

(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】

・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 3）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 4）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。

- ・この色の部分は、調査審議後削除します。
- ・前回の調査会資料において赤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。
- ・前回の調査会において、「原著入手中のため次回以降審議」としていた試験について、原著（参照 51、52）が入手できたため追記いたしました。
- ・前回の調査会当日のご意見による修正や原著をもとに追記した部分（以下）は赤字見え消し（読みやすさを重視し一部反映）で記載しています。
  - ・ 図 1（p8）
  - ・ II. 1. （3）畜産物残留試験の①、②、⑤、⑭（p13, 14, 16, 21）
  - ・ II. 2. 動物体内動態試験の（8）（p26）
  - ・ II. 4. 亜急性毒性試験の（2）、（3）、（11）（p32, 33, 38）
- ・今回、特にご確認いただきたいのは上記の箇所ですが、前回未審議である亜急性毒性試験の（4）、（8）以降（p34, p36～）についても何かありましたらお願いいたします。
- ・コメント照会後の修正は青字でお示ししております。

令和 6 年（2024 年）11 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>.....	4
4	<食品安全委員会委員名簿>.....	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>.....	4
6	要 約.....	5
7	I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	6
8	1. 用途.....	6
9	2. 有効成分の一般名.....	6
10	3. 化学名.....	6
11	4. 分子式.....	6
12	5. 分子量.....	6
13	6. 構造式.....	6
14	7. 物理的・化学的性状.....	7
15	8. 使用目的及び使用状況.....	7
16	II. 安全性に係る試験の概要.....	8
17	1. 家畜等における薬物動態及び残留試験.....	9
18	(1) 家畜等の薬物動態試験.....	9
19	(2) 家畜等代謝試験.....	11
20	(3) 畜産物残留試験.....	13
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）.....	23
24	(3) ラット（経口投与②）.....	23
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）.....	29
31	(10) ラット（経口投与⑨）.....	29
32	(11) ラット（経口投与⑩）.....	29
33	<del>(12) ラット（経口投与⑪）</del> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">原著入手中のため、次回以降審議</span> .....	29
34	(1-3-2) ラット（経口投与⑫）.....	30
35	<del>(14) ラット（経口投与⑬）</del> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">原著入手中のため、次回以降審議</span> .....	30
36	(1-5-3) イヌ（経口投与）.....	31
37	3. 急性毒性試験（経口投与）.....	31
38	4. 亜急性毒性試験.....	32
39	(1) 2週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	33
40	(2) 20日間亜急性毒性試験（マウス）.....	33

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

1	(3) 6 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	34
2	(4) 7 週間亜急性毒性試験 (マウス①) <参考資料> .....	35
3	(5) 7 週間亜急性毒性試験 (マウス②) <参考資料> .....	36
4	(6) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	36
5	(7) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	37
6	(8) 15 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	37
7	(9) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	37
8	(10) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	37
9	(11) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	39
10	(12) 9 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	40
11	(13) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	40
12	(14) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料>.....	42
13	(15) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②) .....	42
14	(16) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③) .....	43
15	(17) 17 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	45
16	(18) 3 週間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料> .....	45
17	(19) 8 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	46
18	(20) 4 週間亜急性毒性試験 (サル) <参考資料> .....	46
19	表 38 各試験における無毒性量等 .....	47
20	<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>.....	53
21	<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>.....	54
22	<別紙 3 : 代謝物/分解物/原体混在物略称> .....	55
23	<別紙 4 : 検査値等略称> 審議後整理します。 .....	57
24	<参照> 順番は審議後整理します。 .....	59
25		
26		

## 第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

### 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

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)

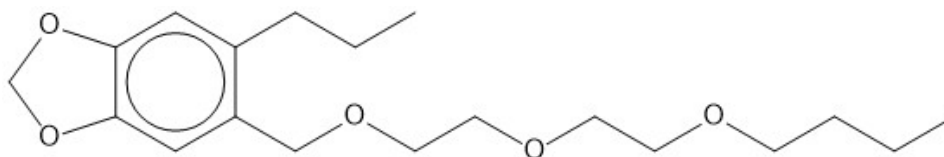
24 5. 分子量

25 338.4

26

(参照 2)

27 6. 構造式



28

29

30

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	: $1.33 \times 10^2$ 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

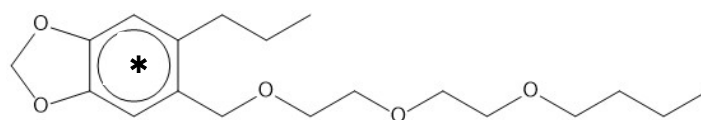
本評価書では、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)、欧州医薬品審査庁 (EMA)、米国環境保護庁 (EPA)、国際連合食糧農業機関 (FAO)、カナダ保健省 (HC) 及び農薬・農業化学品委員会 (PACC) 評価書<sup>1</sup>並びに動物用医薬品製造販売承認申請書の添付資料等をもとにピペロニルブトキシドの毒性等に関する主な知見を整理した。

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。

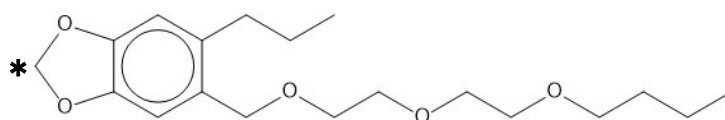
各種動態及び代謝試験で用いられたピペロニルブトキシドの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた (標識位置は図 1 参照)。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からピペロニルブトキシドの濃度 (mg/kg、mg/L) に換算した値として示した。

表 1 標識体の略称及び標識位置

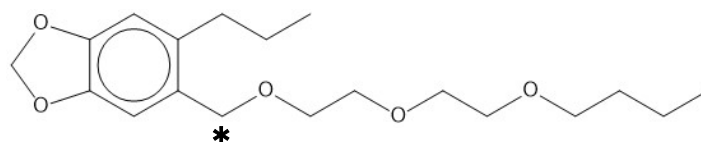
略称	標識位置
[Ring- <sup>14</sup> C]ピペロニルブトキシド	ベンゼン環の炭素を均一に <sup>14</sup> C で標識したもの
[Phe- <sup>14</sup> C]ピペロニルブトキシド	メチレンジオキシフェニル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[Met- <sup>14</sup> C]ピペロニルブトキシド	α-メチレン基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> C 標識ピペロニルブトキシド	<sup>14</sup> C で標識したもので標識位置が不明なもの



[Ring-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド



[Phe-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド



[Met-<sup>14</sup>C]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\_Figure 1)

<sup>1</sup> 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)

【事務局】

追加提出された参照 51 に[Ring -<sup>14</sup>C]標識体の構造が示されていたため、追記しました。

## 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 -<sup>14</sup>C]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 <sup>2</sup>	0.196
筋肉 (脚)	0.005	0.007	0.023
筋肉 (腰)	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

<sup>2</sup> 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。

84-96	0.02	4.48	3.48	0.02	4.28	3.42	0.06	5.26	0.97
96-108	0.05	11.6	1.44	0.04	8.6	2.58	0.07	5.34	1.63
108-120	0.03	5.25	2.55	0.02	3.54	2.88	0.06	6.29	1.15
合計	0.33	79.3	21.8	0.33	72.6	22.3	0.53	44.4	8.9

② 鶏（経口及び経皮投与）

産卵鶏（10羽/群）に、[Ring-<sup>14</sup>C]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。排泄物中の放射エネルギーは、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

1 (2) 家畜等代謝試験

2 ① 山羊 (経口及び経皮投与)

3 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)  
4 中の代謝物を HPLC、LC-MS 及び GC-MS で分析した。

5 結果を表 6 に示した。

6 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、  
7 M5、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  
8 経口投与群及び経皮投与群では微量であったが、100ppm 経口投与群では主要な成  
9 分であった。腎臓からは肝臓と同様の代謝物が検出されたが、濃度ははるかに低かつ  
10 た。脂肪からは、10ppm 経口投与群及び経皮投与群では未変化体のみ検出され、  
11 100ppm 経口投与群では構造不明の M15 が検出された。筋肉 (脚及び腰) からは、  
12 経皮投与群では未変化体のみ検出され、経口投与群で検出された代謝物の構造は同  
13 定されなかった。尿中からは、組織及び乳と同様の代謝物に加え、HMDS がみられ  
14 た。

15 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。

16 (参照 2、7)

17 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	-	-	-	-

19 -: 不検出 (検出限界は未報告)

20  
21 ② 山羊 (経口投与)

