

(案)

動物用医薬品評価書

ジブチルサクシネート

令和6年（2024年）7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〉 .....	2
〈食品安全委員会委員名簿〉 .....	2
〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
1. 一般名及び構造 .....	4
2. 用途 .....	4
3. 使用目的 .....	4
4. 提出された毒性試験の概要 .....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表1 遺伝毒性試験の概要 .....	6
表2 各毒性試験の概要 .....	7
〈別紙：検査値等略称〉 .....	8
〈参照〉 .....	9

### 〈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  
2021年 10月 11日 厚生労働省へ追加資料提出依頼  
2024年 3月 22日 厚生労働省から追加資料送付（参照5、6）  
2024年 6月 3日 第271回動物用医薬品専門調査会  
2024年 7月 23日 第948回食品安全委員会（報告）

### 〈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

(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

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉

(2021年9月30日まで)

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

(2023年9月30日まで)

青山 博昭 (座長)

桑村 充

内木 綾

石塚 真由美 (座長代理)

島田 章則

中西 剛

青木 博史

島田 美樹

宮田 昌明

稲見 圭子

須永 藤子

山本 昌美

伊吹 裕子

寺岡 宏樹

(2024年3月31日まで)

石塚 真由美 (座長)

大山 和俊

内木 綾

小川 久美子 (座長代理)

熊本 隆之

中西 剛

石川 さと子

桑村 充

平塚 真弘

伊吹 裕子

齋藤 文代

山本 昌美

笛吹 達史

島田 美樹

(2024年4月1日から)

石塚 真由美 (座長\*)

大山 和俊

内木 綾

小川 久美子 (座長代理\*)

熊本 隆之

中西 剛

石川 さと子

桑村 充

平塚 真弘

伊吹 裕子

齋藤 文代

山本 昌美

笛吹 達史

島田 美樹

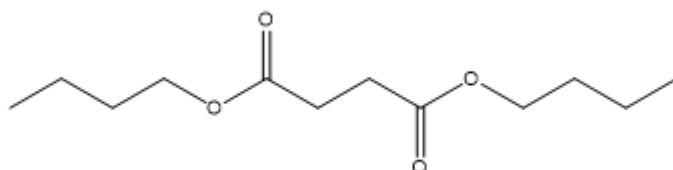
\* : 2024年6月3日から

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名 (CAS 番号) : ジブチルサクシネート (141-03-7)

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

昆虫嫌忌剤

### 4. 提出された毒性試験の概要

表 1、表 2 参照

## II. 食品健康影響評価

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、添加物等の規格基準 (昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号) 第 1 食品の部の 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 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。

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」(平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定) の 2 (2) ①の「その他の方法」として、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 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等 (参照 2~13) を用いて行った。

ジブチルサクシネートは、これまで国内外において評価が行われておらず ADI の設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験 (表 1) の結果から、ジブチルサクシネートには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験 (表 2) の結果から、最も低い NOAEL は、ウサギを用いた発生毒性試験でみられた 300 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重 (1 kg) 当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大

と試算された幼小児 (1~6 歳) で 0.0013 mg/kg 体重/日<sup>1</sup> (参照 3) と算定されている。

したがって、ジブチルサクシネートの体重 (1 kg) 当たり及び 1 日当たりの推定摂取量と NOAEL との比較による MOE は約 240,000 であり、評価に用いた資料には亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAEL と現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。

このことから、本成分は、評価の考え方の 3 (3) ①に該当する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、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

---

<sup>1</sup> 平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした TMDI (Theoretical Maximum Daily Intake : 理論最大 1 日摂取量)

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 ①	<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)	陽性 a, b	参照 4
	復帰突然変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA102) <i>E. coli</i> (WP2uvrA, WP2uvrA/pKM101)	10、20、39、78、156、313 µg/plate (-S9) 156 <sup>c</sup> 、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (+S9)	陰性 d	参照 5
	復帰突然変異試験 ③	<i>S. typhimurium</i> (TA102) <i>E. coli</i> (WP2uvrA, WP2uvrA/pKM101)	10、20、39、78、156、313 µg/plate (-S9) 313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (+S9)	陰性 d	参照 6
	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 7
<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 8

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 で生育阻害

b : WP2uvrA (+S9) の 3,000 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。

c : 156 µg/plate は *E. coli* (WP2uvrA/pKM101)のみ。

d : TA102、WP2uvrA、WP2uvrA pKM101、-S9 の 313 µg/plate で生育阻害

遺伝毒性について:

*in vitro* の復帰突然変異試験①において *E. coli* WP2uvrA (+S9) のみで変異コロニー数の増加がみられ、陽性と判定された。陽性となった原因がジブチルサクシネート自身又は不純物の混入いずれであるかを確認するため、復帰突然変異試験①とは製造者が異なるジブチルサクシネート及び同じ製造者でロットが異なるジブチルサクシネートを用い、*E. coli* WP2uvrA 及び他の A:T 塩基対の変異を検出可能な菌株を用いた復帰突然変異試験②及び③が実施された。その結果、2 試験とも陰性となったことから、復帰突然変異試験①で陽性となった原因はジブチルサクシネート自体ではなく旧ロットにおける不純物である可能性が考えられた。さらに、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験において陰性であったことから、これまでの試験結果を併せて食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジブチルサクシネートには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 等 (mg/kg 体重/日)、 LD <sub>50</sub> 又は LOAEL でみられた所見	参照
マウス	急性毒性試験 (参考 a)	経口投与	LD <sub>50</sub> = 523 mg/kg 体重 (雄) LD <sub>50</sub> = 557 mg/kg 体重 (雌)	参照 9
ラット	急性毒性試験	経口投与	LD <sub>50</sub> = 8,000 mg/kg 体重	参照 10
	急性毒性試験 (参考 a)	経口投与	LD <sub>50</sub> = 2,356 mg/kg 体重 (雄) LD <sub>50</sub> = 1,919 mg/kg 体重 (雌)	参照 9
	発生毒性試験① (参考 b)	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5~19 日)	母動物及び胎児：1,000 投与による影響なし	参照 10
	発生毒性試験②	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0~19 日)	母動物及び胎児：1,000 投与による影響なし	参照 11
ウサギ	発生毒性試験① (参考 b)	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5~28 日)	母動物：300 摂餌量減少  胎児：1,000 投与による影響なし	参照 12
	発生毒性試験②	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 投与による影響なし	参照 13
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 300	
POD 根拠資料			ウサギ発生毒性試験②	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))			240,000 (300/0.00125)	

a : 他の成分を含む製剤による試験であることから参考資料とした。記載の LD<sub>50</sub> はジブチルサクシネートとしての量。

b : 用量設定のための試験であり、試験に供した動物数が不十分であるため参考資料とした。



<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
LD <sub>50</sub>	半数致死量：Lethal Dose 50%
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	出発点：Point of Departure

## <参照>

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）
2. 厚生労働省：ジブチルサクシネートに関する資料
3. 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）
4. 農林水産省：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（非公表）
5. 農林水産省：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 2023（非公表）
6. 農林水産省：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 2023（非公表）
7. 農林水産省：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 最終報告書 2007（非公表）
8. 農林水産省：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（非公表）
9. 厚生労働省：平成24年度残留基準見直しに関する資料（非公表）
10. 農林水産省：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（用量設定予備試験） 最終報告書 2012（非公表）
11. 農林水産省：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 2013（非公表）
12. 農林水産省：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（用量設定予備試験） 最終報告書 2012（非公表）
13. 農林水産省：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 2013（非公表）