA の指摘通り個体差が大きくありますが、かなり極端であり、毒性ととらないことの理由にはならないかと思えます。よって案の通り、EPA 以外の結論を支持するという記載でよろしいかと思えます。

“The mean body weight during the whole gestation period (0-29) was 200 (±202), 300 (±197), 273 (±149) and 217 (±154) grams for control, low, mid and high dose animals, respectively. The symptoms of defecation were noticed in mid and high dose groups (37.5% each; 6/16 animals) while low dose and controls had 0% (0/16) and 12.5% defecation (2/16 rabbits), respectively. The defecation symptoms appear to be incidental and not related to treatment.”

【齋藤専門委員】

事務局案でよいと思えます。

(20) 発生毒性試験 (ウサギ③) <参考資料⁷⁴>

ウサギ (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) の経口投与 (投与量: 不明、器官形成期間中) による発生毒性試験が実施された。PACC は、母動物の体重低下を除いて、NOAEL は約 100 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 19_p16_6.(iv)、25_p2)

8. 遺伝毒性試験

~~表 60 及び表 61 のとおり、~~ピペロニルブトキシドの遺伝毒性試験の結果を表 60 及び表 61 に示したが実施された。

【事務局】

過去の評価書との整合から文章を修正し、考察は表の後 (p86) に移動させました。

表 60 *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) EPA: Acceptable/Guideline	陰性 (参照 3_p88_下から 3 段目、 18_p14_Table 2_Lawlor (1991)、41_p69_一番下)

⁷⁴ 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

第 276 回動物用医薬品専門調査会

試験	試験対象	用量	結果
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537	~10,000 µg/ plate (±S9) EPA: Acceptable/Guideline	陰性 (参照 3_p88_下から 2 段目)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538	100、 333、 1,000、 3,333、 10,000 µg/plate (±S9) HC : Supplemental study	陰性 (参照 41_p70_1 段目、 59_Haworth et al (1983))
	<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_p89_4 段目、 64_Butler et al (1996))
	<i>E. coli</i> WP2	1 mg/disc (-S9)	陰性 (参照 18_p14_Table 2_Ashwood-Smith et al. (1972)、 19_p17_7(i))
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 19_p17_7(ii))
	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i> WP2uvrA	詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 22_p25_上から 2 段目)
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 18_p14_Table 2_White et al. (1977) 、 19_p17_7(i)_line 4、 41_p70_2 段目、 48)
DNA 損傷 試験 (Rec アッセイ)	<i>Bacillus subtilis</i> H17 rec+, M45 rec-	詳細不明	陰性 (参照 19_p17_7(ii))
遺伝子突然 変異試験	CHO 細胞	10~100 µg/mL(-S9) 25~500 µg/mL(+S9) EPA: Acceptable/Guideline	陰性 ^a (参照 3_p88_最下段、 18_p14_Table 2_Tu et al. (1985)、 22_p25_下から 2 段目)
	CHO/HGPRT	10、 25、 50、 75、 100 µg/mL (-S9) 25、 100、 250、 500 µg/mL (+S9) EPA: Acceptable/Non- Guideline	陰性 (参照 3_p89_4 段目、 64_Butler et al (1996))

第 276 回動物用医薬品専門調査会

試験	試験対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝臓細胞	5~50 µg/mL EPA: Acceptable/Guideline	陰性 (参照 3_p89_3 段目、7_p4_11 項)
	ラット肝細胞	1~100 µg/mL	陰性 (参照 18_p14_Table 2_McKeon & Phil (1991)、41_p71_2 段目)
	ヒト肝臓切片	0.05、0.2、0.5、1.0、1.5、2.5 mM EPA: Acceptable/Non-Guideline	陰性 (参照 3_p89_最下段、7_p4_11 項、62_Beamand et al (1996))
	ヒト肝臓切片	0.05~2.5 mM	陰性 (参照 18_p14_Table 2_Lake (1995)、41_p71_5 段目)
	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 EPA: Acceptable/Non-Guideline	陰性 (参照 3_p89_4 段目、64_Butler et al (1996))
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 41_p70_4 段目)
	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 7_p3_11 項、18_p14_Table 2_McGregor et al. (1988)、38_p104, p140_Table LVI、41_p70_3 段目)
点突然変異試験	CHO 細胞	25~500 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 7_p3_11 項)
細胞変異試験	SHE50 細胞、SHE53 細胞	0.5、1.0、3.0 µg/mL	陰性 (参照 41_p71_4 段目、63_Amacher, Zelljadt(1983))
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	陰性 (参照 3_p89_1 段目) EPA: Acceptable/Guideline

第 276 回動物用医薬品専門調査会

試験	試験対象	用量	結果
		間処理)	
		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 7_p4_11 項)
		25~99.9 µg/mL 62.6~251 µg/mL(±S9)	陰性 (参照 18_p14_Table 2_Murli (1991)、41_p70_一番下)
		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_p89_4 段目、64_Butler et al (1996))
		詳細不明 EPA: Acceptable/Guideline	陰性 (参照 3_p89_2 段目)
		詳細不明 (±S9)	陰性 (参照 41_p70_5 段目)
	CHO-W-B1 細胞	144、248、287 µg/mL (- S9) 99、396、496 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 41_p71_1 段目、 60_Galloway et al (1987))
	チャイニーズハム スター細胞 ラット骨髓細胞 蚕	詳細不明	陰性 (参照 19_p17_7(ii))
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 41_p71_3 段目、 60_Galloway et al (1987))
	CHO-K1 細胞	0.1、0.2、0.25、0.3、 0.35 mM (-S9) 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6	陽性 (±S9) (参照 3_p90_3 段目、 61_Tayama (1996))

試験	試験対象	用量	結果
		mM (+S9) EPA: Acceptable/Non-Guideline	
	CHO 細胞	詳細不明 (±S9) EPA: Acceptable/Guideline	陰性 (参照 3_p90_2 段目)