22 泌乳山羊 (2 頭) に、<sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシド 50 mg/kg 体重/日を 5 日間経  
23 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  
24 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。

25 結果を表 7 に示した。

1 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  
 2 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  
 3 代謝物が検出され、うち 3 種が同定された。試験期間中、尿に 71%TRR、糞に 18%TRR、  
 4 乳に 5%TRR が排泄された。（参照 7）

5  
 6 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

7 -: 参照 7 において記載なし

8  
 9 ③ 鶏（経口及び経皮投与）

10 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  
 11 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  
 12 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。

13 結果を表 8 に示した。

14 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  
 15 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  
 16 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  
 17 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  
 18 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  
 19 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）

20 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。

21  
 22 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	10ppm 経口投与	0.124	-	-	-	-

肪	100ppm 経口投与	4.295	-	-	-	-
	経皮投与	0.274	-	-	-	-
肝臓	10ppm 経口投与	-	0.003	0.002	0.003	0.016
	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  
6 及び 91.0 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0、100、300、900 及び 3000ppm 相当) を  
7 28 から 30 日間強制経口投与し、投与開始翌日から 27 日後まで乳を、最終投与 16  
8 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<sup>3</sup>及び大網)  
9 を採取し、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、  
12 腎臓、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) <sup>a</sup>**

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 <sup>b</sup>	0.14 <sup>b</sup>	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

<sup>3</sup> 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。

27	0.01	0.05	0.41	3.8 <sup>b</sup>
平均	0.01	0.04	0.39	5.5

a : 3 試料の平均値

b : 1 試料を異常値として除いた 2 試料の平均値

表 10 ピペロニルブトキシドの組織中平均残留濃度 (mg/kg)<sup>a</sup>

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<sup>4</sup>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)<sup>a</sup>

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)<sup>a</sup>

肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
0.06 <sup>5</sup>	0.20	0.18	2.5

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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。

1 a : 3 試料の平均値

2  
3 **③ 牛（噴霧投与①）**

4 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/  
5 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<sup>6</sup>を  
6 畜舎床面積 1m<sup>2</sup>当たり 100 mL（58.5～59.5 mL/頭、ピペロニルブトキシドとして  
7 117～119 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  
8 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-  
9 FL（LOQ : 0.01 mg/kg）で測定した。

10 結果を表 13 に示した。

11 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  
12 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・  
13 組織では全ての時点で LOQ 未満であった。（参照 8）

14  
15 **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 <sup>a</sup>

16 a : <LOQ を 0.01 mg/kg として平均値を算出

17  
18 **④ 牛（噴霧投与②）**

19 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、  
20 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<sup>6</sup>を畜舎床  
21 面積 1m<sup>2</sup>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）  
22 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、  
23 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  
24 mg/kg）で測定した。

25 結果を表 14 に示した。

26 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  
27 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  
28 の時点で LOQ 未満であった。（参照 9）

29  
30 **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）**

<sup>6</sup> 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（ヌーバルショット、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。

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

a : <LOQ を 0.01 mg/kg とし平均値を算出

### 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<sup>7</sup>を畜舎床面積 1 m<sup>2</sup>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<sup>8</sup>。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）

#### 【事務局】

脚注 8 の内容は、マスキングの必要性について企業に確認中です。p22 の脚注 14 についても同様です。

→マスキング不要との回答でした。企業からは、噴霧位置が⑤⑭では畜体の上方 10～30 cm、他の試験では 1～1.5 m と異なるものの、非意図的ばく露を想定しているのは他の試験も同様であるとの指摘があったため、p15 の脚注 6 にまとめて記載する案としました。（ピペロニルブトキシドを 20%含む製剤を水で 100 倍希釈した旨も、ヌーベルショットを噴霧した試験に共通だったので、脚注 6 にまとめました。）

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

<sup>7</sup>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。

<sup>8</sup>「クロチアニジン及び d-d-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリブルアクセル）」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。マスキング確認中

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<sup>9</sup> を畜舎床面積 1 m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>
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

<sup>9</sup> ~~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。~~

群、4頭/時点)の上方、約1mからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液<sup>40</sup>を畜舎床面積1m<sup>2</sup>当たり100mL(25mL/頭、ピペロニルブトキシドとして50mg/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:0.01mg/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0.02mg/kg、投与2日後の4例中1例で0.01mg/kg検出され、投与3日以降にはLOQ未満となった。その他の臓器・組織では全ての時点でLOQ未満であった。(参照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 <sup>a</sup>
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:20.5~26.0kg、4頭/時点)の上方、概ね1~1.5mからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液<sup>40</sup>を畜舎床面積1m<sup>2</sup>当たり100mL(14.0~14.3mL/頭、ピペロニルブトキシドとして28~28.6mg/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:0.01mg/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0.11~0.65mg/kgの範囲で、投与4日後は4頭中1頭で0.01mg/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 <sup>a</sup>	<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:27.7~33.0kg、1頭/

<sup>40</sup> ~~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。~~

1 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%  
 2 の懸濁液~~†~~を畜舎床面積 1 m<sup>2</sup>当たり 100 mL (25 mL/頭、ピペロニルブトキシド  
 3 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  
 4 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)  
 5 で測定した。

6 結果を表 19 に示した。

7 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  
 8 ~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  
 9 後では 4 頭とも LOQ 未満となった。(参照 14)

11 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

12  
 13 ⑩ 鶏 (経口投与)

14 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  
 15 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 20.4、61.2 又は 198.8ppm 相当、予測される最大負荷  
 16 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  
 17 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  
 18 採取し、ピペロニルブトキシド濃度を測定した。

19 結果を表 20 及び表 21 に示した。

20 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  
 21 からは、脂肪、筋肉、肝臓の順に高濃度で検出された。(参照 2)

22  
 23 表 20 ピペロニルブトキシド卵中平均残留濃度 (mg/kg) <sup>a</sup>

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

24 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

~~† 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。~~

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) <sup>a</sup>

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

-: 参照 2 においても数値記載なし

a: 3 又は 4 羽分の試料を混合して作成した 3 つの分析用試料の平均値

○ 鶏 (経口投与②) 農薬の審議時に追記予定

○ 鶏 (経口投与③) 農薬の審議時に追記予定

⑪ 鶏 (噴霧投与①)

鶏 (白色レグホン、雌、10 羽/群) に、ピペロニルブトキシドを 37.8 mg/m<sup>3</sup> の用量 (承認されている製剤の最大使用量) 28 日間噴霧投与した。投与開始翌日から 27 日後まで 1 日 2 回卵を、最終投与 16 から 24 時間後に肝臓、皮膚、筋肉 (胸筋及び大腿筋) 及び脂肪を採取し、ピペロニルブトキシド濃度を測定した。

結果を表 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) <sup>a</sup>

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) <sup>a</sup>

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%

1 の懸濁液<sup>12</sup>をケージ床面積 1 m<sup>2</sup> 当たり 100 mL (9.8~10 mL/羽、ピペロニルブト  
2 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、  
3 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  
4 トキシド濃度を HPLC-FL (LOQ : 0.01 mg/kg) で測定した。

5 結果を表 24 に示した。

6 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  
7 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  
8 であった。(参照 15)

10 表 24 ピペロニルブトキシドの臓器・組織中平均濃度 (mg/kg)<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	0.05	0.0175 <sup>b</sup>
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	0.015 <sup>b</sup>
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.0175 <sup>b</sup>
5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02	0.0125 <sup>b</sup>

11 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

12 b : <LOQ を 0.01 mg/kg としして平均値を算出

13  
14 ⑬ 鶏 (噴霧投与③)

15 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、  
16 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  
17 懸濁液<sup>12</sup>をケージ床面積 1 m<sup>2</sup> 当たり 100 mL (6.8 mL/羽、ピペロニルブトキシド  
18 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  
19 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  
20 濃度を HPLC-FL (LOQ : 0.01 mg/kg) で測定した。

21 結果を表 25 に示した。

22 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  
23 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  
24 満であった。(参照 16)

26 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)<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	<LOQ	0.01 <sup>b</sup>	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

<sup>12</sup> ~~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。~~

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：1.244～1.740kg、雌、残留試験群：10羽、吸収試験群：20羽）の鶏体に向けてケージの上方約10cmからピペロニルブトキシドとして0.2%の懸濁液<sup>13</sup>をケージ床面積1m<sup>2</sup>当たり100mL（9.6mL/羽、ピペロニルブトキシドとして19.2mg/羽）単回噴霧投与する残留試験及び吸収試験が実施された<sup>14</sup>。残留試験群は、投与前（対照）、投与1、2、3、5、7、10、15、20及び25日後の鶏卵を採取し、卵黄及び卵白を分離して均質化した。吸収試験群は、投与前（対照）、投与1、2、3、6、10、24、48及び72時間後に採血し、血漿を分離した。これらの試料中のピペロニルブトキシド濃度をHPLC-FL（LOQ：0.005mg/kg）で測定した。

