

令和4年2月16日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和2年3月17日付け厚生労働省発生食0317第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたオルトジクロロベンゼンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

動物用医薬品評価書

オルトジクロロベンゼン

令和4年（2022年）年2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	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 12月 14日 第842回食品安全委員会（報告）
- 2021年 12月 15日 から2022年1月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 2月 16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

〈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

〈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

(2021年10月1日から)

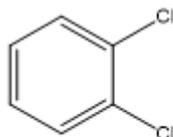
青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

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：オルトジクロロベンゼン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

消毒剤

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。

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の（2）の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（参照2～6）を用いて行った。

オルトジクロロベンゼンは、これまで国内外において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、オルトジクロロベンゼンには生体にとって特段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。

各種毒性試験（表2）の結果から最も低いNOAELは、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験による20 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、最大と試算された国民平均で0.000000073 mg/kg 体重/日¹（参照6）と算定されている。

したがって、オルトジクロロベンゼンの体重（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270,000,000であり、NOAELと現行のリスク

¹ 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をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

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。これらのことから、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。

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> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	0.02~2.56 μ L (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537、TA1538)	1.0~100 μ g/plate (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA2637)	5.0~500 μ g/plate (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) <i>Saccharemyces cerevisiae</i> (D4)	0、100 μ g/plate (\pm S9、48~72 時間処理)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (umu)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002)	0、435 μ g/mL (-S9、2 時間処理)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (umu)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002)	100 μ g/mL (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames)	<i>S. cerevisiae</i> (D7)	0~4.0 mM (\pm S9、2 時間処理)	陽性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	1.0~100 μ g/plate (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異	<i>Aspergillus nidulans</i>	200 μ g/mL	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験	<i>Escherichia. coli</i> (WP2s(λ))	0.442~146.79 μ M (\pm S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	変異原性試験 (HGRT)	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来細胞	0~220 μ g/mL (-S9、4 時間処理) 0~180 μ g/mL (+S9、4 時間処理)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (HPC)	F344 雄ラット初代肝細胞	0~13.059 μ g/mL (-S9、18~20 時間培養)	陰性	参照 3
<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 μ g/mL (-S9、3 回処理)	陰性	参照 3

<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来細胞	0~202 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来細胞	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 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来細胞	0~143 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<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 3
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス(NMRI)雄 骨髄細胞	0、187、375、562、750 (腹腔内投与)	陽性	参照 3
<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 3
<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 3
<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 3
<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 3
<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 3
<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 3
<i>in vivo</i>	DNA結合試験	マウス(BALB/c)雄 ラット(Wistar)	127 µCi/kg (腹腔内投与)	陽性	参照 3
<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 3

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

注)：一部の試験結果で陽性となっているものの、*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞を用いた染色体異常試験で陰性が得られていることや、構造的にDNAと直接反応するとは考えにくいことから、総合的に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)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日) 及び最小毒性量でみられた所見	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 3
	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 5
	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 3、5
	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 3、5
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 4
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 500 mg/kg 体重	参照 3
	14日間亜急性 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 5
	28日間亜急性 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、小葉 中心性肝細胞肥大 (雄)	参照 3
	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 (雄)	参照 3
	90日間亜急性 毒性試験	0、30、60、125、250、500 強制経口投与	30 (LOAEL) T.Chol の増加 (雄) TP 及び Glu 増加 (雌)	参照 5
	192日間慢性 毒性試験 ^a (参考)	0、18.8、188、376 強制経口投与	18.8 肝及び腎重量の増加	参照 4
	2年間慢性 毒性試験	0、60、120 強制経口投与	120 投与による影響なし 発がん性なし	参照 3、5
	発生毒性 試験	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 3、4
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 20	
POD 根拠資料			ラット 28 日間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))			270,000,000 (20/0.000000073)	

a : 試験の詳細 (対象動物の系統及び週齢) が不明であることから、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
Glu	グルコース（血糖）
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量：Lowest Observed Adverse Effect Level
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（Reference Point）
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質

<参照>

1. 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）
2. 厚生労働省：オルトジクロロベンゼンに関する資料（非公開）
3. 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
4. 環境省：化学物資の環境リスク評価 第15巻 2017
5. NTP：NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichlorobenzene (*o*-dichlorobenzene) (CAS No. 95-50-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 255. 1985
6. 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）

オルトジクロロベンゼンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年12月15日～令和4年1月13日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び動物用医薬品専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	動物用医薬品専門調査会の回答
1	<p>1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは270,000,000であり、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」ということだが、微量でも他の残留農薬等との組合せで悪影響が起きる可能性がある。そのような複合効果等が検証されていない現状では、安全をみて原則使用禁止とし、現状の「評価の考え方」も併せて改正すべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制等のリスク管理を行う行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っています。この食品健康影響評価は、食品安全基本法第11条第3項に基づき、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて行うこととしております。</p> <p>本成分については、「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）に基づき評価を行った結果、本成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の食品を介したヒトの安全性は担保されていると考えます。</p> <p>複数の化合物へのばく露については、現段階では、JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）やJMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <p>動物用医薬品の使用及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。