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

【事務局】

①遺伝子突然変異試験 (CHO 細胞) (p81) について、参照 3、18、22 が同一の試験と判断し記載しましたが、参照 22 のみ±S9 で用量が逆になっています。参照 3、18 に合わせて記載しましたが、この記載でよいかご確認をお願いします。

②姉妹染色分体交換試験 (CHO-K1 細胞) (p83) での陽性所見 (参照 61) について、著者らは、参照 60 の試験との結果の違いについて以下の考察をしていました。上の表中の記載でよいか、試験設計に係る注釈を足すべきか等、ご意見ありましたらお願いします。

- ・参照 60 の試験 (特に-S9) では、0.05mM (最高) という低い濃度で、長時間ピペロニルブトキシドにばく露させた。
- ・本試験 (参照 61) では被検物質の純度 (>90%) が結果に影響した疑いがある。(ただし、参照 60 の試験における純度は不明。)

【石川専門委員】

①結果の表し方 (-S9 Equivocal, +S9 Negative) は揃っているのですが、この記載でよいと思います。

②試験設計の影響について注釈を足すと他の試験でも同様のことがおこる可能性があります。被験物質の純度については、「>90%以上」という純度がやや低い値でもあるため、不純物が影響している可能性を著者らが言及しているのだと思いますが、他の報告で使用しているピペロニルブトキシドの純度については、参照 18 の 14 ページに掲載されているものは 90%前後ですので、ここだけ注釈をつける必要はないと思います。2024 年に Mutation Research に報告された論文 (<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2024.111853>) においては、ピペロニルブトキシド単独で処理した CHO 細胞において、対照群と比較して有意な SCE の増加は認められなかったとありました。ここで使っている Sigma-Aldrich 社の製品の純度を Web で公開されている SDS で確認すると、分析用標準品は≥98%という記載がある一方で、合成用のグレードだと 90%のものがあるようですが、本文中に純度の言及はあり

1 | ません。

2

3

表 61 *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 日間強制経口投与)	陰性 (参照 7_p3_11 項、18_p14_Table 2_Epstein et al. (1972)、 19_p17_7(iii)、39_p30)
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 22_p25_最下段)
	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) EPA: Acceptable/Non- Guideline	陽性 (参照 3_p90_最下段、 65_Vardavas et al (2016))
DNA 損傷試験	マウス精巣	640	陰性 (参照 25_p3_para1)

4

5 | 【事務局】

6 | ①優性致死試験について、参照 7 のみ原著が不明ですが、動物種、投与量等が同じだったことから、参照 18 及び 19 と同一の試験と考え記載しました。また、参照 7 及び 19
7 | は陰性、18 は不明瞭と結論しています。原著 (参照 39) をご確認ください、陰性と判
8 | 断可能かご検討お願いします。

9

10

11 | ②また、ウサギの小核試験 (参照 65、2016 年の文献) については、4 か月間被験物質を
12 | 投与、72 時間培養後に観察する試験設計にて実施されたものです。EPA (参照 3) は
13 | Acceptable/Non-Guideline として評価対象に含まれていますが、HC (参照 41、46) の
14 | 評価対象には含まれておりませんでした。EPA の評価書 (参照 3) の p25 には以下のと
15 | おり記載されていますが、p28 の変異原性に係る考察においては本試験結果について触
16 | れられておりませんでした。本試験は試験設計が特殊ですが、試験が成立しているか、
17 | 遺伝毒性を評価することができる試験であるかご確認ください、上の表中の記載でよい
18 | か、参考資料扱いとするか、表から落として本文中に考察のみ記載するか、ご意見あり
19 | ましたらお願いします。

20

21

22

23

24

Long term exposure (4 months) of New Zealand white male rabbits to PBO (22.5 or 45 mg/kg/day), significantly increased binucleated cells with micronuclei (BNMN), micronuclei (MN) and the cytokinesis block proliferation index (CBPI) in lymphocytes. BNMN and MN continued to increase after four months. Histopathological examination of lesions showed damage involving inflammation, attaining lymphoplasmacytic infiltration in the high dose

1 groups. This study concluded that PBO caused liver and kidney inflammation and induced
2 genotoxicity.

3
4 【石川専門委員】

5 ①同じ試験を参照していることでよいと思います。
6 参照 39 の本文と Table 4 をみると、i.p.では用量と反応が逆転 (dose reversal) してお
7 り、ピペロニルブトキシドの影響による結果かは判断できないため参照 18 では不明瞭
8 としていると考えます。また、一週間の交配期間のみという限定したで得られた結果で
9 あることから、総合的に判断して「陰性」と判断可能だと思えます。

10
11 ②参照 65 の試験は長期間投与という意味で特殊な試験系になっており、通常の小核試
12 験と単純な比較はできませんが、このまま表には掲載した方がよいです。ただし、2ヶ
13 月後と4ヶ月後の結果に大きな違いがないこと、同じ条件で確認しているシペルメトリ
14 ンも同程度の結果であること、CBPI (細胞質分裂阻害増殖指数) は、投与初期 (0ヶ月)
15 から4ヶ月後にわたって、コントロール群と被験物質処理群に違いがないことなどから、
16 試験結果の取扱いについて本文中で考察する方がよいと考えます。

17
18 事務局注：シペルメトリンについては、食品安全委員会では 2018 年に評価し、遺伝毒
19 性は認められなかったと結論しています。

20
21 マウスリンパ腫細胞の前進突然変異試験、CHO-K1 細胞の姉妹染色分体交換試験の
22 うち1試験及びウサギの *in vivo* 小核試験で陽性、CHO 細胞の遺伝子突然変異試験で
23 不明瞭な結果を示したが、*in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、姉妹染色分
24 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
25 で陰性であり、動物用医薬品専門調査会は、ピペロニルブトキシドは生体にとって問
26 題となる遺伝毒性はないと考えた。(参照 3、7、18、19、22、25、38、39、41、48、
27 59、60、61、62、63、64、65)