結果を表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 <sup>a</sup>	卵白 <sup>a</sup>	血漿 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup>	<LOQ	<LOQ
5	0.013	<LOQ	
7	0.010	<LOQ	
10	0.008	—	
15	0.005 <sup>c</sup>	—	
20	<LOQ	—	

<sup>13</sup> ~~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。~~

<sup>14</sup> ~~「クロチアニジン及びd,d-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリブルアクセル）」は、鶏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、鶏体に噴霧して実施された。~~

25	<LOQ	-	/
----	------	---	---

- 1 - : 分析を省略  
 2 a : 個体番号順の 3 羽の試料の平均値  
 3 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  
 4 c : <LOQ を 0.005 mg/kg とし平均値を算出  
 5

6 **2. 動物体内動態試験**

7 **(1) マウス (経口投与)**

8 マウス (Swiss-Webster、18~20 g、雄、匹数不明) に、[Phe-<sup>14</sup>C]ピペロニル  
 9 ブトキシド又は[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 1.7 mg/kg 体重を強制経口投与  
 10 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  
 11 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  
 12 た、投与 12 時間後の尿中の代謝物を分析した。

13  
 14 **① 排泄**

15 結果を表 27 に示した。

16 [Phe-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド投与時では呼気、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシ  
 17 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  
 18 おいて、組織、カーカス<sup>15</sup>中の放射能分布は低値 (10%TAR 未満) であった。  
 19 (参照 18、6、41)  
 20

21 **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- <sup>14</sup> C]	97.2	75.5	6.1	4.0	2.3	2.5	6.8
[Met- <sup>14</sup> C]	75.0	0.3	65.4	8.0	0.8	0.1	0.4

22  
 23 **② 代謝**

24 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  
 25 開裂であり、12 時間後までに尿中に排泄された化合物の大部分はメチレンジオキシ  
 26 構造を欠いていた。[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシドの代謝物は少なくとも 18 種、  
 27 [Phe-<sup>14</sup>C]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)  
 28

29 **(2) ラット (経口投与①)**

30 ラット (CD 系、雄、4 匹) に、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重  
 31 を単回経口投与した結果、投与後 24 時間で平均 0.18%TAR が二酸化炭素として排  
 32 出された。(参照 18)  
 33

34 **(3) ラット (経口投与②)**

35 ラット (CD 系、雄、4 匹) に、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重

<sup>15</sup> 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 を単回経口投与した結果、血漿中放射能濃度は、投与3～12時間後にピークを示し、  
2 24時間以内にピーク値の半分程度に減少した。(参照 18)

3  
4 **(4) ラット (経口投与③)**

5 ラット (CD系、雄、4匹) に、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重  
6 を単回経口投与した結果、大部分は投与後 12～24 時間の尿及び糞中に排泄され、  
7 168 時間後までに尿中に 38%TAR、糞中に 62%TAR が排泄された。(参照 18)

8  
9 **(5) ラット (経口投与④)**

10 ラット (CD系、雄、5匹/時点<sup>16)</sup>) に、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg  
11 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  
12 能濃度を測定した。

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

16  
17 **(6) ラット (経口投与⑤)**

18 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  
19 を 13 日間経口投与後に[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド 500 mg/kg 体重を単回経  
20 口投与した結果、大部分は投与後 12～48 時間の尿及び糞中に排泄され、168 時間  
21 後までに尿中に 43%TAR、糞中に 54%TAR が排泄された。(参照 18)

22  
23 **(7) ラット (経口投与⑥)**

24 ラット (DC系、5匹/性/群) に、<sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシド 50、500 mg/kg  
25 体重を単回経口投与した。また、非標識ピペロニルブトキシド 50 mg/kg 体重/日を  
26 13 日間経口投与後に <sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシドを 50 mg/kg 体重を単回経口投  
27 与した。

28  
29 **① 分布、排泄**

30 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  
31 射エネルギーを測定した。

32 結果を表 28 に示した。

33 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  
34 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  
35 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  
36 宮、卵巣及びカーカスに 0.10～1.0 mg/kg が残留した。

37 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  
38 要排泄経路と考えられた。(参照 2)

<sup>16</sup> 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  
2

表 28 投与 168 時間後の尿、糞及びカーカスの放射能分布濃度 (%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

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

NS : 試料無し

SOL : <sup>14</sup>C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

SOH : <sup>14</sup>C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

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

② 代謝

尿及び糞中の代謝物を分析した。

結果を表 29、推定代謝経路を別紙 2 に示した。

尿中では、未変化体は微量しか検出されず、主な代謝物は雄では MC、雌では低用量群で MB 及び MZ、高用量群で MF であった。糞中では、雌雄ともに主に未変化体、MF、MG<sup>17</sup>及び MD がみられた。(参照 2、43)

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

M : 雄、F : 雌

SOL : <sup>14</sup>C 標識体 50 mg/kg 体重 単回投与

SOH : <sup>14</sup>C 標識体 500 mg/kg 体重 単回投与

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

### (8) ラット (経口投与⑦)

#### 【事務局】

第 274 回の資料において「原著入手中のため次回以降審議」としていた (1 2) 及び (1 4) について、原著が入手でき確認したところ (8) と同じ内容だったため、(8) に追記修正しました。

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

#### ① 排泄

投与 7 日後までの尿及び糞中の放射エネルギーを測定した。

結果を表 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 が糞及び尿中にはほぼ 100%が排泄された。投与した放射能のほとんどは投与 48 時間以内に、主に糞中に排泄された。(参照 2\_p612\_最終 para、

<sup>17</sup> 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。

51)

表 30 投与 168 時間後の放射能分布 (%TAR) [参照 2\_p613\_Table 4]

	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 **大山専門委員、事務局**

尿及び糞中代謝物を UV 及び放射能検出器を備えた HPLC で分析した結果、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。

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

結果を表 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 か所で起こった。メチレンジオキシ環においては、環が開裂しカテコールを生成しその後メチル化された。2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖においては、連続的な酸化が起こり、数々のアルコールや酸を生じた。代謝物は硫酸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<sup>18</sup>のみが 10%TAR を超えて検出された。(参照 2\_p613\_para 3, p682\_para2, 43\_p218\_para1、51)

表 31 500 mg/kg 体重投与ラットの排泄物中の代謝物<sup>19</sup>[参照 2\_p613\_Table 5]

	未変化体	M2	MG	M4,5	MF	MF7	M8 <sup>a</sup>	M9	M10	M14	M16
雄	23.9	3.74	19.8	4.68	1.32 -	- 1.32 <sup>b</sup>	NQ <sup>b</sup>	NQ	NQ	3.07	0.78
雌	15.6	4.36	17.6	6.62 4.18	4.98	4.98	- 9.27 <sup>b</sup>	0.62	0.28	0.78	0.98

--: 参照 2 においては空欄

<sup>18</sup> 参照 2 の本文では M3 と記載されているが、表及び参照 43 から MG と判断した。

<sup>19</sup> 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 注：その他の微量代謝物として、M11、M12 及び M17 が確認された。

2 a：雄では M8、雌では M7/8

3 b：HPLC で分離不可能な 2 つの化合物の合計

4 ~~b：HPLC では定量下限未満であったが、構造を MS で同定した。~~

6 **【大山専門委員】**

7 (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  
8 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  
9 加筆する事でも良いかもしれません。

11 **【事務局】**

12 別紙 2 に注を付け、MG から M2 への代謝経路も考えられる旨記載しました。

14 **【事務局】**

15 ・脚注の記載について、入手した原著 (参照 51) では M3 と記載されており、M3 と  
16 参照 2 の MG の構造が同一でした。M3 と MG が同じ化合物を示していることが確  
17 認できたため、脚注は削除いたします。

19 ・表 31 について、参照 2 の Table 5 と参照 51 の Table II、III で一部齟齬があったた  
20 め、以下の通り修正しました。机上配布資料 X もご確認いただき、この記載でよい  
21 かご検討をお願いします

22 ①M11、M12、M17 については、参照 2 の Table 5 では雌雄ともに NQ であり、参照  
23 51 の Table II、III には記載がなかったため、削除しました。

