

(案)

動物用医薬品評価書

ジブチルサクシネート

2021年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3 ○ 審議の経緯	2
4 ○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
5 ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿	2
6	
7 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見.....	3
8 1. 一般名及び構造	3
9 2. 用途.....	3
10 3. 使用目的	3
11 4. 海外評価状況	3
12	
13 II. 食品健康影響評価	3
14	
15 表1 遺伝毒性試験の概要	5
16 表2 各毒性試験の概要.....	6
17	
18 ・ 別紙：検査値等略称.....	8
19 ・ 参照	9
20	
21	
22	

1 <審議の経緯>

2020年 3月 17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 0317 第1号）関係資料の接受
2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年 9月 27日 第247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>

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長*)
山本 茂貴 (委員長代理*)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021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)
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

* : 2018年7月2日から

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子 (座長代理)	島田 美樹	能美 健彦
青木 博史	下地 善弘	中西 剛
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

6

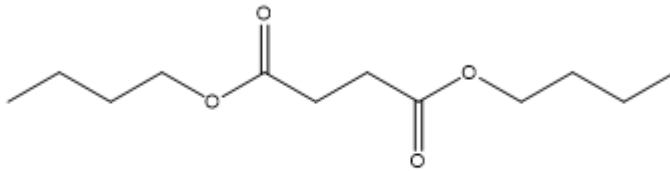
7

1 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

3 一般名：ジブチルサクシネート

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 昆虫忌避剤

8 4. 提出された毒性試験の概要

9 表1、表2参照

10

11 II. 食品健康影響評価

12 食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物
13 等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号。以下「規格基準」という。）

14 第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照
15 1）が設定されているジブチルサクシネートについて、食品健康影響評価を実施した。

16 具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平
17 成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、
18 動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定
19 された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2
20 年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会
21 決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照
22 2～10）を用いて行った。

23 提出された資料によると、ジブチルサクシネートは、これまで国内外において ADI の
24 設定が行われていない。

25 各種遺伝毒性試験（表1）によると、本成分について生体にとって問題となる遺伝毒
26 性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。

27 各種毒性試験（表2）の結果から最も低い用量で見られた影響は、ウサギを用いた発
28 生毒性試験でみられた体重増加抑制及び摂餌量低下であり、NOAEL は 300 mg/kg 体
29 重/日であった。

30 現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算さ
31 れた幼児（1～6歳）で 0.0013 mg/kg 体重/日（参照10）と算定されている。

32 したがって、ジブチルサクシネートの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量と
33 NOAEL との比較による MOE は 230,000 であり、提出された資料等には慢性毒性/発

1 がん性試験が不足していたが、それを考慮しても現行のリスク管理には十分な余裕がある
2 ると判断された。そのことから、本成分は、評価の考え方の3の(3)の①に該当する
3 成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康
4 影響は無視できる程度と考えられる。
5

1

【事務局より】

①今回初めて、評価の考え方の3の(3)の①に該当すると考えられる成分を評価いただくものになります。そのため、評価書の構成も併せてご検討ください。

2

3

表1 遺伝毒性試験の概要

試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	5.00、15.0、50.0、150、500、1,500、5,000 µg/plate (±S9) (WP2uvrA の再試験は、1,000 ~ 5,000 µg/plate、+S9)	一部陽性 a、b	参照 3 2007
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	CHL/IU 細胞	0.079、0.12、0.18 mg/mL (-S9、短時間処理) 0.58、1.2、2.3 mg/mL (+S9、短時間処理) 0.079、0.12、0.18 mg/mL、24 時間連続処理	陰性	参照 4 2007
<i>in vivo</i> 小核試験	マウス (CD1(ICR)SPF)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	参照 5 2009

4

a : TA100、TA1535、TA98、TA1537、-S9 の 500 µg/plate 以上、WP2uvrA、-S9 の 1,500 µg/plate 以上、TA1537、+S9 の 5,000 µg/plate で発育阻止

5

6

b : WP2uvrA (+S9) の 3000 µg/plate 以上の用量で陰性対照の 2 倍以上の変異コロニー数の増加がみられ、その増加には用量依存性及び再現性が確認された。

7

8

【事務局より】 ※赤字の試験年は、調査会終了後削除します。

①一部 Ames 試験にて陽性が得られておりますが、本成分の遺伝毒性を「遺伝毒性はない」としてよいかご検討ください。

②また、遺伝毒性試験で一部の結果で陽性が得られているものの、調査会にて総合的に「遺伝毒性はない」と判断いただく場合、従来の評価書の書き方では「生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。」と記載しております（全て陰性の場合には「問題となる遺伝毒性はない」としています。）ので、本成分の食品健康影響評価中、「各種遺伝毒性試験（表1）によると本成分について生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。

【宮田専門委員より】

in vitro 復帰突然変異試験の記載では全ての菌株の±S9 で陽性的のように見えてしまいますので、WP2 +S9 のみ陽性で他の菌は全て±S9 で陰性であることがわかるように記載するべきではないでしょうか？