28
29 【事務局】

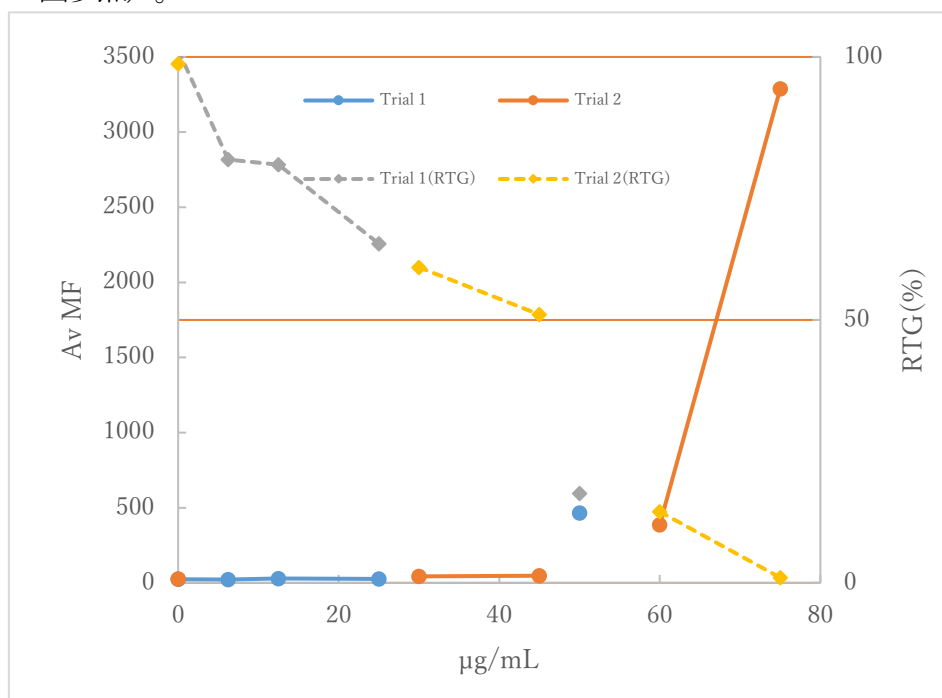
30 過去の評価書との整合から、考察は表の後に移動させました。

31
32 一部の試験で陽性 (p82,83,85)、不明瞭 (p81) との結果になっていますが、JMPR、
33 EMEA 及び HC は遺伝毒性なし、EPA は変異原性の懸念は低いと結論しています。陽
34 性所見に係る試験は原著を入手しているため、海外の判断については記載しない案を作
35 成しています。

36 陽性となった試験について原著をご確認いただき、試験設計等から陽性と判断可能か(参
37 考資料等にすべきか)、又は陽性と判断する場合でも他の試験の結果から陽性を打ち消
38 し総合的に陰性と判断可能か、ご検討ください。

39
40 【石川専門委員】

- 1 • マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験で濃度範囲が異なる 1 回目と 2 回目の
 2 結果をみると（参照 38 p140 Table LVI）、30 μ g/mL 以上で陽性と判定されています
 3 が、陽性と判定されている濃度では相対的な細胞増殖率（RTG）が 50%よりも低く、
 4 細胞死や増殖阻害が変異コロニー数増加に影響している可能性が排除できません（下
 5 図参照）。



- 6
 7
 8 • In vitro 姉妹染色分体交換試験は、設定された濃度範囲が狭く、SCEs が誘発される高
 9 濃度では DSC が低く細胞毒性の影響があるかもしれません（参照 61 p252 Table 1）
 10 筆者が述べているように長時間暴露を行う試験設計にも起因している可能性があります。
 11
 12 • In vivo 小核試験は、ウサギを使った長期間投与による試験で 2 ヶ月後と 4 ヶ月後に
 13 有意な小核誘発が報告されていますが、後述するように投与期間には依存しておらず、
 14 同時に検討した他の物質と同程度の数であることから（参照 65 p253 Table 2）、ピペ
 15 ロニルブトキシド特有の結果であると判断することは難しいと考えます。
 16 • 2024 年の論文の結果も含め、多くの試験結果が陰性であることを鑑みると、ピペロニ
 17 ルブトキシドには陽性の結果が報告されているものの、明確な変異原性を示す懸念は
 18 低く、総合的に判断すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられると
 19 思います。

20
 21 **9. 経皮投与、吸入ばく露等試験**

22 **(1) 急性毒性試験（経皮及び皮下投与並びに吸入ばく露）**

23 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
 24 与並びに吸入ばく露）が実施された。

25 結果を表 62 に示した。

1
2

表 62 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_p11_Table 3、18_p4_Table 1、22_p22_Table 3
	ウサギ	不明	>1,880	参照 19_p7_3.2 項
皮下	ラット	不明	15,900 ^a	参照 18_p4_Table 1、19_p7_3.1 項
吸入	ラット	不明	>5.9 ^b	参照 3_p62_下から 3 段目、18_p4_Table 1、22_p22_Table 3

3 a：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
4 断した。

5 b：参照 18 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
6 断した。

7 **【事務局】**

8 吸入投与では、参照 18 では 5,900 mg/L、参照 3 では 5.9 mg/L、参照 22 では 5,900
9 mg/m³ (=5.9 mg/L) と記載されておりますが、参照 18 が誤りと考え、参照 3 及び 22
10 の記載を採用しました。

11
12 **(2) 13 週間吸入毒性試験（ラット）**

13 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
14 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
15 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
16 定、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

17 毒性所見を表 63 に示した。

18 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
19 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
20 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
21 量依存性はみられなかった。

22 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、
23 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
24 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
25 を 155 mg/m³ と判断した。（参照 3_p74_3 段目、18_p5_para 7、22_p23_上から 3
26 段目、41_p66_1 段目）

27
28 表 63 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	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	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

1 a : 74 及び 155 除く

2
3 **(3) 吸入毒性試験 (ラット)**

4 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
5 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⁷⁵、溶媒 ; 鉱物油)
6 による吸入毒性試験が実施された。