24 ②雌の M4,5 の値は、参照 51 の Table II と III の値の合計を記載しました。

25 ③MF (参照 51 では M6)、M7、M8 については、参照 51 の Figure 5 (クロマトグラ  
26 ム) と Table III の記載が一致していません。Figure 5 のピーク高さ等も踏まえ、修正  
27 しました。

28 ④表 31 の元々の脚注 b は参照 2 の脚注 2 を記載していたものですが、参照 51 では、  
29 M8 は雌のみで検出されたとされているので、削除しました。

31 **【大山専門委員】**

32 ①参照 51 の本文内には構造が同定され、微量ながら存在が確認されており、別紙 2 に  
33 記載がある事から、その他の微量代謝物として存在が確認されていることを、脚注等  
34 に示しておいても良いかと思われます。

35 ③Figure 5 は 24 h 尿の分析結果であり、その他の時間帯の試料での HPLC プロファ  
36 イルが未掲載で不明であるため、Figure 5 のみから 0-48 h でのピークの有無や代謝  
37 物プロファイルの全時間帯分を解釈するのは難しいと思います。従って、ピークの合  
38 算を含めて原著 (参照 51) の Table を信用して、原著 Table 記載のまま採用するし  
39 かないように思います。

【事務局】

表 31 に脚注を追記し、原著の通りに修正しました。また、原著の記載を採用した旨をページ下部の脚注に記載しました。

(9) ラット (経口投与⑧)

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

結果を表 32 に示した。[Phe-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド投与時では呼気、[Met-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシド投与時では尿に主に排泄され、主要排泄経路と考えられた。(参照 6、18)

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- <sup>14</sup> C]	71.9	65.6	6.3
[Met- <sup>14</sup> C]	73.6	0.3	73.3

(10) ラット (経口投与⑨)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に <sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシド 50 又は 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。投与 48 時間後までにおいて投与放射能の大部分が糞及び尿中に認められた。168 時間後の組織中には 1.5%TAR 未満しか検出されなかった。最も高濃度に残留がみられた組織は、小腸及び肝臓であった。(参照 3)

(11) ラット (経口投与⑩)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に <sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシド 50 又は 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。投与 48 時間後まで、投与放射能の大部分が糞及び尿中に認められた。168 時間後の組織中には 0.5%TAR 未満しか検出されなかった。糞中の主要代謝物はメチレンジオキシ環が開環した代謝物で約 20%TAR であった。尿では 20 種の代謝物がみられたが、いずれも 5%TAR 未満であった。尿中の代謝物はメチレンジオキシ環、2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖のいずれか又は両方の酸化に続く、硫酸又はグルクロン酸抱合体であった。尿中に未変化体はみられなかった。(参照 3、41)

~~(12) ラット (経口投与⑪) 原著入手中のため、次回以降審議~~

~~ラット (系統及び匹数不明、雌雄) に <sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシド 50 又は 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与する薬物動態試験が実施された。放射能は 48 時間後までに 87~99%が排泄され、64.1~85.0%が糞中に排泄され~~

1 ~~た。代謝は複雑であり、HPLC では 25 以上のピークがみられた。LC-MS/MS 及び~~  
 2 ~~NMR で分析した結果、12 種の尿中代謝物及び 4 種の糞中代謝物の構造が同定され~~  
 3 ~~た。~~

4 ~~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~~  
 5 ~~で起こった。メチレンジオキシ環においては、環が開裂しカテコールを生成しその後~~  
 6 ~~メチル化された。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~~  
 7 ~~酸化が起こり、数々のアルコールや酸を生じた。同定された代謝物は合計で約~~  
 8 ~~60% TAR であった。(参照 3\_p85\_1 段目)~~

9  
 10 **(1-3-2) ラット (経口投与⑫)**

11 ラット (Wistar, 約 200 g, 雄 3 匹) に非標識ピペロニルブトキシド (純度：  
 12 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  
 13 キシド濃度を GC-FID で測定した。

14 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。

15 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。  
 16 尿中からはいずれの時間においても検出されなかった。

17 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  
 18 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  
 19 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、  
 20 44)

21  
 22 ~~(1-4) ラット (経口投与⑬) **原著入手中のため、次回以降審議**~~

23 ~~ラットに <sup>14</sup>C 標識ピペロニルブトキシドを単回強制経口投与する薬物動態試験が実~~  
 24 ~~施された。~~

25 ~~吸収について、血漿中放射能濃度は徐々に増加し、投与 4~6 時間後に最高値を示~~  
 26 ~~した。12 及び 24 時間後でも検出され、24 時間後の血漿中放射能濃度はピーク時の~~  
 27 ~~半分に下がった。~~

28 ~~排泄について、放射能の大部分は投与 12~24 時間後に回収された。24 時間後以~~  
 29 ~~降の放射能回収量は低く、72 時間後時点では排泄量の 1% 未満であった。合計では~~  
 30 ~~47~85% TAR が糞中に、11~38% TAR が尿中に排泄された。用量や性別による差~~  
 31 ~~はみられなかった。~~

32 ~~代謝について、広範囲に代謝され、代謝物プロファイルに性別や用量による差はみ~~  
 33 ~~られなかった。主要代謝経路はメチレンジオキシフェニル部分の酸化による開裂で~~  
 34 ~~あった。その結果、メチレンジオキシ環が開裂しカテコールを生成しその後メチル化~~  
 35 ~~された。2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシメチル側鎖の連続的な酸化が起こり、数々~~  
 36 ~~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。(参照~~  
 37 ~~41\_p60~61)~~

1 (1-5-3) イヌ (経口投与)

2 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、  
3 0.1%TAR) が尿中に排泄された (参照 19)。

4  
5 3. 急性毒性試験 (経口投与)

6 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  
7 口投与) が実施された。

8 結果を表 33 に示した。

9 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  
10 睡及び死亡であった。これらは、投与 20 分以内に発現した。これらの症状は数日続  
11 き、投与 1 週間後までに死亡した。単回投与後のラットには、脂肪変性、細胞質空  
12 胞化並びに核及び核小体の水腫様腫脹を含む肝臓障害がみられた。投与 4 日後以内  
13 の死亡では、上記に加え、脳幹の神経節細胞障害がみられた。(参照 19)

14  
15 表 33 急性毒性試験概要 (経口投与)

動物種	系統・性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	投与量・観察された症状	参照
マウス	不明	4,000 <sup>b</sup>	-	参照 18
		8,300	-	参照 19
		3,800	-	参照 20
		8,790 <sup>a</sup>	-	
ラット	Wistar 雄 3 匹群	7,943~10,590 <sup>a,b</sup>	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 <sup>b</sup> (雄) 7,220 <sup>b</sup> (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 <sup>b</sup>	-	参照 18
		11,500 <sup>b</sup>	-	参照 18

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	系統・性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	投与量・観察された症状	参照
		11,500 (絶食) 12,800 (非絶食)	-	参照 19
		12,179 <sup>a</sup>	-	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 <sup>a,b</sup>	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 <sup>a,b</sup>	投与量：2.5、5.0 又は 7.5 mL/kg 体重 2.5 mL/kg 以上：嘔吐 死亡例なし	参照 18、21

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 **【事務局】**

7 各試験（参考資料とする案の試験を除く）の結論の記載は、以下の記載方法に整理して  
8 記載しております。

9 ①海外評価書の原著を入手でき、調査会で十分な根拠をもって NOAEL を設定できると  
10 思われる場合：調査会は NOAEL を〇〇と判断した。（海外の評価機関の判断は表 38  
11 に記載）

12 ②海外評価書の原著を入手できず、調査会で十分な根拠をもって NOAEL を設定するこ  
13 とができず、海外評価機関の結論に準じて NOAEL を設定する場合：●●は NOAEL  
14 を〇〇と設定した。調査会は●●の結論を支持し、NOAEL を〇〇と判断した。

15

16 なお、参考資料とする案の試験は、海外の評価機関の判断を記載し、調査会の判断は記  
17 載していません。

1  
2 (1) 2 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>20</sup>>

3 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  
4 投与による亜急性毒性試験が実施された。HC は 623 mg/kg 体重/日以上投与群  
5 で体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓肥大が、1,490 mg/kg 体重/日投与  
6 群で摂餌拒否がみられたとしているが、Supplemental study ということで NOAEL  
7 は設定しなかった。(参照 41)

8  
9 (2) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス)

