

(案)

動物用医薬品評価書

ピペラジン

2009年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験及び残留試験	7
(1) 薬物動態試験（豚）	7
(2) 薬物動態試験（鶏）	7
(3) 薬物動態試験（ヒト）	8
(4) 残留試験（豚）	8
(5) 残留試験（鶏）	8
(6) 残留試験（鶏卵）	9
2. 一般薬理	9
3. 急性毒性試験	10
4. 亜急性及び慢性毒性試験	11
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）	11
(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット）	11
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(4) 26週間及び52週間投与試験（ラット）	11
5. 発がん性試験	12
(1) マウス	12
(2) ラット	12
(3) ヒト	12
6. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	13
(2) 催奇形性試験（ラット）	13
(3) 催奇形性試験（ウサギ）	13
7. 遺伝毒性試験	13
8. その他	14
(1) 安全性試験	14
(2) ヒトに対する影響	14

Ⅲ. 食品健康影響評価	15
1. 1 日摂取許容量 (ADI) の設定について	15
2. 食品健康影響評価について	16
▪ 表 7	17
▪ 別紙 1	18
▪ 参照	19

〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	暫定基準告示(参照1)
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305033号)
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)
2009年	3月	17日	第10回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年	5月	15日	第109回動物用医薬品専門調査会
2009年	8月	6日	第297回食品安全委員会(報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
村田 容常

* : 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森	国敏	(座長)		
井上	松久	(座長代理)		
青木	宙		寺本	昭二
今井	俊夫		頭金	正博
今田	由美子		戸塚	恭一
江馬	眞		中村	政幸
小川	久美子		能美	健彦
下位	香代子		山崎	浩史
津田	修治		吉田	緑
寺岡	宏樹			

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
渋谷	淳	
嶋田	甚五郎	
鈴木	勝士	
寺本	昭二	
平塚	明	

(2008年4月22日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
井上	松久	
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	

(2008年4月23日から)

三森	国敏	(座長)
井上	松久	(座長代理)
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	
能美	健彦	

要約

寄生虫駆除剤である「ピペラジン」(CAS No. 110-85-0)について、各種評価書等(EMEA レポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態(豚、鶏及びヒト)、残留(豚、鶏及び鶏卵)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性及び慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス、ラット及びヒト)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)及び遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、ピペラジンのヒトに対する亜硝酸との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、1日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると考えられた。

毒性試験で、最も低いNOAELは、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験におけるNOAEL 25 mg/kg 体重/日である。

ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10を適用し、100とすることが適当である。

このことから、ADIとしては、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、0.25 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピペラジン

英名：Piperazine

3. 化学名

CAS(110-85-0)

英名：Piperazine、hexahydropyrazine、diethylenediamine

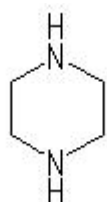
4. 分子式

$C_4H_{10}N_2$

5. 分子量

86.14

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2~4)

ピペラジンは、線虫類、特に *Ascaris* 属に対する活性を持つことから、豚、産卵鶏を含む鶏等を対象として、動物用医薬品の寄生虫駆除剤として用いられる。

日本では、ピペラジンを用いた動物用医薬品は、馬、豚及び鶏（産卵鶏を除く）を対象に、ピペラジンのクエン酸塩、リン酸塩、二硫化炭素及びアジピン酸塩が回虫、蟯虫等の寄生虫駆除剤として承認されている。（表 1）

日本薬局方に、ピペラジンのアジピン酸塩及びリン酸塩水和物が収載されている。

外国ではピペラジン及びその塩類は、牛、馬、豚及び鶏の寄生虫駆除剤として使用されており、ヒトの寄生虫駆除剤としても使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