7 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
8 19_p8_3.3)

9
10 **(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)**

11 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
12 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)
13 による亜急性毒性試験が実施された。

14 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
15 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/
16 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
17 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
18 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
19 した。(参照 3_p74_2 段目、22_p23_上から 2 段目、41_p65 最下段)

20
21 **(5) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

22 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、

⁷⁵ 溶媒 : 鉱物油

1 20%溶液⁷⁶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
2 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
3 る試験では皮膚への軽度な刺激がみられたとしている。(参照 19_p7_3.2, p9_4.2)

4
5 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
6 シドの点眼 (6 種の溶液⁷⁷、0.1 mL) による眼刺激性試験が実施された。投与 1、24
7 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
8 所的な刺激性 (眼の発赤及び腫れ、流涙並びに角膜充血) がみられたが、2 例を除き
9 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
10 19_p8_3.4、21_p159)

11
12 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
13 の溶液⁷⁸、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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 かった。(参照 21_p160, 162, 163)

20
21 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、
22 3 回/週) による皮膚感作性試験 (modified Buehler 法) が実施された。EMEA は、
23 紅斑又は水腫はみられなかったとしている (参照 7_p5_13 項)。

24 25 10. その他の試験

26 (1) 肝毒性及び肝臓癌に関するメカニズム検討試験

27 各種メカニズム検討試験の結果、ピペロニルブトキシドの発がん機序は AhR、CAR、
28 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
29 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
30 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
31 発がん性には閾値があると考えられた。(参照 3_p81~84、41_p12, p75~81)

76 溶媒：フタル酸ジメチル

77 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)

78 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)

① 肝臓への影響に関する試験（マウス）

【事務局】

前回の調査会で亜急性毒性試験の項目に記載しており、内容については審議済みです。

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亜急性毒性試験が実施された。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 NaPB0.05ppm 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 と同様であったが、NaPB と比べてあまり顕著ではなかった。(参照 3、52)

② 肝臓への影響に関する試験（ラット）

【事務局】

前回の調査会で亜急性毒性試験の項目に記載しており、内容については審議済みです。

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亜急性毒性試験が実施された。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、52)

③ CYP誘導に関する試験(マウス、ラット)

マウス(Swiss、Swiss-webster、C57BL/6、DBA/2(AhR knock-out)、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。

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(constitutive androstane receptor) 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)陽性細胞等が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。

(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64にまとめた。(参照3_p86_2段目~p88_2段目)

表 64 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 与	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。脾臓の B 細胞活性化が減少し、IgM ポジティブ B 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 μ M) 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。プレスロイド (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、プレスロイド単独よりも強く阻害した。 プ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。

1

2 (3) 雌生殖器毒性試験 (ラット)

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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 濃度高値、発情前
9 期の血中インヒビン濃度低値がみられた。

10 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
11 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、
12 543.8 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
13 μ g/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、
14 子宮絶対重量減少、子宮上皮細胞厚減少がみられた。

15 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
16 トキシドの IC₅₀ (2.24 \times 10⁻⁵M) は、4-ヒドロキシタモキシフェン⁷⁹の IC₅₀ (3.11 \times
17 10⁻¹⁰M) より高かった。

18 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と考えら

⁷⁹ 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

1 れた。(参照 3_p78_2 段目、47)

3 (4) 発生毒性に関するメカニズム検討試験

4 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
5 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_p77_最下段)

7 1 1. ヒトにおける知見

8 ヒトにおいて問題となる知見はなかった。

10 (1) 疫学研究

11 黒人及びドミニカ人の母親 (230 人) 及び新生児について、妊娠後期の 48 時間に周
12 辺空气中ピペロニルブトキシド濃度を測定し、生後 36 か月における認知能力及び運
13 動機能の発達との関係を調べるコホート研究が行われた。妊娠中に空气中ピペロニル
14 ブトキシド濃度が 4.34 ng/m³ を超える子供は、より低い濃度の子供より精神発達試験
15 のスコア (精神発達インデックス) が低かった。ただし、妊娠後期の 48 時間のばく露
16 と、生後 36 か月の新生児における運動発達との間には有意な関係はみられなかった。
17 これらの結果から、著者らは、出生前のピペロニルブトキシドへのばく露は、生後 36
18 か月における神経発達に負の影響を及ぼすと考えられたとした。HC は、母親、胎児
19 及び生後 36 か月の新生児におけるピペロニルブトキシドへのばく露に係る体内測定
20 結果が不足しており、本報告の重大な限界であるとしている (参照 3_p91_3 段目、
21 41_p13_3.1.1、50)

23 (2) その他の試験

24 ① 経口投与試験

25 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
26 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
27 られなかった。(参照 19_p17_8.(i)、18_p15_para 1)

29 ② 経皮投与試験

30 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) 、
31 8 時間後に洗浄した結果、2.2%が吸収されていた。(参照 7_p1_3 項_line 12)

32
33 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
34 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
35 ド濃度を測定した結果、イソプロピル製剤で 2.24%、水性製剤で 0.52%が吸収された。
36 (参照 3_p14_下から 2 段目)

37
38 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
39 溶液を前腕腹側に塗布 (ピペロニルブトキシド 0.68 mg/9 cm²) し、30 分後に洗浄し
40 た結果、塗布量の 2.1±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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

- 1 れなかった。(参照 40)

1 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

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

4 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 5 日間経口又は経皮投与
5 による薬物動態試験の結果、最終投与 22 時間後までに 89%TAR 以上が排泄された。
6 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、
7 肝臓、腎臓及び乳では M7 が主要な残留物であった。

8 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 28 から 30 日間経口投与
9 による残留試験の結果、脂肪で最も高濃度検出され、脂肪の平均残留値は牛で 146
10 mg/kg、鶏で 12 mg/kg であった。乳からは期間を通し同程度（平均 5.5 mg/kg）、卵
11 からは投与開始 7 日後以降同程度（平均 1.4 mg/kg）検出された。また、牛、豚及び
12 鶏を用いたピペロニルブトキシド 0.2%懸濁液の単回噴霧投与による残留試験の結果、
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 満であった。