10 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)  
11 の 20 日間混餌投与 (0、1,000、3,000 又は 9,000ppm ; 雄 : 0、151、459 又は 1,441  
12 mg/kg 体重/日相当、雌 : 0、188、518 又は 1,276 mg/kg 体重/日相当) による亜急  
13 性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液生化学検査、  
14 臓器 (肝臓、腎臓及び脾臓) 重量測定及び病理組織学検査 (肝臓及び腎臓) を実施  
15 した。

16 毒性所見を表 34 に示した。

17 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  
18 ケージ (5 匹/ケージ) しか摂餌量を測定しなかったため、統計解析は実施できなかつ  
19 た。中用量群において投与初期に体重及び摂餌量減少がみられたが、ごく軽度であ  
20 ること、用量相関性がないこと、その後回復し投与期間終了時の体重及び総摂餌量  
21 に対照群との差がみられなかったことから、毒性影響とは考えなかった。最低用量  
22 において、A/G 比低下及び Glb 増加がみられたが、関連する所見がみられなかった  
23 ことから毒性影響とは考えなかった。病理組織学検査の結果、腎臓では変化はみら  
24 れなかった。

25 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  
26 で肝臓重量増加及び血液生化学パラメーターの変化がみられたことから、  
27 ~~NOAEL 151 (雄) 又は 188 (雌) mg/kg 体重/日以上投与群で A/G 比低下及び Glb~~  
28 ~~増加がみられたことから、LOAEL~~ を 151 (雄) 又は 188 (雌) mg/kg 体重/日と判  
29 断した。(参照 3\_p73\_最上段、18\_p4\_para 3、23、41\_p16, p63\_3 段目)

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 雌 : 1,276	体重及び摂餌量減少 (投与初期) 体重増加抑制 腎臓、脾臓絶対重量減少 TG 増加	体重及び摂餌量減少 (投与初期) 体重増加抑制 腎臓、脾臓絶対重量減少 Chol、PL、TP、GGT 増加

<sup>20</sup> HC が Supplemental study としていることから参考資料とした。

	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	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 <sup>a</sup> 、Glb 増加 A/G 比低下
雄：151 雌：188 以上	毒性影響なし	毒性影響なし

1 a：518429 mg/kg 体重/日投与群のみ

2  
3 (3) 6 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>21</sup>>

4 【事務局】

5 原著入手中のため次回以降審議としていた試験です。原著 (参照 52) が入手できたので  
6 追記いたしました。

7 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%)  
8 の 6 週間混餌投与 (0、10、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒  
9 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  
10 に細胞複製 DNA 合成試験検査及び形態検査 (いずれも肝臓) を実施し、42 日後に  
11 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  
12 の部位について、プロモデオキシウリジン (BrdU) 標識により DNA 複製された核  
13 の割合を測定した (肝細胞ラベリングインデックス)。陽性対照としてフェノバル  
14 ビタールナトリウム (NaPB) 0.05ppm 投与群が設けられた。

15 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  
16 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  
17 体重/日投与群でみられた。

18 投与開始 7 日後に、肝細胞ラベリングインデックスとして評価される DNA 合成  
19 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。  
20 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 含量及びタ  
21 ンパク質が増加し、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  
22 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  
23 顕著ではなかった。(参照 3\_p73\_3 段目、52) 島田専門委員、小川専門委員

24  
25 【小川専門委員】

26 参考資料とする根拠としては、「雄のみによる、検討項目が限定的な試験」としては如  
27 何でしょうか？  
28 原著でわかれば、何のラベリングか記載したいところです。

<sup>21</sup> 雄のみによる、検討項目が限定的な試験であることから、参考資料とした。

【島田専門委員】

原文に total という単語はありませんが、「総」を加えた方が分かりやすいと思います。また、CYP と NaPB を略称のページに追記が必要です。CYP：チトクローム P450；NaPB：フェノバルビタールナトリウム

(4) 7週間亜急性毒性試験 (マウス①) <参考資料<sup>22)</sup>>

10/3 の調査会で神経毒性試験に移動することは合意されましたが、時間切れのため内容については未審議です。

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、~~236214~~、~~448429~~又は ~~880857~~ mg/kg 体重/日相当<sup>23)</sup>) 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。

~~448429~~ 及び ~~880857~~ 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、~~880857~~ mg/kg 体重/日投与群において **H 行動横移動回数 (No. of H activities)** 減少、~~448429~~ mg/kg 体重/日投与群において **活動移動時間 (Movement time)**、**行動動作回数 (No. of movements)** 及び平均速度 (Ave. speed) 増加、~~448429~~ mg/kg 体重/日以上投与群において **転回数 (No. of turnings)** 増加、~~236214~~ mg/kg 体重/日以上投与群において **総移動距離 (Total distance)** 及び平均移動距離 (Ave. distance) 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\_p73\_2~~ 段目、~~18\_p5\_para 2~~、~~24~~、参照 ~~41\_p73\_最下段~~)

【事務局】

所見の訳が適切かご確認お願いします。

ご参考まで、EPA は本試験を Acceptable/Non-Guideline としております。

【小川専門委員】

・こちらは、行動に対する影響を見る目的の試験であるため、通常亜急性毒性としてではなく、薬理や行動の試験として別の章とした方が良いかもしれません。あるいは、参考資料とした理由に「雄のみによる、行動影響を見る試験であることから」としては如何でしょうか？

<sup>22)</sup> 雄のみによる試験であることから、参考資料とした。

<sup>23)</sup> ~~Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42)~~ の換算値により推定

1 • 24 の 157 ページ 3 行目および reference 9  
2 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj1944/96/1/96\\_1\\_31/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj1944/96/1/96_1_31/pdf)によりますと H が  
3 horizontally 横の動き、V が vertically 立ち上がりのように思われます。

4  
5 【齋藤専門委員】

6 • (投与量について) 参照 3 では、「0, 1500, 3000 and 6000 ppm (0, 236, 448 and  
7 880 mg/kg/day ) 」となっていますが、857 mg/kg や 429 mg/kg はどこから引用し  
8 た数字ですか？

9 • (H 行動数の和訳について) 「Number of H activities (Horizontal movements) 」  
10 だと思しますので、「水平方向の活動回数」というような和訳になると思います。

11  
12 【事務局】

13 • 過去の評価書を確認したところ、本試験のような試験は神経毒性試験の項目に記載し  
14 ていることが多かったため、神経毒性試験の項目に移動してよいかご検討ください。

15 • 投与量については、参照 3 の換算の根拠が不明だったため参照 42 で換算しておりま  
16 したが、参照 24 の Table1 の各週齢の chemical intake の平均と参照 3 が同じ値  
17 だったので、この数値に修正いたしました。

18 • H 行動数は横移動回数に修正しました。

19 • HC の評価書 (参照 41) にも本試験結果が記載されていたため、HC の判断につい  
20 て追記しました。ご参考まで、HC は本試験を Special study (Non-Guideline) と  
21 しています。

22  
23 (5) 7週間亜急性毒性試験 (マウス②) <参考資料<sup>24</sup>>

24 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)  
25 の 7 週間混餌投与 (1,000~9,000ppm ; 143~1,286 mg/kg 体重/日相当<sup>25</sup>) による  
26 亜急性毒性試験が実施された。

27 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  
28 を設定しないと判断した。(参照 7)

29  
30 (6) 3か月間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>26</sup>>

31 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)  
32 の 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  
33 急性毒性試験が実施された。

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

24 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

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。

1 (7) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>27</sup>>

2 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  
3 投与による亜急性毒性試験が実施された。

4 HC は、10.3 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓重量増加及び肝細胞肥大 (雄) が、  
5 30.8 mg/kg 体重/日以上以上の雌で肝細胞肥大が、1,127 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 1,054  
6 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  
7 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  
8 study というので NOAEL は設定しなかった。(参照 41)

9  
10 (8) 15 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>28</sup>>

11 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  
12 性毒性試験が実施された。

13 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)  
14 と判断した。(参照 19\_p8\_4.1(ii)、25\_p1)

15  
16 【事務局】

17 参照 19、25 では NEL と記載されていますが、NOAEL と記載しました。参照 19、25  
18 を参照している以降の試験も同様です。この記載で良いかご確認お願いします。

19  
20 【齋藤専門委員】

21 古い試験結果では、NEL (No Effect Level, 無影響量) と書かれていることがありますが  
22 が、現在の NOAEL に表記を合わせる形で良いと思います。

23  
24 (9) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>29</sup>>

25 ラット (1 匹/群) を用いたピペロニルブトキシド 5% 溶液<sup>30</sup> の 3 週間 (週 6 回) 強  
26 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  
27 重/日相当<sup>31</sup>) 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  
28 後に病理学的検査を実施した。