【能美専門委員より】

「遺伝毒性はない」とは言えないと考えます。
この物質は、遺伝毒性の懸念が払拭できないので、再試験が望まれます。
ジブチルサクシネートの復帰突然変異試験の結果を見ると、*E. coli* WP2 uvrA 株に+S9 の条件下で、用量依存的に復帰突然変異株数が対照群よりも増加しており、その試験結果には再現性があります。GLP 試験で、純度も 99.9%ということで、データには信頼性があります。ただ

し構造を見ると、DNA 反応性を示す化合物とは思えず、ペンディングにして、再試験、再確認をすることが望まれます。 *in vitro* 染色体異常と *in vivo* 小核試験は陰性ですが、両試験とも clastogenicity (染色体異常誘発性) を見る試験なので、復帰突然変異試験の陽性結果を打ち消すことはできません。

E. coli WP2 *uvrA* は、A:T 塩基対で起こる変異を検出するので、再試験をするのであれば、別な会社の標品を使い (前回の試験では、標品に極微量の変異原性不純物が入っていたのかもしれないので)、菌株も通常の TA 株、*E. coli* WP2 *uvrA* 以外に、*E. coli* WP2 *uvrA/pKM101*, *Salmonella typhimurium* TA102 など A:T 塩基対の変異を検出する菌株を使うのが望ましいと考えます。

1

2 表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	参照
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 8,000 mg/kg 体重	参照 6 2012
	発生毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5~19 日)	母動物：1,000 毒性所見なし 胎児：1,000 催奇形性なし	参照 6 2012
	発生毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0~19 日)	母動物：1,000 毒性所見なし 胎児：1,000 催奇形性なし	参照 7 2013
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5~28 日)	母動物：300 体重増加抑制、摂餌量低下 胎児：1,000 催奇形性なし	参照 8 2012
	発生毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0~27 日)	母動物：300 摂餌量減少 胎児：1,000 催奇形性無し	参照 9 2013
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 300	
POD 根拠資料			ウサギ発生毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))			230,000 (300/0.0013)	

3

【事務局より】

- ①各試験の NOAEL 等を表 2 のように判断して良いかご検討ください。
- ②入手できた資料より、本成分の POD 案をウサギの発生毒性における NOAEL300 mg/kg 体重/日としました。ご検討ください。
- ③上記発生毒性試験以外の反復投与試験資料は入手できておりませんが、上記 POD とする場合、MOE が 230,000 であることから、食品健康影響評価を「提出された資料等には慢性毒性/発がん性試験が不足していたが、それを考慮しても現行のリスク管理には十分な余裕があると考えられる」とする案としております。ご検討ください。

なお、ポジ剤スキームを用いた評価は、ADIの設定を目的とせず、現行のリスク管理の妥当性のみを判断する評価であることから、本成分にとってのあるべきMOEの数値は示さない案としております。

【小川専門委員より】

現在あるデータから決める必要がある場合は、御提案どおりになると思います。一方で、発生毒性試験では、一般毒性の項目としては、体重、摂餌量及び主要臓器の肉眼観察のみでとなっています。臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査は実施されていませんので、通常の反復投与毒性試験として扱うには、検索が限定的であり、NOAELは設定できないと言う結論になると考えます。母動物で認められた体重増加抑制の原因も不明です。今後、19日または28日間投与の発生毒性試験のみの場合も、データとして充分であるとするのでしょうか？

【事務局より】

ポジ剤スキームを用いる評価は、ADIの設定でなく、現行のリスク管理（現在の推定摂取量）の妥当性を確認することが目的の評価であることから、データの不足やPODの状況等を踏まえてもMOEが、十分に余裕があると考えられるか（現行のリスク管理が妥当か）という観点から、議論、ご検討ください。

1
2
3

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	Point of Departure

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
- 3 2. 厚生労働省：ジブチルサクシネートに関する資料
- 4 3. ジブチルサクシネートの細菌を用いる復帰突然変異試験 最終報告書 2007
- 5 4. ジブチルサクシネートのチャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験
- 6 最終報告書 2007
- 7 5. ジブチルサクシネートのマウスを用いた小核試験 最終報告書 2009
- 8 6. ラットを用いたジブチルサクシネートの経口投与による催奇形性試験（用量設定予備
- 9 試験） 最終報告書 2012
- 10 7. ジブチルサクシネートのラットを用いた経口投与による催奇形性試験 最終報告書
- 11 2013
- 12 8. ウサギを用いたジブチルサクシネートの経口投与による催奇形性試験（用量設定予備
- 13 試験） 最終報告書 2012
- 14 9. ジブチルサクシネートのウサギを用いた経口投与による催奇形性試験 最終報告書
- 15 2013
- 16 10. 厚生労働省：ジブチルサクシネートの推定摂取量（令和2年3月17日付）

17