

(案)

動物用医薬品評価書
オルトジクロロベンゼン

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
○ 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	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 提出された毒性試験の概要	3
II. 食品健康影響評価	3
表1 遺伝毒性試験の概要	5
表2 各毒性試験の概要	8
・ 別紙：検査値等略称	11
・ 参照	12

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
年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）
年 月 日 から 月 日まで 国民からの意見・情報の募集
年 月 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

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

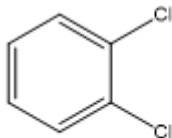
7

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：オルトジクロロベンゼン

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 消毒剤

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）が設定されているオルトジクロロベンゼンについて、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 2～7）を用いて行った。

23 提出された資料によると、オルトジクロロベンゼンは、これまで国内外において ADI
24 の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3）の結果から最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた192
28 日間亜急性毒性試験でみられた肝及び腎重量の増加であり、NOAELは18.8 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 れた国民平均で0.000000073 mg/kg 体重/日（参照7）と算定されている。

32 したがって、オルトジクロロベンゼンの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量と
33 NOAELとの比較によるMOEは260,000,000であり、十分な余裕があると判断された。

34 そのことから、本成分は、評価の考え方の3の（3）の①に該当する成分であると判断

- 1 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
- 2 程度と考えられる。
- 3

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> (株不明)	用量不明	陰性	参照 5_20頁 1972年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)	用量不明 (±S9)	陰性	参照 5_20頁 1979年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2)	用量不明 (±S9)	陰性	参照 5_20頁 1982年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)	0,02~2.56 µL (±S9)	陰性	参照 5_20頁 1983年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1537、TA1538)	1.0~100 µg/plate (±S9)	陰性	参照 5_20頁 1983年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA2637)	5.0~500 µg/plate (±S9)	陰性	参照 5_20頁 1985年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4)	0, 100 µg/plate (±S9、48~72時 間処理)	陰性	参照 5_21頁 1979年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (umu)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002)	0, 435 µg/mL (-S9、2時間処 理)	陰性	参照 5_21頁 1987年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (umu)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002)	100 µg/mL (±S9)	陰性	参照 5_21頁 1992年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D7)	0~4.0 mM (±S9、2時間処 理)	陽性	参照 5_21頁 1998年

<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	1.0~100 µg/plate (±S9)	陰性	参照 6_167 頁 1975年
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異	<i>Aspergillus nidulans</i>	200 µg/mL	陰性	参照 5_21 頁 1970年
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験	<i>E. coli</i> (p3478) <i>Bacillus subtilis</i> (M45) <i>S. cerevisiae</i> (D3)	用量不明 (-S9) <i>S. cerevisiae</i> のみ± S9	<i>E. coli</i>陽性 <i>B. subtilis</i>陰性 <i>S. cerevisiae</i>陰性	参照 5_21 頁 1982年
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験	<i>E. coli</i> (WP2s (λ))	0.442~146.79 µM (±S9)	陰性	参照 5_21 頁 1992年
<i>in vitro</i>	変異原性試験 (HGRT)	CHO	0~220 µg/mL (-S9、4時間処理) 0~180 µg/mL (+S9、4時間処理)	陰性	参照 5_21 頁 1984年
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (HPC)	F344 雄ラット初代肝細胞	0~13.059 µg/mL (-S9、18~20時間培養)	陰性	参照 5_21 頁 1984年
<i>in vitro</i>	形質転換試験 (ラット肝上皮細胞)	F344 雄ラット初代肝細胞	0~652.8 µg/mL (-S9、3回処理)	陰性	参照 5_21 頁 1984年
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHO	0~202 µg/mL (±S9)	陰性	参照 5_21 頁 1990年
<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換試験	CHO	0~59.0 µg/mL (-S9) 0~197 µg/mL (2回目は0~500 µg/mL)	陰性 (-S9)、陽性 (+S9)	参照 5_21 頁 1990年
<i>in vitro</i>	染色体異常	CHO	0~143 µg/mL (±S9)	陰性	参照 5_21 頁 1983年
<i>in vitro</i>	マウスリンフォーマ試験	L5178Y	0~100 nL/mL (-S9、4時間処理) 0~60 nL/mL (+S9、4時間処理)	陰性 (-S9)、陽性 (+S9)	参照 5_21 頁 1991年

<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (NMRI) 雄 骨髓細胞	0、187、375、 562、750 (腹腔内 投与)	陽性	参照 5_21 頁 1987 年
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (B6C3F ₁) 雄	0、50、100、200 2 回目 : 0、150、 250 (腹腔内投与)	陰性	参照 5_22 頁 1993 年
<i>in vivo</i>	小核試験	ラット (SD) 雄	0、0.04、0.2、1 (皮下投与)	陰性	参照 5_22 頁 1979 年
<i>in vivo</i>	伴性劣性 致死試験	ショウジョウバエ (Canton-S) 雄	0~17,000ppm (吸 入)	陰性	参照 5_22 頁 1983 年
<i>in vivo</i>	伴性劣性 致死試験	ショウジョウバエ	1,500ppm (混餌投 与) 50,000ppm (皮下 投与)	陰性	参照 5_22 頁 1994 年
<i>in vivo</i>	染色体異 常試験	ヒト	用量不明 —(吸入、労働条件 下)—	陽性	参照 5_22 頁 1982 年
<i>in vivo</i>	染色体異 常試験	ラット (SD) 雌雄	6~6,000 (腹腔内投与)	陰性	参照 5_22 頁 1983 年
<i>in vivo</i>	複製 DNA 合成試験 (RDS)	マウス (B6C3F ₁) 雄	0、1,000、2,000 (強制経口投与)	陰性	参照 5_22 頁 1995 年
<i>in vivo</i>	DNA 結合 試験	マウス (BALB/c) 雄 ラット (Wistar)	127 μ Ci/kg (腹腔内投与)	陽性	参照 5_22 頁 1990 年
<i>in vivo</i>	眼モザイ ク試験	ショウジョウバエ 雄	混餌投与 : 0、500、1,000ppm (混餌投与) 0、5 mM (吸入)	陽性 (5 mM)	参照 5_22 頁 1993 年