29 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。

30 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  
31 18\_p5\_para 4、21\_p153)

32  
33 (10) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

34 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

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

28 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

29 試験に供した動物数が不十分であることから、参考資料とした。

30 溶媒 : 5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

31 密度 : 1.059 g/mL により換算

1 混餌投与 (0、62.5、125、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日相当) による  
 2 亜急性毒性試験が実施された。一般症状観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的  
 3 検査、生化学検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学検査を実施した。

4 毒性所見を表 35 に示した。

5 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  
 6 れた。血液学的検査及び生化学検査の結果、影響はみられなかった。好酸球の増加、  
 7 肝細胞空胞化の消失が全投与群でみられたが、これらは適応性変化と考えられた。

8 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、  
 9 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  
 10 球の増加及び肝細胞空胞化の消失がみられたとしているが、Supplemental study と  
 11 いうことで NOAEL は設定しなかった。動物用医薬品専門調査会は、JMPR の結  
 12 論を支持するものの、500 mg/kg 体重/日以下でみられた肝臓に対する影響は、重量  
 13 増加のみであり病理組織学的変化又は血液生化学的变化を伴っていないことから毒  
 14 性影響とは考えず、NOAEL を雄で 500~~125~~ mg/kg 体重/日、雌で 250 mg/kg 体  
 15 重/日と判断した。(参照 18\_p5\_para 5、41\_p64\_最上段)

17 表 35 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) でみられた毒性所見 **小川専門委員、事務局**

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
2,000	削瘦 被毛状態悪化 褐色色素沈着 立毛	削瘦 被毛状態悪化 褐色色素沈着 立毛
1,000 以上	体重増加抑制 肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞及び細胞質壊死及び細胞質封 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 肝細胞及び細胞質壊死及び細胞 質封入体増加 副腎、腎臓及び脳相対重量増加
500 以上	肝臓絶対重量増加 毒性影響なし <sup>a</sup>	体重増加抑制 肝臓絶対及び相対重量増加
250 以上以下 125 以下	肝臓相対重量増加 毒性影響なし	毒性影響なし <sup>a</sup>

18 a : 500~~250~~以下

20 **【事務局】**

21 ①HC は用量設定試験としており、Supplemental study という事で NOAEL を設定  
 22 していません。参考資料とすべきかご検討ください。

23  
 24 ②全投与群で見られた好酸球の増加及び肝細胞空胞化の消失について、HC は所見とし  
 25 て記載としておりますが、JMPR は適応性変化と考えられるとして毒性としておりませ

1 ん（現在の案では Jmpr に沿って記載しています）。これらを毒性とするか否かご検討  
2 ください。

3  
4 ③肝臓重量増加について、500 mg/kg 以下では病理組織学的変化や血液生化学パラメー  
5 ターの変化がみられておりませんが、毒性とすべきかご検討ください。

6  
7 【小川専門委員】

- 8 ・（②の好酸球の増加について）他の試験では全くみられておらず、毒性影響とはとり  
9 にくいと考えます。  
10 ・（③について）本試験は、血液生化学等も検討されており、他の試験との整合性を考  
11 えると、肝重量の変化のみでは毒性とできないように思います。

12  
13 【齋藤専門委員】

- 14 ・（①について）事務局案の記載で良いと思います。  
15 ・（②③について）Jmpr や HC の記載では判断できなかったため、引用されていた原  
16 著(Modeweg-Hansen et al , 1984)を探しましたが、ヒットしませんでした。実際の  
17 データを確認しないと判断できません。

18  
19 【内木専門委員】

- 20 ①、②事務局の記載でよいと思います。  
21 ③病理組織学的、血液生化学的变化がないため、相対肝重量の変化のみでは毒性と判断  
22 できないと思います。

23  
24 【事務局】

25 ②好酸球の増加及び肝細胞空胞化の消失、③肝臓重量増加について、それぞれ、現在の  
26 記載を維持する、本文に「毒性学的意義は判断できなかった」、「病理組織学的変化や  
27 血液生化学パラメーターの変化を伴っていないため、毒性影響ではないと考えた」等記  
28 載する、いずれがよいかご検討ください。

29 →③については、「動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて  
30 （平成 29 年 9 月 7 日 動物用医薬品専門調査会決定）」に基づき、青字の通り 1,000  
31 以上を毒性と修正してよいかご検討ください。

32  
33 **（11）6 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>32</sup>＞**

34 【事務局】

35 原著入手中のため次回以降審議としていた試験です。原著（参照 52）が入手できたので  
36 追記いたしました。

37 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  
38 餌投与（0、100、550、1,050 又は 1,850 mg/kg 体重/日相当）による亜急性毒性試験

<sup>32</sup> 雄のみによる、検討項目が限定的な試験であることから、参考資料とした。

1 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 日後に細胞複製  
2 製 DNA 合成試験検査、及び形態検査及び酵素誘導試験 (いずれも肝臓) を実施した。  
3 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  
4 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  
5 0.05ppm 投与群が設けられた。

6 550 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た。、18 日  
7 後までみられた摂餌量減少と関連していたがみられた。1,850 mg/kg 体重/日相当では、  
8 投与期間を通して有意な摂餌量減少がみられた。

9 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  
10 当以上で 7 日後及び 42 日後に有意で用量依存的な肝臓相対重量増加がみられた。投  
11 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  
12 た。個細胞壊死、全肝葉の肥大部位で個細胞壊死の出現が散在性に、散在性細胞の出

13 現がみられた内木専門委員。個細胞壊死は、投与 7 日後では 1,850 mg/kg 体重/日相  
14 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  
15 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。

16 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、で  
17 増加した。DNA 合成は 42 日後で 1,050 mg/kg 体重/日相当で有意に増加した。

18 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  
19 質量及び総 CYP 含量及びタンパク質が増加し、550300 mg/kg 体重/日相当以上では  
20 両者とも有意であった。(参照 3\_p73\_3 段目、52) 島田専門委員、事務局

### 21 22 (12) 9 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>33)</sup>>

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

25 PACC は、酵素異常の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日未満と判断した。(参照  
26 19\_p8\_4.1(iii)、25\_p1)

### 27 28 (13) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>34)</sup>>

29 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  
30 ド (純度不明) の 12 週間混餌投与 (0, 6,000, 12,000 又は 24,000ppm ; 0, 600300、  
31 1,200600-又は 2,4001,200 mg/kg 体重/日相当<sup>35)</sup>) による亜急性毒性試験が実施さ  
32 れた。投与 1、2、4 又は 12 週間後に体重測定、臓器重量 (肝臓及び腎臓のみ) 測  
33 定、血液生化学検査、剖検及び病理組織学的検査 (肝臓及び腎臓のみ) を実施した。

34 2,4001,200 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

<sup>33)</sup> 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

<sup>34)</sup> 雄のみによる試験であることから、参考資料とした。

<sup>35)</sup> Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 れた。~~600300~~又は ~~1,200600~~ mg/kg 体重/日投与群において、腎臓絶対及び相対重  
 2 量、一部の血液生化学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  
 3 意な差がみられたが、投与 12 週間後では有意な差はみられなかった。~~600300~~ mg/kg  
 4 体重/日以上以上の投与群で肝臓絶対及び相対重量増加がみられた。~~600300~~ mg/kg 体重  
 5 /日以上以上の投与群で Alb、TP、Chol 及び BUN (~~1,200600~~ mg/kg 体重/日投与群を除  
 6 く) 増加が、~~1,200600~~ mg/kg 体重/日以上以上の投与群で TG 減少 (~~2,4001,200~~ mg/kg  
 7 体重/日投与群を除く) が、~~2,4001,200~~ mg/kg 体重/日の投与群で血清 PL 及び GGT  
 8 増加並びに Glu 減少がみられた。GGT は、投与 2 及び 4 週間後においては全投与  
 9 群で有意に増加した。~~600300~~ mg/kg 体重/日以上以上の投与群で近位尿細管萎縮、尿細  
 10 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褐色色素沈着  
 11 が、~~1,200600~~ mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓のオーバル細胞増加、胆管過形成、  
 12 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、巣状壊死、多  
 13 核肝細胞及び小肉芽腫が、~~2,4001,200~~ mg/kg 体重/日の投与群で門脈周辺肝細胞多  
 14 胞液胞及び肝細胞質空胞化がみられた。