22 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
23 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
24 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吸又は糞尿中に
25 排泄された。組織、カーカス中の放射能濃度はマウスでは 10%TAR 未満、ラットで
26 は 1.5%TAR 未満であり、組織への分布は少なかった。ラットでは肝臓 (1.1~1.2 mg/kg)
27 及び消化管 (2.0 mg/kg) に比較的多く分布した。糞中では未変化体及び MG が
28 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つ
29 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
30 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。

31 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
32 抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死）、腎臓（重量増加、尿管変性）、
33 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
34 られた。

35 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、
36 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
37 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。

38 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
39 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
40 みられた。

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 マウス及びラット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
2 響がみられない用量で児動物の体重低値が、ラットでは母動物で毒性影響がみられた
3 用量で繁殖効率低下がみられた。

4 催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性はみられなかった。

5 各試験における無毒性量等を表 65 に示した。

6 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
7 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
8 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。

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

【事務局】

14 農薬専門調査会において、残留農薬の評価指針及び評価書評価の考え方にに基づき、以下
15 を追記予定です。

- 16 ・植物体内運命試験や作物残留試験等の結果
- 17 ・農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質について
- 18 ・ARfD の設定について（毒性所見の発現時期に関する記載や投与初期にみられた所見
19 についての判断の変更を含む。）
- 20 ・ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認する
21 こと

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 <参考>
2 <JMPR (1995 年) >[参照 18_p16]

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

3
4 <EPA (2017 年) >[参照 3_p27, 29]

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

5
6 **【事務局】**
7 EPA が設定した ARfD については農薬専門調査会で追記予定です。
8

9 <EMEA (1999 年) >[参照 7_p6_18]

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

10
11 <HC (2020 年) >[参照 41_p17_3.2.3]

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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

(不確実係数) 100

1
2
3
4
5
6
7
8
9

【事務局】
HC が設定した ARfD については農薬専門調査会で追記予定です。

<APVMA (2021 年) > [参照 49_p116]
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

(参照 3、7、18、19、41、49)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

表 65 各試験における無毒性量等
(結論に応じ、追って修正)

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○専 門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	HC		
マウス	2 週間 亜急性 毒性試 験(1)	623、1,490							(参考資料)	(参考資料)
	20 日 間亜急 性毒性 試験 (2)	雄：0、 151、459、 1,441 雌：0、 188、518、 1,276	150 ⁸¹ 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 (3)	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)	

⁸⁰ 各試験の内容は PACC、ADI は APVMA を参照して記載

⁸¹ 飼料中濃度 1,000、3,000、9,000ppm を 150、450、1,350 mg/kg 体重/日に換算

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		HC
	3 か月 間亜急 性毒性 試験 (4)	0、10、 30、100、 300、1,000					100		(参考資料)
	90 日 間亜急 性毒性 試験(5)	雄：10.3、 309、1,127 雌：30.8、 318、1,054						(参考資料)	(参考資料)
	12 か 月間慢 性毒性/ 発がん 性併合 試験 (1)	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、肝細胞腺腫及 び癌 (雄)
	78 週 間慢性 毒性試 験 (2)	0、30、 100、300		設定せず 肝臓重量増加	30 肝臓への影響				雄：30 (LOAEL) 肝臓絶対及び相対重 量増加 雌：30 肝臓絶対及び相対重 量増加 肝細胞過形成

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	
	18 か月間発がん性試験 (3)	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 (4)	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) 発がん性なし
	18 か月間慢性毒性試験 (5)	0、30、100、300	/	/	/	/	30 発がん性なし	(参考資料)
	慢性毒性/発がん性併合試験 (6)	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	30 肝臓重量増加 (雌雄)、肝細胞腺腫 (雄)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		HC
	7 週間 亜急性 神経毒性試験 (2)	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	(参考資料)
	繁殖試験 (1)	0、214、 429、857	児動物：225 ⁸² 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 嗅覚性方向反応行動 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 ⁸² (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 性方向反応行動、 歩行及び立ち上がり 減少	(参考資料)

⁸² 飼料中濃度 1,500、3,000、6,000ppm を 225、450、900 mg/kg 体重/日に換算

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		
	繁殖試験(2)	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、嗅覚性方向反応行動減少、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、嗅覚性方向反応行動減少及び総移動距離増加	(参考資料)
	繁殖試験(3)	0、200、600、1,800ppm	親動物：319 (600ppm) 直立時間増加 児動物：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) (LOAEL) 直立時間増加 児動物：34 (200ppm) 体重減少	(参考資料)
	繁殖試験(4)	0、100、300、900ppm	設定せず (判断の詳細不明)	/	/	/	/	/	(参考資料)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		HC
	繁殖試 験(5)	0、150、 300、 600ppm	設定せず (判断の詳細不明)						(参考資料)
	2 世代 繁殖試 験 (6)	0、143、 286、571、 1,143	親動物：設定せず (判断の詳細不明) 児動物：319 ⁸³ 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 嗅覚性方向反応行動 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) 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	(参考資料)
	発生毒 性試験 (7)	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)

⁸³ 飼料中濃度 1,000、2,000、3,000、4,000ppm を 159、317、648、1,237 mg/kg 体重/日 (F₀) 又は 171、319、665、1,341 mg/kg 体重/日 (F₁) に換算

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	HC	
	発生毒 性試験 (8)	経口 器官形成期 間中				300 より大 きい			(参考資料)
ラ ット	15 日 間亜急 性毒性 試験 (6)	経口				5 酵素異常			(参考資料)
	3 週間 亜急性 毒性試 験 (7)	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 (8)	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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	
	9 週間 亜急性 毒性試験 (9)	経口				50 未満 酵素異常		(参考資料)
	12 週 間亜急性 毒性試験 (10)	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 (11)	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 (12)	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 ⁸⁴ (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)