表1 ピペラジンをを用いた動物用医薬品

成分	対象動物	投与方法	使用量(mg/kg 体重)	休薬期間
クエン酸ピペラジン	馬	経口	110～330	11日
	豚		180～460	7日
	鶏※		90～350	5日
リン酸ピペラジン	成鶏※	経口	1 g/羽/日	7日
	中雛※		0.5 g/羽/日	
二硫化炭素ピペラジン	馬	経口	75～150	11日
アジピン酸ピペラジン	馬	経口	120～360	11日
	豚		200～500	7日
	鶏※		100～380	5日

※産卵鶏を除く

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMA 評価書等（参照 2～8）をもとに、毒性に関する科学的知見を整理したものである。

1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験及び残留試験

（1）薬物動態試験（豚）（参照 2～4）

豚（雌雄各 1 頭）に ^{14}C -ピペラジン二塩酸塩を経口投与（300 mg/kg 体重；ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重）したところ、吸収は速やかであった。放射活性の血漿 C_{\max} （ピペラジンとして 22.75 $\mu\text{g/mL}$ ）は投与 1 時間後に認められた。主要な排泄経路は尿中で、放射活性の血漿中濃度の速やかな低下と一致しており、ピペラジン及びその代謝物は速やかに排泄された。投与後 24 時間以内に総放射活性の 46 %が尿中から回収された。尿及び糞中における主要成分は、ピペラジンの未変化体（尿中における投与 24 及び 168 時間後の未変化体の占める割合はそれぞれ 82 及び 61 %）であったが、両排泄物中に特定できない代謝物が認められた。投与後 168 時間には、尿及び糞中からそれぞれ 55.7 及び 15.9 %の放射活性が回収された。

（2）薬物動態試験（鶏）（参照 2～4）

鶏（産卵鶏、4 羽）に ^{14}C -ピペラジン二塩酸塩を経口投与（300 mg/kg 体重；ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重）したところ、吸収は速やかであった。放射活性の血漿 C_{\max} （ピペラジンとして 26.72 $\mu\text{g/mL}$ ）は投与 1 時間後に認められた。主要な排泄経路は排泄物中で、放射活性の血漿中濃度の速やかな低下と一致していた。投与後 168 時間に排泄物中から放射活性の約 85 %が回収されたが、投与後 24 時間以内には 70 %が回収されていた。排泄物中における主要成分は、ピペラジンの未変化体で投与 24 及び 168 時間後の未変化体の占める割合はそれぞれ 60 及び 50 %であった。

(3) 薬物動態試験 (ヒト) (参照 2~4)

ヒトに投与した場合、ピペラジンは速やかに吸収され、その大部分はすばやく尿中に排泄された。投与後 24 時間までに投与量の 40 %近くが排泄された。尿中ピペラジンの排泄曲線の形状から、少なくとも 2 相性の排泄が示唆された。主要な急速相における $T_{1/2}$ は約 2 時間であった。投与 30 分後には既に胃液中で N-モノニトロソピペラジンへの部分的代謝が認められたが血中からは検出されなかった。投与 3 時間以内に生成した N-モノニトロソピペラジンの半分は、投与後 6 時間までに主に尿中に排泄された。

(4) 残留試験 (豚) (参照 3、4)

豚 (雌雄各 6 頭) に放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回経口投与し、投与 12、24、48 及び 96 時間後に 3 頭ずつと殺して、残留について検討した。

組織中に残留した総放射活性を、ピペラジンとして表 2 に示した。また、残留物はラジオクロマトグラフィー (TLC 及び蛍光検出器付き HPLC、定量限界: 25 µg/kg) を用いて調べ、残留物中のピペラジンの含有率を括弧内に示した。(表 2)

代謝物については同定されなかった。以上の結果よりピペラジンが残留マーカールであると考えられた。

表 2 豚における放射標識ピペラジン二塩酸塩の単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

試料 n=3	試料採取時間 (投与後時間)			
	12	24	48	96
筋肉	21,670	7,527 (44 %)	2,626 (15 %)	1,824 (3 %)
皮膚+脂肪	12,830	7,793 (34 %)	3,324 (14 %)	2,671 (3 %)
肝臓	71,850	44,230 (20 %)	27,410 (13 %)	12,890 (5 %)
腎臓	125,899	63,000 (68 %)	19,580 (34 %)	6,270 (14 %)