15 EPA は肝臓相対重量及び GGT 増加から、LOAEL を ~~600~~ mg/kg 体重/日  
 16 ~~6,000ppm~~ と判断した。JMPR は NOAEL を設定しなかった。(参照 3\_p72\_最下  
 17 段、18\_p6\_para 3、26)

18  
 19 【事務局】

20 EPA は、換算の根拠は不明ですが最大用量を 2,400 mg/kg 体重/日と記載しています。  
 21 以下の計算で換算しましたが、この換算でよいかご確認をお願いします。(15) の 13 週  
 22 間亜急性毒性試験 (ラット②) も同様です。

23  $24,000\text{ppm} \times 0.05 = 1,200 \text{ mg/kg 体重/日}$  (参照 42 の Rat (old) を使用)

24  
 25 ご参考まで、EPA は本試験を Acceptable/Non-Guideline としております。

26  
 27 【齋藤専門委員】

28 参照 3 には「Estimated dose 0, 600, 1200, 2400 mg/kg/day」との記載がありますので、  
 29 それをここに転記する方が良いと思います。

30 もし、EHC240 の換算値を使う場合でも、12w 投与で解剖時は 16-17 週齢であるため、  
 31 Rat (Young) の係数 0.1 を使った方が良いと思います。

32  
 33 【小川専門委員】

34 必須ではありませんが、EPA の判断根拠がわかるように GGT のところに (投与 2 及び  
 35 4 週間後では 600 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に増加) であることを明記しておいて  
 36 はいかがでしょうか?

37  
 38 【事務局】

39 換算した投与量を参照 3 に合わせて修正しました。

投与 2 及び 4 週間後では GGT 増加が全投与群でみられた旨追記しました。

(14) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料<sup>36)</sup>>

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 13 週間混餌投与 (62.5~30,000ppm ; 3.13~1,500 mg/kg 体重/日相当<sup>37)</sup>) による亜急性毒性試験が実施された。

EMA は、体重減少、摂餌量減少並びに肝臓及び腎臓への影響から、NOAEL を設定しないと判断した。(参照 7\_p2\_6 項)

(15) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (F344、入荷時 4 週齢、10 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度不明) の 13 週間混餌投与 (0、6,000、12,000 又は 24,000ppm ; 0、~~600300~~、~~1,200600~~又は ~~2,4001,200~~ mg/kg 体重/日相当<sup>38)</sup>) 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 36 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。

動物用医薬品専門調査会は、~~600300~~ mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌雄で腎臓相対重量増加が、雄で盲腸腫大及び TG 低下が、雌で TP 増加がみられたことから、LOAEL を ~~600300~~ mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3\_p72\_下から 2 段目、18\_p6\_para 2、27、41\_p64\_最下段)

表 36 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
<del>2,4001,200</del>	体重増加抑制 肝臓色調変化 (茶褐色、黄褐色又は黒色) 肝臓粗面 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	体重増加抑制 肝臓色調変化 (茶褐色又は黄褐色) 肝臓粗面 盲腸腫大 子宮萎縮 肝臓絶対及び相対重量増加 腎臓絶対重量増加

<sup>36)</sup> 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

<sup>37)</sup> Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

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

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

	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	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 <del>600</del> 以上	腎臓の色調変化（黒茶又は緑茶） 肝臓絶対重量増加 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 <del>300</del> -以 上	盲腸腫大 <sup>a</sup> 腎臓相対重量増加 TG 低下	腎臓相対重量増加 TP 増加

1 a: 2,400, 1,200 mg/kg 体重/日投与群を除く

2  
3 【事務局】

4 ご参考まで、EPA は本試験を Acceptable/Non-Guideline としております。

5  
6 【齋藤専門委員】

7 参照 3 には「Estimated dose 0, 600, 1200, 2400 mg/kg/day」との記載がありますので、  
8 ご確認をお願いします。

9  
10 【事務局】

- 11 ・投与量について、参照 3 では 600、1200、2400、参照 41 では 300、600、1200 mg/kg  
12 と換算されています。齋藤専門委員からの「EHC240 の換算値を使う場合でも、12w  
13 投与で解剖時は 16-17 週齢であるため、Rat (Young)の係数 0.1 を使った方が良いと  
14 思います。」というご意見を踏まえ、Rat (Young)の係数 0.1 で換算した値に修正しま  
15 した。この記載でよいかご検討ください。
- 16 ・雌雄の最高用量でみられた肝臓色調変化（茶褐色、黄褐色又は黒色）、肝臓粗面につ  
17 いては、剖検所見であり病理組織学的変化を別途記載していることから削除しました。
- 18 ・盲腸腫大については、発生頻度が雄の 600 で 1/10、1,200 で 2/10、2,400 で 0/10 であ  
19 り、用量依存性がないことから削除しました。雌の 2,400 では 1/10 であり、あまりみ  
20 られない所見ですが、毒性所見として適切か、ご検討ください。
- 21 ・雄の肝臓絶対重量増加について、1,200 では病理所見等を伴っていないことから毒性  
22 とせず、2,400 で毒性とする案に修正しました。

23  
24 (16) 13 週間亜急性毒性試験（ラット③）

25 ラット (F344、6 週齢、10 匹/性/群) を用いたピペロニルブトキシド (純度: 89%)

の 13 週間混餌投与 (0、2,500、5,000、10,000、20,000 又は 30,000ppm ; 0、~~250、500、1,000、2,000~~ 又は ~~3,000~~~~125、250、500、1,000~~ 又は ~~1,500~~ mg/kg 体重/日相当<sup>39)</sup> 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 37 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、~~250~~~~125~~ 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~~~~125~~ mg/kg 体重/日、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓相対重量増加がみられたことから、雌の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 18\_p5\_para 6、28、41\_p64\_中段)

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
<del>3,000</del> <del>1,500</del>	死亡 肝臓絶対及び相対重量増加 腎臓絶対重量減少 肝細胞肥大、巣状壊死	肝臓絶対及び相対重量増加 肝細胞肥大、巣状壊死 腎臓絶対重量減少
<del>2,000</del> <del>1,000</del> 以上		体重増加抑制
<del>1,000</del> <del>500</del> 以上		腎臓絶対重量増加 <del>減少</del> <sup>a</sup> 腎臓相対重量増加
<del>500</del> <del>250</del> 以上	腎臓相対重量増加	毒性影響なし <sup>a</sup>
<del>250</del> <del>125</del> 以上	体重増加抑制 肝臓絶対及び相対重量増加	肝臓絶対及び相対重量増加

a : ~~500~~~~1,000~~-mg/kg 体重/日以下のみを除く

【事務局】

HC は用量設定試験としており、Supplemental study ということで NOAEL を設定していません。参考資料とすべきかご検討ください。

【齋藤専門委員】

- ・ EHC240(参照 42)の「Rat(old)」の係数(0.05)を用いていますが、13 週間投与であるため、「Rat(young)」の係数(0.1)の方が実際に近いと思います。\*Rat(old)は、(18~)24 週齢以降を指すことが多いです。
- ・ 原著(参照 28)の table1 では、肝重量(相対及び絶対)は雌雄ともに、最低用量の 2,500ppm から有意な増加がみられています。13 週投与(サテライト群)では血液や病

<sup>39)</sup> Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 42) の換算値により推定

1 理検査は行っていませんが、組織重量変化が絶対と相対の両方で揃っている場合は、  
2 毒性影響として取りまますので、ここでは参考資料とせず、LOAEL の根拠となる資料  
3 として良いと思います。

4  
5 **【事務局】**

- 6 ・投与量を参照 42 の「Rat(young)」の係数(0.1)で換算した値に修正しました。
- 7 ・雌の腎臓絶対重量に関する記載が誤っていたため修正しました。
- 8 ・250 の肝臓重量増加は病理所見等を伴っていないことから毒性とせず、3,000 で毒性  
9 とする案に修正しました。
- 10 ・腎臓絶対重量増加については、1,000 のみであり最高用量では逆に減少していること  
11 から、毒性所見から削除しました。

12  
13 **(17) 17 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>40</sup>>**

14 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)  
15 の 17 週間混餌投与 (5,000ppm ; 250 mg/kg 体重/日相当<sup>41</sup>) による亜急性毒性試  
16 験が実施された。

17 PACC は、肝臓腫大及び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  
18 がみられたとしている。JMPR は、僅かな脂肪変性を伴う門脈周囲細胞肥大がみら  
19 れたとしている。(参照 18\_p5\_para 3、19\_p8\_4.1(i), p14)

20  
21 **(18) 3 週間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料<sup>42</sup>>**