⁸⁴ 飼料中濃度 6,000、12,000、24,000ppm を 300、600、1,200 mg/kg 体重/日と換算。

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		
	13 週 間亜急 性毒性 試験 (13)	0、250、 500、 1,000、 2,000、 3,000			設定せず 肝臓への影響			(参考資料)	保留 雄：250 (LOAEL) 体重増加抑制 (、肝 臓重量増加) 雌： (参考資料)
	17 週 間亜急 性毒性 試験 (14)	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			(参考資料)
	2 年間 慢性毒 性/発がん性併 合試験 (7)	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 肝臓及び腎臓への影 響 発がん性なし

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	
	2 年間 発がん 性試験 (8)	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
	107 週 間発が ん性試 験 (9)	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) 発がん性なし
	104 週 間慢性 毒性試 験 (10)	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) 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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		HC
	2年間 慢性毒 性試験 (11)	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 (12)	経口				5 体重増加抑 制			(参考資料)
	2年間 発がん 性試験 (13)	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			(参考資料)
	2年間 発がん 性試験 (14)	経口				発がん性： 250 より高 い			(参考資料)
	2世代 繁殖試 験 (9)	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)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	
	2 世代 繁殖試 験 (10)	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) 又は 94 (雌) 体重及び摂餌量減少 児動物：68 体重低値
	2 世代 繁殖試 験 (11)	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：469 毒性影響なし
	発生毒 性試験 (12)	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 発生：200 椎体頸部未骨化	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 椎体頸部未骨化 催奇形性なし

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO		HC
	発生毒性試験 (13)	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)
	発生毒性試験 (14)	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 (15)	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	母動物及び児動物： 500 毒性影響なし 催奇形性なし	
	発生毒性試験 (16)	0、630、 1,065、 1,800 投与期間不明	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	(参考資料)	

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	HC	
	発生毒性試験 (17)	経口 器官形成期間中	/	/	/	500、125、 1,000 より大きい	/	/	(参考資料)
ウサギ	3週間 亜急性 毒性試験 (15)	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)
	発生毒性試験 (18)	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 (19)	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
	発生毒性試験 (20)	経口 器官形成期間中	/	/	/	約 100	/	/	(参考資料)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専 門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	HC		
イヌ	8 週間 亜急性 毒性試 験 (16)	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)
	1 年間 慢性毒 性試験 (15)	雄：0、3、 16、53 雌：0、3、 16、71	15.5 ⁸⁵ 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、 臨床化学的变化 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 ⁸⁶ 体重及び摂餌量減 少 肝臓重量増加	15.5 体重増加抑制、 ALP 活性上昇、肝 臓絶対及び相対重量 増加、胆嚢絶対及び 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） 3 体重及び摂餌量減少 肝臓重量増加	
	1 年間 慢性毒 性試験 (16)	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)

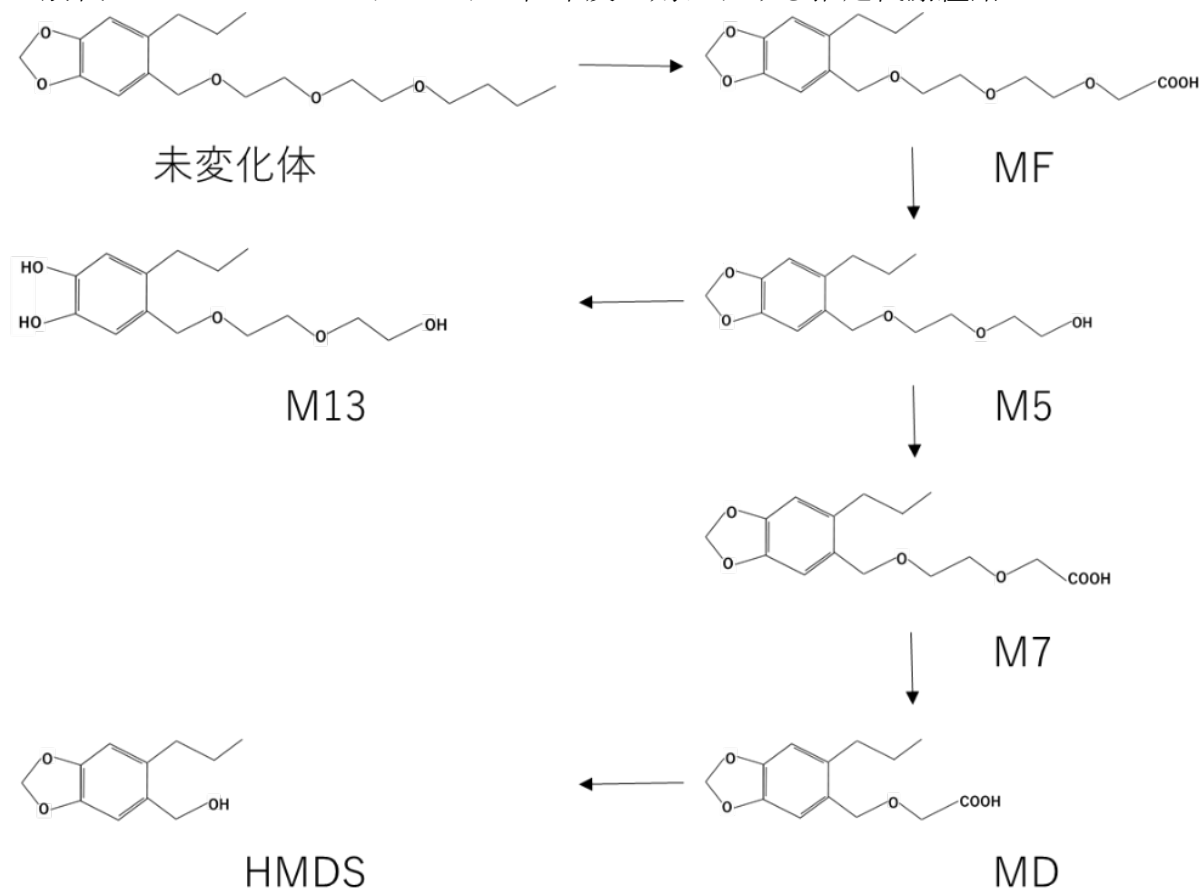
⁸⁵ 飼料中濃度 100、600、2,000ppm を 2.9、15.5、52.8 mg/kg 体重/日（雄）又は 2.8、16.3、71.0 mg/kg 体重/日（雌）と換算。