()内は総放射残留に対するピペラジンとしての割合

(5) 残留試験 (鶏) (参照 2~4)

鶏 (産卵鶏、12 羽) に放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回投与し、投与 12、24、48 及び 96 時間後に 3 羽ずつと殺して残留について検討した。

各組織における残留についてラジオクロマトグラフィー (TLC 及び蛍光検出器付 HPLC、定量限界:ピペラジンとして 25 µg/kg) を用いて調べた。

組織中放射活性濃度は、投与 12 時間後の肝臓 (14,140 µg/kg) で最高であった。

(表 3)

表 3 鶏における放射標識ピペラジン二塩酸塩単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

試料 n=3	試料採取時間 (投与後時間)	
	12	96
筋肉	4,564 (48%)	307 (定量限界未満)
皮膚	2,797 (51%)	457 (6%)
脂肪	624 (26%)	356 (定量限界未満)
肝臓	14,140 (23%)	1,346 (3%)

()内は総放射残留に対するピペラジンとしての割合

(6) 残留試験 (鶏卵) (参照 2~4)

薬物動態試験に用いた産卵鶏 (4羽、放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回投与) から 24 時間毎に 168 時間後まで採卵した。また、残留試験に用いた 6羽については、投与 96 時間後まで 24 時間毎に採卵した。採卵した鶏卵中放射活性濃度は投与 48 時間後に最高平均 8,240 µg eq/kg (ピペラジンとして 7,970 µg/kg) に達し、投与 96 時間後にはピペラジンとして 2,483 µg/kg に低下した。鶏卵中の総残留に占める未変化体の割合は、投与 48 及び 96 時間後においてそれぞれ 94 及び 77 %であった。

2. 一般薬理 (参照 2~4)

ピペラジン及びその塩類は、γ-アミノ酪酸 (GABA) 様物質として、寄生線虫類に可逆性の弛緩性麻痺を引き起こす。これは細胞膜の過分極に続いて自発スパイク電位の抑制が起ることにより誘導されるものである。麻痺した線虫類は通常宿主の蠕動運動により腸管内腔から排出される。

哺乳動物では、ピペラジンにより脳波に変化が生じる可能性がある。ピペラジンは摘出平滑筋に対し用量依存的な収縮を生じさせるが、アトロピンによってその影響が遮断されることから、ムスカリン性コリン受容体が介在するものと考えられる。最も感受性の高い動物種であるウサギは、50 mg/kg 体重/日以上のピペラジンの反復経口投与により、脳波に変化が生じる可能性があり、15~300 mg/kg 体重の静脈内投与により平滑筋、心筋 (筋動作の減少) 及び骨格筋 (増強) へ影響を及ぼす。もう 1 種の感受性の高い動物種であるネコでは、高用量 (100~500 mg/kg 体重) の静脈内投与で、コリン作動性効果、筋収縮阻害及び呼吸停止が起る。

3. 急性毒性試験（参照 2～4、7）

ピペラジン及び数種の塩類を用いて急性毒性試験を実施した結果を表 4 及び表 5 にまとめた。塩類は、速やかに加水分解してピペラジンを生成し、溶解度の低下と共に毒性が低下した。ピペラジンは血中リポタンパク質低下作用を示す化合物で、動物用医薬品として使用されていないスルトシル酸ピペラジンにおいて、LD₅₀ はラット及びマウスの両方において 11,000 mg/kg 体重（ピペラジンとして 2,200 mg/kg 体重）より大きいと示唆された。（表 4、5）