22 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<sup>43</sup>  
23 の 3 週間 (週 3 回) 強制経口投与 (1.0、2.0 又は 4.0 mL/kg 体重/週 ; 7.6、15 又は  
24 30 mg/kg 体重/日相当<sup>44</sup>) による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察及び  
25 最終投与 1 週間後に病理学的検査 (最高用量群のみ) を実施した。

26 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  
27 みられなかったとしている。(参照 18\_p6\_para 4、21\_p153)

28  
29 **【事務局】**

30 JMPR は、換算の根拠は不明ですが最大用量を 108 mg/kg 体重と記載しています。以  
31 下の計算で換算しましたが、この換算でよいかご確認お願いします。  
32 5%溶液を 1 mL/kg/週→ピペロニルブトキシドを 0.05 mL/kg/週=52.95 mg/kg/週=7.56  
33 mg/kg/日

40 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

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

42 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。

43 溶媒 : 5% Span 20、5% Tween 20 水溶液

44 密度 : 1.059 g/mL により換算

1 (19) 8週間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料<sup>45)</sup>>

2 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  
3 8週間経口投与(0、500、1,000、2,000又は3,000ppm;雄:0、14.7、32、63、  
4 90mg/kg体重/日、雌:0、14.8、37、61、85mg/kg体重/日相当)による亜急性毒  
5 性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体検査、血液学的  
6 検査、生化学検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

7 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  
8 られなかった。3,000ppm投与群の雌雄で摂餌量減少、1,000ppm以上投与群の雌  
9 雄で体重増加抑制がみられた。2,000ppm以上投与群の雌雄でALP活性上昇、肝臓  
10 絶対及び相対重量増加並びに胆のう絶対及び相対重量増加がみられた。病理組織学  
11 的検査の結果、500ppm以上投与群の雄及び2,000ppm以上投与群の雌でびまん性  
12 肝細胞肥大がみられた。

13 JMPRは肝臓への影響からNOAELを設定しなかった。FAOは、NOAELを  
14 14.8mg/kg体重/日と判断した。EMAは、500ppm以上投与群で体重増加抑制、  
15 摂餌量減少及び肝臓への影響がみられたことから、NOELを設定しなかった。HC  
16 は雄の14.7mg/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  
17 しているが、Supplemental studyということでNOAELは設定しなかった。(参  
18 照7\_p2\_6項、18\_p6\_para6、22\_p23\_表4、41\_p65\_最上段)

20 【事務局】

21 系統、投与量及び純度が参照7と18で同一であったことから、同一の試験と考え記載  
22 しました。また、これらと参照22、41では投与量等が同一であったことから、こちら  
23 も同一の試験と考え記載しましたこの記載でよろしいかご確認お願いいたします。

25 【齋藤専門委員】

26 事務局案の記載で良いと思います。

28 (20) 4週間亜急性毒性試験(サル) <参考資料<sup>46)</sup>>

29 サル(グリーンアフリカン、性別:不明、1匹/群)を用いたピペロニルブトキシ  
30 ド(純度:80%以上)の4週間(週6日投与)経口投与(0.03又は0.1mL/kg体  
31 重/日;32又は106mg/kg体重/日相当<sup>47)</sup>)による亜急性毒性試験が実施された。

32 106mg/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  
33 酸性及び硝子様壊死細胞並びに水疱性腫脹がみられた。

34 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  
35 かった。PACCは肝臓の病理学的変化からNOAELを約100mg/kg体重/日と設定  
36 した。(参照18\_p7\_para4、19\_p8\_4.1(iv)、29\_p879)

<sup>45)</sup> 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。

<sup>46)</sup> 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。

<sup>47)</sup> 密度:1.059g/mLにより換算

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

1  
2

表 38 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 <sup>48</sup>	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 <sup>49</sup> 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 (LOAEL) 雌：188 (LOAEL) 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)
	6 週間 亜急性 毒性試験 (3)	0、10、 30、100、 300	記載なし							(参考資料)

<sup>48</sup> 各試験の内容は PACC、ADI は APVMA を参照して記載

<sup>49</sup> 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 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門 調査会及び農薬第 ○専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA <sup>48</sup>	FAO		HC
	7 週間 亜急性 毒性試験 (4)	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)
	7 週間 亜急性 毒性試験 (5)	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)
	3 か月 間亜急 性毒性 試験 (6)	0、10、 30、100、 300、1,000	/	/	/	/	100	/	(参考資料)
	90 日 間亜急 性毒性 試験(7)	雄：10.3、 309、1,127 雌：30.8、 318、1,054	/	/	/	/	/	(参考資料)	(参考資料)
ラット	15 日 間亜急 性毒性 試験 (8)	経口	/	/	/	5 酵素異常	/	/	(参考資料)

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門 調査会及び農薬第 ○専門調査会  (参考資料)	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA <sup>48</sup>	FAO		HC
	3 週間 亜急性 毒性試験 (9)	3.8、7.6、 15、30			設定せず (試験の詳細が 不明のため)				
	4 週間 亜急性 毒性試験 (10)	0、62.5、 125、250、 500、 1,000、 2,000			125 肝臓への影響			(参考資料)	雄： <del>500</del> 125 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 肝臓相対重量増加  雌：250 体重増加抑制 肝臓絶対及び相対 重量増加
	6 週間 亜急性 毒性試験(11)	0、100、 550、 1,050、 1,850	記載なし						(参考資料)

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門 調査会及び農薬第 ○専門調査会
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA <sup>48</sup>	FAO	
	9 週間 亜急性 毒性試験 (12)	経口				50 未満 酵素異常		(参考資料)
	12 週 間亜急 性毒性 試験 (13)	0、 <del>600300、</del> <del>1,200600、</del> <del>2,4001,200</del>	600 <sup>50</sup> (LOAEL) 肝臓相対重量及び GGT 増加		設定せず (判断の詳細不 明)			(参考資料)
	13 週 間亜急 性毒性 試験 (14)	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)

<sup>50</sup> ~~飼料中濃度 6,000、12,000、24,000ppm を 600、1,200、2,400 mg/kg 体重/日と換算。~~

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)					食品安全委員会 動物用医薬品専門 調査会及び農薬第 ○専門調査会	
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA <sup>48</sup>	FAO		HC
	13 週 間亜急 性毒性 試験 (15)	0、 <del>600</del> 、 1,200、 2,400	600 <sup>51</sup> (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 <sup>52</sup> (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)	<del>600</del> (LOAEL) 腎臓相対重量増加 (雌雄) 盲腸腫大及びTG 低 下 (雄) TP 増加 (雌)
	13 週 間亜急 性毒性 試験 (16)	0、 <del>125、</del> <del>250、500、</del> <del>1,000、</del> <del>1,500</del> 、 250、 500、 1,000、 2,000、 3,000	/	/	設定せず 肝臓への影響	/	/	(参考資料)	雄：250 (LOAEL) 体重増加抑制 (雄)  雌：500 腎臓相対重量増加 肝臓絶対及び相対 重量増加 (雌雄)

<sup>51</sup> ~~飼料中濃度 6,000、12,000、24,000ppm を 600、1,200、2,400 mg/kg 体重/日と換算。~~

<sup>52</sup> 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 275 回動物用医薬品専門調査会資料

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)						食品安全委員会 動物用医薬品専門 調査会及び農薬第 ○専門調査会  (参考資料)
			EPA	EMEA	JMPR	PACC/ APVMA <sup>48</sup>	FAO	HC	
	17 週 間亜急 性毒性 試験 (17)	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			
ウサギ	3 週間 亜急性 毒性試 験 (18)	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)
イヌ	8 週間 亜急性 毒性試 験 (19)	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)
サル	4 週間 亜急性 毒性試 験 (20)	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)

## 第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

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 (省略)

4

5

6

## 第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

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 (省略)

4

5

6

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 275 回動物用医薬品専門調査会資料

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

1  
2

(参照 2\_p609)

第 275 回動物用医薬品専門調査会資料

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 : $\gamma$ -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 <sub>50</sub>	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	<a href="#">luteinizing hormone</a> : 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	<a href="#">phenobarbital sodium</a> : フェノバルビタールナトリウム
NMR	<a href="#">nuclear magnetic resonance</a> : 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	<a href="#">postnatal day</a> : 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	<a href="#">sister chromatid exchange</a> : 姉妹染色分体交換
SHE	<a href="#">syrian hamster embryo</a> : 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 275 回動物用医薬品専門調査会資料

- 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
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 butoxide(062)
44. 木村良平、出口一美、村田敏郎 ピペロニルブトキシ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

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
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