1

【事務局より】※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。

- ①原著は入手できておりません (捜索中)。一部試験用量等詳細不明な試験がありますが、掲載の是非についてご検討ください。
- ②一部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。
- ③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「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。

【能美専門委員より】

(①について) 用量不明の試験は削除して差し支えないと思います。

(②について) 遺伝毒性はないとしてよいと思います。

(③について) 提案のような書き方で良いと思います。ただし「生体」以外に遺伝毒性が問題になることはないので、あまり勧められる表現ではないと思います。

1
2
3

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
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 4,386 mg/kg 体重	参照 4_11 頁
	14日間亜急性 毒性試験	0、30、60、125、 250、500 強制経口投与	250 肝細胞変性、肝細胞壊死	参照 6_33 頁 1985年
	90日間亜急性 毒性試験	0、30、60、125、 250、500 強制経口投与	30 (LOAEL) 脾臓相対重量低下 (雌)	参照 4_12 頁 参照 6_33 頁 1985年
	2年間慢性毒 性試験	0、60、120 強制経口投与	60 尿細管再生の増加 発がん性なし	参照 4_12 頁 参照 6_36 頁 1985年
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 1,516~2,138 mg/kg 体 重	参照 5_16 頁 1979年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 500 mg/kg 体重	参照 4_11 頁
	14日間亜急性 毒性急性毒性 試験	0、60、125、 250、500、 1,000 強制経口投与	250 体重増加抑制	参照 6_26 頁 1985年
	28日間亜急性 毒性急性毒性 試験	0、20、100、500 強制経口投与	20 肝及び腎臓相対重量増加、 <u>小葉 中心性肝細胞肥大</u>	参照 4_11 頁 2001年
	90日間亜急性 毒性試験	0、30、60、125、 250、500 強制経口投与	60 肝及び腎臓相対重量増加	参照 4_11 頁 1985年
	90日間亜急性 毒性試験	0、30、60、125、 250、500	30 (LOAEL) T.Chol の増加 (雄)	参照 6_26 頁 1985年

		強制経口投与	TP 及び GLu 増加 (雌)	
	192 日間亜急性毒性試験	0、18.8、188、376 強制経口投与	18.8 肝及び腎重量の増加	参照 5_18 頁 1958 年
	2 年間慢性毒性試験	0、60、120	120 投与による影響なし 発がん性なし	参照 4_12 頁 参照 6_19 頁 1985 年
	発生毒性	0、50、100、200 強制経口投与 (妊娠 6～15 日)	200 投与による影響なし 催奇形性なし	参照 4_13 頁 参照 5_19 頁 1983 年
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 18.8	
POD 根拠資料			ラット 192 日間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))			260,000,000 (18.8/0.000000073)	

1

<p>【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。</p> <p>②入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの 192 日間亜急性毒性試験における NOAEL18.8 mg/kg 体重/日としました。原著は入手できておりません。本試験を POD として採用してよいかご検討ください。</p> <p>③上記 POD とする場合、MOE が 260,000,000 になります。毒性試験はそろっていること、POD 案をラットの 192 日間亜急性毒性試験とする場合 NOAEL がとれていることから「現行のリスク管理には十分な余裕があると考えられることから、評価の考え方の 3 の (3) の①に該当する」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。</p> <p>【小川専門委員より】 (ラット 90 日亜急性毒性試験について) 解釈が異なりますが、上の試験とは同じ試験ではないでしょうか？</p> <p>【事務局より】 同じ試験と考えられます。。本試験について調査会としての NOAEL をご検討ください。</p> <p>【小川専門委員より】 (①について) 肝臓、腎臓等に一貫して毒性が認められており、192 日間の試験も古い試験ですが、他の試験で LOAEL が 30 mg/kg となっていることから採用可能かと考えます。これまでの検討において、投与が週 5 日の場合、1 日の投与量を 5/7 倍などに補正していますでしょうか？</p> <p>【寺岡専門委員より】</p>
--

系統、日齢とも明らかでない資料は不安ですが、腎重量の増加は毒性ととってよいと思うので POD が 18.8 でもよいかもしれません。しかし、SD ラットを用いた「28 日間亜急性毒性急性毒性試験」で 100 mg/kg 投与群で腎重量と近位尿細管の好酸性細胞質内封入体が認められたとあるので、こちらの 20 ではいけませんでしょうか。どちらも原著を入手出来ておりません。

1

2

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
Glu	グルコース（血糖）
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	Point of Departure
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質

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：オルトジクロロベンゼンに関する資料
4 3. EHC： ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 128 CHLOROBENZENES
5 OTHER THAN HEXACHLOROBENZENE 1991
6 4. 環境省：化学物資の環境リスク評価 第15巻 2017
7 5. 化学物質評価研究機構：CERI 有害性評価書 *o*-ジクロロベンゼン
8 6. NTP：NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-
9 dichlorobenzene (*o*-dichlorobenzene) (CAS No. 95-50-1) in F344/N rats and B6C3F1
10 mice (gavage studies). NTP TR 255. 1985
11 7. 厚生労働省：オルトジクロロベンゼンの推定摂取量（令和2年3月17日付）
12