表 4 ピペラジンの経口投与による LD₅₀

動物種	投与物質	ピペラジン塩基換算 LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	ピペラジン	1,900
		2,730
	リン酸ピペラジン	9,500
	クエン酸ピペラジン	5,280
		3,400
	ピペラジン二塩酸塩	4,360
	ピペラジン六水和物	3,100
	リン酸ピペラジン塩酸塩	2,900
	スルトシル酸ピペラジン	>2,200
	ピペラジンジチオカルボン酸	1,400
	ピペラジン水和物	3,500
アジピン酸ピペラジン	4,200	
リンゴ酸ピペラジン	2,900	
ラット	ピペラジン	2,050
	クエン酸ピペラジン	4,500
	スルトシル酸ピペラジン	>2,200
	アジピン酸ピペラジン	2,900

表 5 ピペラジンの皮下投与による LD₅₀

動物種	投与物質	ピペラジン塩基換算 LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	ピペラジン六水和物	2,620
	ピペラジンクエン酸ナトリウム	2,580

4. 亜急性及び慢性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）（参照2～4）

ラットを用いてピペラジン六水和物の30日間強制経口投与（最高用量150 mg/kg 体重/日：ピペラジンとして66 mg/kg 体重/日）試験を実施した結果、有害影響は認められなかった。一方投与群と対照群の体重増加に差異は認められなかったが、投与群の肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺及び血清中の平均脂肪含有量は対照群に比較して有意に減少した。

(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット）（参照2～4）

3群のラット（雌雄各6匹/群）を用いてスルトシル酸ピペラジンの6週間強制経口投与（0、150及び1,500 mg/kg 体重/日）試験を実施した。体重、血液検査、尿検査、臓器重量及び臓器の病理組織学的検査に関していずれの群においても異常は認められなかった。

(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）（参照2～4）

3群のイヌ（ビーグル種、雌雄各4匹/群）を用いてピペラジン二塩酸塩の13週間混餌投与試験を実施した。投与量は、低用量群及び中用量群でそれぞれ92.3 ppm（ピペラジン二塩酸塩として3 mg/kg 体重/日）及び369.2 ppm（ピペラジン二塩酸塩として12.3 mg/kg 体重/日）で、高用量群では、1～5週に1,476.8 ppm（ピペラジン二塩酸塩として49.7 mg/kg 体重/日）、6～13週に3,692 ppm（ピペラジン二塩酸塩として121.8 mg/kg 体重/日）を投与した。対照群として第4群を設けた。一般症状及び行動、体重、検眼鏡所見、剖検及び組織病理学的検査において、投与に起因するいかなる全身毒性徴候も被験動物に認められなかった。投与開始4及び13週間において、投与群では変化はなかったが、対照群の血清中 GOT が減少した。高用量群のピペラジン二塩酸塩121.8 mg/kg 体重/日は全投与期間維持されなかったため、イヌにおけるNOAELはピペラジン二塩酸塩49.7 mg/kg 体重/日（ピペラジンとして25 mg/kg 体重/日）と考えられた。

(4) 26週間及び52週間毒性試験（ラット）（参照2～4）

2群（A及びB群）のラット（80匹/群）をさらに4群（雌雄各10匹/群）に分けて、スルトシル酸ピペラジンの経口投与（0、40、400及び1,200 mg/kg 体重/日）試験を実施した。投与期間は、A及びB群それぞれ26週間及び52週間とした。1,200 mg/kg 体重/日投与群のラットにおいて投与開始後1週間に流涎の亢進が認められた。投与開始26週後にB群の1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌1例が死亡した。B群の雌において、40 mg/kg 体重/日投与群の脾臓比重量（15.2%）及び1,200 mg/kg 体重/日投与群の腎臓比重量（10.8%）が減少した。雄では、投与群の前立腺比重量（27.6、33.3及び38.1%）並びに40 mg/kg 体重/日投与群及び400 mg/kg 体重/日投与群の脳比重量（17.7及び14%）が減少した。しかし、認められた影響に用量

