

平成 28 年 6 月 14 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくピペラジンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ピペラジン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピペラジン [Piperazine (ISO)]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

線虫類、特に *Ascaris* 属に対する活性を持つ寄生虫駆除剤である。

国内では馬、豚及び鶏（産卵鶏を除く）を対象に、ピペラジンの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。また、海外ではピペラジン及びその塩類は、牛、馬、豚、鶏及び七面鳥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。

(3) 化学名

英名：Piperazine、Hexahydropyrazine、Diethylenediamine

(参考)

アジピン酸ピペラジン

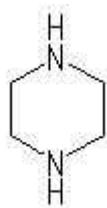
Piperazine adipate

Piperazine hexanedioate

クエン酸ピペラジン

Piperazine citrate

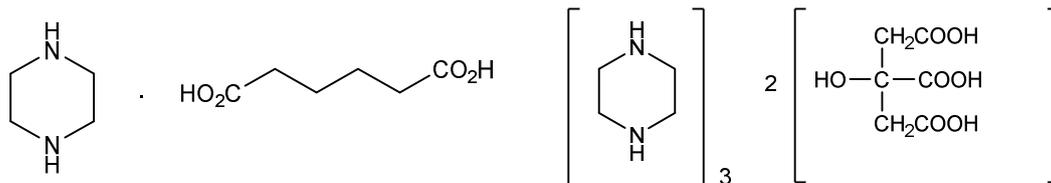
(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_4H_{10}N_2$

分子量 : 86.14

(参考)



アジピン酸ピペラジン

分子式 : $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

分子量 : 232.28

クエン酸ピペラジン

分子式 : $(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7$

分子量 : 642.66

(5) 適用方法及び用量

ピペラジンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ピペラジンを有効成分とする強制経口投与剤 (飼料添加・飲水添加)	豚	アジピン酸ピペラジン 200～500 mg/kg 体重を混飼投与 (ピペラジン 74.2～185.5 mg/kg 体重)	7 日間
	鶏 (産卵鶏を除く)	アジピン酸ピペラジン 100～380 mg/kg 体重を投与 (ピペラジン 37.1～141.0 mg/kg 体重)	5 日間
	馬	アジピン酸ピペラジン 120～360 mg/kg 体重を投与 (ピペラジン 44.5～133.6 mg/kg 体重)	11 日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピペラジン

② 分析法の概要

i) 豚及び鶏

試料からアンモニア含有アセトニトリル又はメタノールで抽出し、ヘプタフルオロ酪酸溶液を添加した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

あるいは、試料からメタノール及びジクロロメタンで抽出し、 C_{18} カラム及び逆相-陽イオン交換ミックスモードカラム (MCX) を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.03～0.09 mg/kg

検出限界 : 0.009～0.03 mg/kg

ii) 馬

試料からジクロロメタン及び 10%トリクロロ酢酸溶液で抽出し、10 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH3 に調整した後、MCX を用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 豚（雄 1 頭、雌 2 頭）にクエン酸ピペラジン製剤を、ピペラジンとして 460mg/kg 体重を単回強制経口投与し、休薬期間（7 日間）経過後に屠殺採材し、肝臓及び腎臓中のピペラジン濃度を LC-MS で定量した。

表 1. 豚にクエン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与 7 日後
肝臓	<0.01 (3)
腎臓	<0.03 (3)

検出限界：肝臓 0.01 mg/kg、腎臓 0.03 mg/kg
数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

② 豚 16 頭（雌 8 頭、去勢 8 頭）にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして 500 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与後 1、4、7 及び 14 日後に屠殺採材し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び小腸中のピペラジン濃度を LC-MS/MS で定量した。

表 2. 豚にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	4	7	14
筋肉	3.97 ± 1.07 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
肝臓	5.68 ± 1.34 (4)	0.1 ± 0.04 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
腎臓	21.93 ± 3.99 (4)	0.1 ± 0.03 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
脂肪付皮膚	1.89 ± 0.48 (4)	0.11 ± 0.06 (4)	<0.03 (2), 0.0579, 0.0832	<0.03 (2), 0.0389, 0.0371
小腸	7.78 ± 2.11 (4)	0.2 ± 0.06 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)

数値は分析値又は平均値 ± 標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び小腸については、統計学的解析^{注)}により最大許容濃度の上限を算出した。

表 3. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	肝臓	腎臓	脂肪付皮膚	小腸
豚（投与後 7 日）	0.15	0.29	0.54	0.093

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」（平成 12 年 3 月 31 日付け 12 動薬 A 第 418 号農林水産省動物用医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果か

ら、直線回帰分析を用いて最大許容濃度の上限を算出。

分析値が定量限界未満かつ検出限界 (0.009 mg/kg) 以上の場合は当該分析値を、検出限界未満の場合は検出限界の1/2の値をそれぞれ用いて解析を行った。

- ③ 鶏 3羽にクエン酸ピペラジン製剤を、ピペラジンとして 350 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、休薬期間 (5 日後) 経過後に屠殺採材し、肝臓及び皮膚中のピペラジン濃度を LC-MS で定量した。

表 4. 鶏にクエン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与 5 日数
肝臓	0.02±0.02(3)*
皮膚	0.054±0.005(3)

検出限界 : 0.01 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値及び標準偏差を算出した。

- ④ 鶏 36羽 (雄 18羽、雌 18羽) にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして 380 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与後 1、3、5 及び 10 日経過後に屠殺採材し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び心臓中のピペラジン濃度 LC-MS/MS で定量した。