⁸⁶ 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。

第 276 回動物用医薬品専門調査会

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○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA ⁸⁰	FAO	HC	
サル	4 週間 亜急性 毒性試験 (17)	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 (15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験 (15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験 (15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験 (15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験 (15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験(15)	イヌ 1 年間慢性毒性試験 (15)

1 <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>

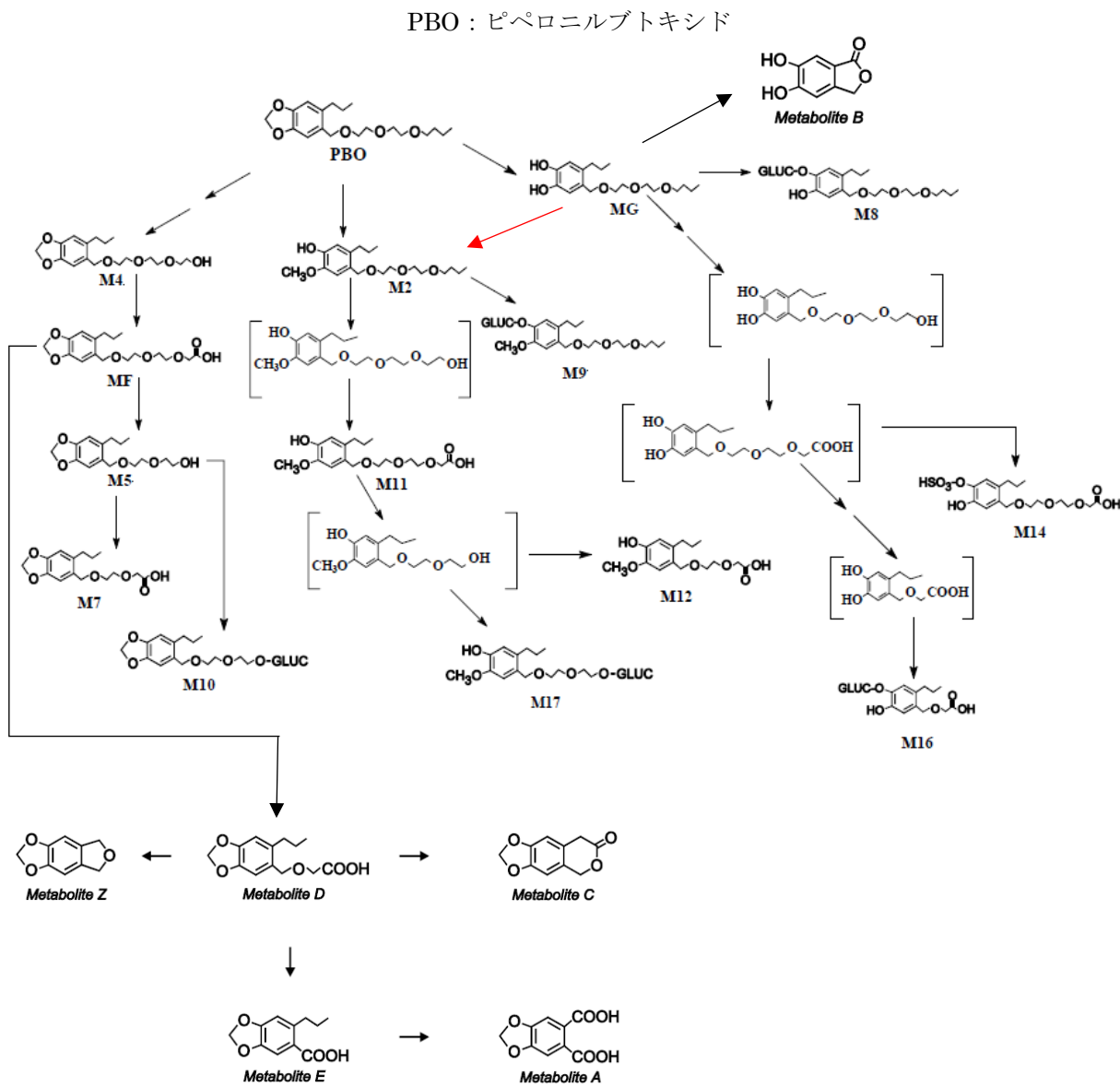


2
3
4
5

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

1 <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>

2
3
4



5
6

7

8 (参照 51 の考察を基に、JMPR 評価書 (参照 2) の Figure 2 (p612) 及び 3 (p614)

9 を一部改変)

10

11

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 <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-sulfoxybenzyloxy)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

第 276 回動物用医薬品専門調査会

M26	2'-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxymethyl]4',5'-methylenedioxypropiofenone
M27	2-ethylcarbonyl-4,5-methylenedioxybenzaldehyde

1
2

(参照 2_p609)

第 276 回動物用医薬品専門調査会

1 <別紙 4 : 検査値等略称> 審議後整理します。

略称	名称
A/G 比	albumin / globulin ratio : アルブミン/グロブリン比
Alb	albumin : アルブミン
ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
BUN	blood urea nitrogen : 血中尿素窒素
BrdU	Bromodeoxyuridine : ブロモデオキシウリジン
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
FSH	follicle stimulating hormone : 卵胞刺激ホルモン
GC-FID	gas chromatograph - 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
LH	luteinizing hormone : 黄体形成ホルモン
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
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 residue : 総残留放射能
UA	uric acid : 尿酸
WBC	white blood cell : 白血球数