依存性はなく、スルトシル酸ピペラジン投与の明らかな影響とは考えられなかった。

5. 発がん性試験

ピペラジンは、亜硝酸化合物と相互作用し、発がん性物質の可能性のあるニトロソアミンを産生する第2級アミンとして知られていることを考慮して、いくつかの試験で得られたデータに対し生化学的リスク評価が実施された。

(1) マウス (参照 2~4)

マウスを用いたピペラジンの28週間混餌投与(6,250 ppm:ピペラジンとして625 mg/kg 体重/日)試験を実施した。0.1%亜硝酸塩を含有する水を同時に与えた。投与期間終了後、ピペラジン及び亜硝酸塩を含まない基本給餌を12週間行った後において、対照群と比較して肺腺腫の発生数が10倍に増加した。

同じ期間ピペラジンのみを投与した場合、腫瘍発生の増加は認められなかった。

マウスにピペラジン及び亜硝酸ナトリウムをそれぞれ1,250及び5 mg/kg 体重/日、又は138及び200 mg/kg 体重/日の用量で経口投与(期間不明)した試験において、肺腺腫の発生頻度の増加が認められた。ピペラジン及び亜硝酸ナトリウムをそれぞれ1,250及び1 mg/kg 体重/日の用量で投与した場合には、腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

(2) ラット (参照 2~4)

ラットを用いたピペラジン及び亜硝酸塩の75週間投与(ピペラジン30 mg/kg 体重/日、亜硝酸塩70 mg (0.05%)/日)試験において、腫瘍発生の増加は認められなかった。

(3) ヒト (参照 2~4)

ヒトにピペラジンを経口投与した3つの試験において、ピペラジンは、それぞれ0.1、1及び5%、N-モノニトロソピペラジンにニトロソ化された。N-モノニトロソピペラジンは実験動物における発がん性物質とみなされているが、ヒトが現実的条件下で暴露された場合、N-モノニトロソピペラジンのヒトに対する発がんの危険性については未だに非常に議論のあるところである。N-モノニトロソピペラジンの発がん作用は、高用量のN-モノニトロソピペラジンの1,4-ジニトロソピペラジンに対する不均衡が原因であるとされている。N-モノニトロソピペラジンは水溶性であるが、1,4-ジニトロソピペラジンは脂溶性である。1,4-ジニトロソピペラジンは細胞膜を通過し、発がん作用において重要な役割を果たす酵素等の作用部位に達する。したがって、おそらくN-モノニトロソピペラジンではなく、1,4-ジニトロソピペラジンがピペラジンの発がん性ニトロソアミンであると考えられる。しかし、ヒトにおいて、1,4-ジニトロソピペラジンはピペラジン投与後の胃液、血液又は尿から検出

されなかった。N-モノニトロソピペラジンがヒトに対し発がん性があるという前提から、米国環境保護庁発がん物質評価部等で実施している様々な数学的モデルを用いて、この背景にあるこれらの条件を考慮し、ヒトに対するピペラジンの発がんリスクの定量化を実施したところ、発がんの危険性があるとしても極めて小さいと考えられた。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）（参照 2～4）

ラット(雌雄各 32 匹/群)を用いたピペラジン二塩酸塩の 17 週間混餌投与(5,000、12,000 及び 25,000 ppm : ピペラジン二塩酸塩としてそれぞれ 278～780、669～1,923 及び 1,476～4,354 mg/kg 体重/日)による 2 世代繁殖試験の NOAEL は 5,000ppm (278～780 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(2) 催奇形性試験（ラット）（参照 2～4）

ラット(5 匹/群)を用いて、リン酸ピペラジンを妊娠 6～15 日に強制経口投与(250～5,000 mg/kg 体重/日)した。着床数及び生存胎児数、着床前及び着床後の胚死亡数並びに性比は全群同様であった。最高用量群において母体毒性及び胎児体重増加の遅滞が認められたが、投与群で催奇形性は認められなかった。この試験で NOAEL は少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。同様の試験が、ラット (24 匹/群) を用いて再実施されたところ、再度 NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日であることが確認された。