表 5. 鶏にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.42±0.26(3)	<0.03(2), 0.0322	<0.03(3)	<0.03(3)
肝臓	1.21±0.5(3)	<0.03(2), 0.0568	<0.03(3)	<0.03(3)
腎臓	2.4±1.16(3)	<0.03(2), 0.0565	<0.03(3)	<0.03(3)
脂肪付皮膚	0.4±0.09(3)	0.06±0.01(3)	<0.03(2), 0.0308	<0.03(3)
心臓	0.45±0.26(3)	<0.03(2), 0.0342	<0.03(3)	<0.03(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、腎臓及び脂肪付皮膚については、統計学的解析^{注)}により最大許容濃度の上限を算出した。

表6. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	腎臓	脂肪付皮膚
鶏 (投与後 5 日)	0.59	0.12

注) 分析値が定量限界未満かつ検出限界 (0.009 mg/kg) 以上の場合は当該分析値を、検出限界未満の場合は検出限界の1/2の値をそれぞれ用いて解析を行った。

- ⑤ 馬 12頭 (雄 2頭、セン 6頭、雌 4頭) にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして 360 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与後 5、11、14 及び 18

日経過後に屠殺採材し、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸中のピペラジン濃度をLC-MS/MSで定量した。

表7. 馬にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	5	11	14	18
筋肉	0.08±0.06(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
肝臓	0.88±0.26(3)	0.10±0.03(3)	0.12±0.08(3)	0.08±0.04(3)
腎臓	0.39±0.38(3)	0.03±0.01(3)	0.04±0.02(3)	<0.01, 0.04, 0.05
脂肪	0.05±0.05(3)	<0.01, 0.01, 0.03	0.03±0.02(3)	<0.01(2), 0.01
小腸	0.62±0.35(3)	0.09±0.02(3)	0.09±0.05(3)	0.09±0.05(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓及び小腸については、統計学的解析^{注)}により最大許容濃度の上限を算出した。

表8. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	肝臓	腎臓	小腸
馬 (投与後 11 日)	2.4	1.9	2.6

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピペラジンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：25 mg/kg 体重/day
 (動物種) イヌ
 (投与方法) 混餌投与
 (試験の種類) 亜急性毒性試験
 (期間) 13 週間
 安全係数：100
ADI：0.25 mg/kg 体重/day

ピペラジンについて、マウスへのピペラジンの単独投与、ラットへのピペラジン及び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、マウスへの高用量のピペラジン及び亜硝酸塩の混合投与、ピペラジン及び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。

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において豚、鶏に、EUにおいて豚、卵に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピペラジンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) 注)
一般 (1歳以上)	6.0
幼小児 (1~6歳)	15.1
妊婦	5.8
高齢者 (65歳以上)	4.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するピペラジン由来の残留物の全てがピペラジンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるピペラジンの割合（総残留比）は表9のとおりと仮定した。

表9. 食用組織中の総残留に占めるピペラジンの割合（総残留比）

	総残留に占める割合 (%)			
	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
豚 (投与後4日)	3	3	5	14
鶏 (投与後4日)	<8*	6 (皮膚)	3	-*

*：鶏の筋肉についてはピペラジンの残留濃度が定量限界未満のため正確な割合を算出できず、また、腎臓についてはデータがないことから、総残留比が最も小さい肝臓の値(3%)を用いて暴露評価を行った。

※馬については、代謝に関するデータがないため、豚の総残留比を用いて暴露評価を行っ

た。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉	0.03	0.3	○			<0.03(n=4)(投与後7日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.05	○			<0.01(n=3)(投与後11日)
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪	0.5	0.5	○			0.54(統計学的解析)(投与後7日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.09	0.05	○			0.03±0.02(n=3)(投与後14日)
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓	0.2	1	○			0.15(統計学的解析)(投与後7日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	0.05	○			2.4(統計学的解析)(投与後11日)
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓	0.3	0.6	○			0.29(統計学的解析)(投与後7日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	0.05	○			1.9(統計学的解析)(投与後11日)
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分	0.5	0.1	○			0.54(統計学的解析)(投与後7日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3	0.05	○			2.6(統計学的解析)(投与後11日)
乳		0.05				
鶏の筋肉	0.03	0.1	○			<0.03(n=3)(投与後5日)
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪	0.1	0.1	○			0.12(統計学的解析)(投与後5日)
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓	0.08	0.1	○			0.02±0.02(n=3)(投与後5日)
その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓	0.6	0.1	○			0.59(統計学的解析)(投与後5日)
その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分	0.6	0.1	○			(鶏の腎臓参照)
その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵		2				
その他の家きんの卵		2				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.05				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.05				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.05				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.05				
魚介類(貝類に限る。)		0.05				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.05				
その他の魚介類		0.05				
はちみつ		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

ピペラジンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値* (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.03	1.00	700.0*	556.7*	720.0*	510.0*
豚の脂肪	0.5	16.67				
豚の肝臓	0.2	4.00	0.4	2.0	0.0	0.4
豚の腎臓	0.3	2.14	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.5	16.67	10.0	5.0	1.7	6.7
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.33	40.0*	10.0*	40.0*	40.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.09	3.00				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	2	40.00				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2	14.29				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	3	100.00				
鶏の筋肉	0.03	1.00	31.2*	22.7*	33.0*	23.2*
鶏の脂肪	0.1	1.67				
鶏の肝臓	0.08	2.67	1.9	1.3	0.0	2.1
鶏の腎臓	0.6	20.00	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.6	20.00	38.0	24.0	58.0	28.0
計			821.4	621.7	852.7	610.4
ADI 比 (%)			6.0	15.1	5.8	4.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

※: 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

*: 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年10月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成28年 5月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ピペラジン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.03 0.01
豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5 0.09
豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2 2
豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 2
豚の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5 3
鶏の筋肉	0.03
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.08
鶏の腎臓	0.6
鶏の食用部分	0.6

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。