1
2

第 276 回動物用医薬品専門調査会

- 1 <参照> 順番は審議後整理します。
- 2 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
- 3 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. 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. Francis X. Kamienski, John 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. Committee for Veterinary Medicinal Products PIPERONYL BUTOXIDE Summary Report, EMEA/MRL/537/98-FINAL(1999)
8. 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）
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-6（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-1（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-10（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-11（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-20（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-21（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-15（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-16（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-3（非公表）
18. 903. Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II.
19. 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

20. 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
21. Merritt P. Sarles, Walter E. Dove, Donald 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
22. FAO specification and Evaluations for Agricultural pesticides PIPERONYL BUTOXIDE (2011)
23. T. Fujitani, T. Tanaka, Y. Hashimoto et al. Subacute toxicity of piperonyl butoxide in ICR mice. 1993, Toxicology, 83; 93-100
24. Toyohito Tanaka, Behavioural effects of piperonyl butoxide in male mice., 1993, Toxicology Letters, 69; 155-161
25. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL PESTICIDES AND AGRICULTURAL CHEMICALS (STANDING) COMMITTEE SIXTIEN MEETING (4-5 AUGUST, 1983)
‘.2.9 Piperonyl butoxide – Review of literature
26. T. Fujitani, Y. Tada, M. Yoneyama, Hepatotoxicity of piperonyl butoxide in male F344 rats. 1993, Toxicology, 84; 171-183
27. Tomoko Fujitani, Hiroshi Ando, Kazumasa Fujitani et al. Sub-acute toxicity of piperonyl butoxide in F344 rats. 1992, Toxicology, 72; 291-298
28. 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
29. Merritt P. Sarles, William 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
30. O. Takahashi, S. Oishi, T. Fujitani et al., Piperonyl butoxide induces hepatocellular carcinoma in male CD-1 mice. 1994, Arch Toxicol, 68;467-469
31. 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
32. Richard H. Cardy, Roger A. Renne, John W. Wamer et al. Carcinogenesis Bioassay of Thechnical-Grade Piperonyl Butoxide in F344 Rats. 1979, J Natl

- Cancer Inst, 62(5); 569-578
33. Toyohito Tanaka, Effects of piperonyl butoxide on F1 generation mice., 1992, Toxicology Letters, 60; 83-90
 34. 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
 35. Toyohito Tanaka, Tomoko Fujitani, Osamu Takahashi et al., Developmental toxicity evaluation of piperonyl butoxide in CD-1 mice., 1994, Toxicology Letters, 71; 123-129
 36. 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
 37. K.S. Khara, 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
 38. Douglas B. McGregor, Alison Brown, Pamela Cattnach et al., Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation Assay. 1988, Environmental and Molecular Mutagenesis, 12; 85-154
 39. Samuel S. Epstein, Elsie Arnold, Joan Andrea et al. Detection of Chemical Mutagens by the Dominant Lethal Assay in the Mouse. 1972, Toxicology and Applied Pharmacology, 23; 288-325
 40. 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
 41. Piperonyl butoxide and associated end-use products, Health Canada, 17 Sep. 2020
 42. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)
 43. JMPR 2002 Piperonyl buroxide(062)
 44. 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
 45. WH Butler, KL Gabriel, TG Osimitz and FJ Preiss Oncogenicity studies of piperonyl butoxide in rats and mice. 1998, Human & Experimental Toxicology, 17; 323-330
 46. Piperonyl butoxide and associated end-use products, Health Canada, 2 Mar. 2023
 47. Hayashi S, Taketa Y, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Irie K, Watanabe G, Yoshida M. Effects of pyperonyl butoxide on the female reproductive tract in rats. 2013, The Journal of Toxicological Sciences 38 (6), 891-902

48. White, T.J., Goodman, D., Shulgin, A.T., Castagnoli, N., Lee, R. & Petrakis, N.L. Mutagenic activity of some centrally active aromatic amines in *Salmonella typhimurium*. 1977, *Mutat Res.*, 56; 199-202.
49. 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
50. Megan K Horton, Andrew Rundle, David E Camann, Dana Boyd Barr, Virginia A Rauh, Robin M Whyatt. Impact of Prenatal Exposure to Piperonyl Butoxide and Permethrin on 36-Month Neurodevelopment Pediatrics. 2011 Mar; 127(3): e699–e706.
51. J Byard, D Needham, Metabolism and excretion of piperonyl butoxide in the rat, 2006, *Xenobiotica*, 36(12); 1259-1272
52. John C. Phillips, Roger J. Price, Morag E. Cunninghame, Tom G. Osimitz, Andrew Cockburn, Karl 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
53. 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
54. T. Tanaka, Reproductive and neurobehavioural effects of piperonyl butoxide administered to mice in the diet, *Food Additives & Contaminants*, 2003, 20 (3), 207-214
55. Toyohito Tanaka, Osamu Takahashi, Shinshi Oishi, Akio Ogata, Effects of piperonyl butoxide on spontaneous behavior in F1-generation mice, *Toxicol Ind Health*, 2009, 25(7), 489-497
56. Toyohito Tanaka, Akiko 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
57. Toyohito Tanaka, Akiko 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
58. Toyohito Tanaka, Tomoko Fujitani, Osamu Takahashi, Shinshi Oishi, and Masako Yoneyama, Developmental Toxicity Study of Piperonyl Butoxide in CD Rats, *Toxicology and Industrial Health*, 1995, 11 (2), 175-184
59. 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
60. 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
61. Sumiko Tayama, Cytogenetic effects of piperonyl butoxide and safrole in CHO-K1 cells, *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1996, 368 (3–4), 249-260

62. Jenny A. Beaman, Roger J. Price, John C. Phillips, William H. Butler, G.Denys Glynne Jones, Tom 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
63. 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
64. 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
65. Alexander I. Vardavas, Polychronis D. Stivaktakis, Manolis N. Tzatzarakis, Persefoni Fragkiadaki, Fotini Vasilaki, Maria 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