(3) 催奇形性試験（ウサギ）（参照 2～4）

ウサギ (5 匹/群) を用いたリン酸ピペラジンの強制経口投与 (0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験の結果、用量依存的な母体毒性が認められた。最高用量群において死亡 : 2 例、流産 : 1 例及び児の主要な奇形の増加 (対照群 1.7 % に対し 23 % の発生) が認められた。観察された主要な奇形は口蓋裂及び膈ヘルニアで、被験ウサギの系統ではほとんど認められないものであった。このように、ピペラジンは 100 mg/kg 体重/日を超える投与量において母体毒性を引き起こし、その結果として高用量の投与では催奇形作用を示すと考えられる。

7. 遺伝毒性試験（参照 2～5）

リン酸ピペラジンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 6 にまとめた。

原核細胞及び真核細胞の一連の遺伝毒性試験において、*in vitro* 及び *in vivo* の両方について調べた結果、いずれにおいても遺伝毒性が認められなかったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

表 6 遺伝毒性試験概要

試験		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	33～2,167 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA1535	8～5,000 µg/plate (±S9) リン酸ピペラジン	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞	200～400 µg/mL (±S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター の卵巣細胞	1.7～110 µg/mL (±S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス	5,000 mg/kg 体重	陰性

8. その他

(1) 安全性試験 (参照 2～4)

ピペラジンは、広く使用されていることを考慮すると、対象動物に対する忍容性に関して重大な懸念があるとはみなされない。非常に若齢の動物（例えば 4 週齢の子牛）であっても有害事象を起こさずに処置することができる。馬（成獣及び子動物）では、治療用量の 110 mg/kg 体重のピペラジンを 6～7 回投与しても副作用を起こさず忍容する。子牛に治療用量のアジピン酸ピペラジン（110 mg/kg 体重）を 4 回投与すると、一過性の下痢、鼓脹及び食欲不振を引き起こす。豚に治療用量を 4 回強制経口投与すると軽度の液状便及び食欲障害が認められたが、この影響は持続しなかった。過剰投与により好ましくない影響が起きる危険性は、嘔吐反射によって吸収される量が減少することにより、自ら制限される。

しかし、豚（11～13 週齢、2～4 頭/群）に 3 日間連続強制経口投与（300、1,500（5 倍量）及び 3,000 mg/kg 体重/日（10 倍量））したところ、中用量群及び高用量群の豚は死亡した。これらの動物は最初の投与から 0.5 時間以内に毒性徴候を呈し、そのほとんどは嘔吐、食欲不振、異常呼吸、運動失調、虚脱、筋肉振戦、痙攣、鮮黄色尿及び死亡といった中枢神経系に関連したものであった。全死亡動物に空胞性尿細管性腎障害が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では、一過性の尿の退色（鮮黄色）が認められ、雄 1 例に食欲不振、振戦及び鎮静が認められた。著しい有害事象は飲水投与に代わりボーラス投与をしたことによるものと考えられた。

(2) ヒトに対する影響 (参照 2～4、8)

ヒト用医薬品のピペラジンは、回虫及び蟯虫の駆除剤として用いられる。回虫駆除には、成人は 3～4 g/日、小児は 50～100 mg/kg/日を 1～2 回に分けて、1～2 日

空腹時に経口投与するとされている。副作用としては、重篤なものは少なく、通常は過剰投与又は排泄障害によるものとされている。それらは、胃腸系、神経系及びアレルギー系の3つのカテゴリーに分類される。吐き気、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、発疹及び蕁麻疹が時折発生する。重篤な神経毒性及び脳波の異常が報告されており、眠気、めまい、眼振、筋協調不能及び脱力、運動失調、ミオクローヌス収縮（間代性筋痙攣）、振戦、痙攣及び反射消失の徴候を伴う。ピペラジンは呼吸器感作性物質である。過敏性に加え、多形性紅斑及び血管性浮腫のような反応が一部のヒトに生じる。これら（の有害事象）は、ほとんどの場合、6歳以下の子どもに生じるか、限界用量3g以上の過剰投与に起因していることから、治療のための投与に伴う薬理的な影響とみなされることはない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 1日摂取許容量（ADI）の設定について（参照2～4、8）

EMEAでは、毒性学的ADIとしては、ピペラジン二塩酸塩を用いたイヌの13週間亜急性毒性試験で得られたピペラジンとして25 mg/kg 体重/日のNOAELに安全係数100を適用し、0.25 mg/kg 体重/日（15 mg/ヒト（体重60 kg））を設定している。

また、JECFAでは、flavouring agentとしての使用において毒性学的に問題がないと考えられ、現在の使用が認められている。

ピペラジンについて、マウスへのピペラジンの単独投与、マウス及びラットへのピペラジン及び低用量の亜硝酸塩の混合投与では、発がん性は認められていないが、ピペラジンと高用量の亜硝酸塩の混合投与では、肺腺腫の発生増加が認められている。

ヒトにおいて、経口投与されたピペラジンが、ニトロソ化され、実験動物において発がん物質であるN-モノニトロソピペラジンとなる可能性がある。しかし、EMEAでは、米国環境保護庁発がん物質評価部等で実施されている数学的モデルを用いて検討した結果、ピペラジンに発がんの危険性があるとしても極めて小さいと考えられるとしている。

以上から、ピペラジンのヒトに対する亜硝酸との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると考えられた。

毒性試験で、最も低いNOAELは、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験におけるNOAEL 25 mg/kg 体重/日である。

ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10を適用し、100とすることが適当である。

このことから、ADIとしては、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、

0.25 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

2. 食品健康影響評価について

以上より、ピペラジンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ピペラジン 0.25 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表7 EMEAにおける各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発がん性試験 28週間混餌投与	625	— 腫瘍発生の増加無し
	発がん性試験 28週間混餌投与	ピペラジン+亜硝酸塩含 有水 625 +0.1 %	— 肺腺腫発生数の増加
	発がん性試験 経口投与 (期間不明)	ピペラジン+亜硝酸 Na 1,250+5、138+200、 1,250+1	— 1,250+5、138+200 で肺腺腫の 発生頻度が増加
ラット	30日間亜急性毒性	最高用量 66	—
	6週間亜急性毒性	0、150、1,500 (スルトシル酸ピペラジ ン)	—
	26及び52週間毒性試験	0、40、400、1,200 (スルトシル酸ピペラジ ン)	—
	発がん性試験 75週間投与	ピペラジン+亜硝酸塩 30+70 mg/日	— 腫瘍発生の増加なし
	2世代繁殖	278~780、669~1,923、 1,476~4,354 (ピペラジン二塩酸塩)	278~780
	催奇形性	250~5,000 (リン酸ピペラジン)	1,000 母体毒性、胎児体重増加の遅滞 催奇形性無し
ウサギ	催奇形性	0、100、250、500 (リン酸ピペラジン)	100 母体毒性 500 で主要な奇形の増加
イヌ	13週間亜急性毒性	3、12.3、49.7(1~5週) + 121.8(6~13週) (ピペラジン二塩酸塩)	49.7(ピペラジンとして 25) 121.8 は全投与期間維持され なかった。
毒性学的 ADI		0.25 mg/kg 体重/日 無毒性量:25 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		イヌ 13週間亜急性毒性試験	
ADI		0.25 mg/kg 体重/日	

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, “PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(1) , 1999
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, “PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(2) , 2001
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, “PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(3) , 2001
- 5 National Chemicals Inspectorate, Sweden CLASSIFICATION AND LABELLING PROPOSAL FOR PIPERAZINE
- 6 Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, PIPERAZINE , 2005
- 7 農林水産省 平成 18 年度食品健康影響評価資料 ー成分名：ピペラジン
- 8 日本薬局方解説書編集委員会 日本薬局方解説書