

(案)

動物用医薬品評価書

オルトジクロロベンゼン

令和3年（2021年）年12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 | 9 |
| ・ 参照 | 10 |

〈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）

〈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

〈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）

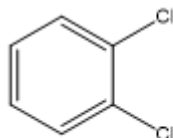
| | | |
|-------------|-------|-------|
| 青山 博昭（座長） | 桑村 充 | 内木 綾 |
| 石塚真由美（座長代理） | 島田 章則 | 中西 剛 |
| 青木 博史 | 島田 美樹 | 宮田 昌明 |
| 稲見 圭子 | 須永 藤子 | 山本 昌美 |
| 伊吹 裕子 | 寺岡 宏樹 | |

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。以下「規格基準」という。）

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2～7）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7）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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <i>in vitro</i> | 遺伝子突然変異 | <i>Aspergillus nidulans</i> | 200 μ g/mL | 陰性 | 参照 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |

| | | | | | |
|-----------------|----------------|-----------------------------|---|--------------------|------|
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |
| <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 4 |

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 5 |
| | 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 |
| | 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 5、6 |
| | 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 5、6 |
| 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 5 |
| | 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 6 |
| | 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 5 |
| | 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 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) T.Chol の増加 (雄) TP 及び GLu 増加 (雌) | 参照 6 |
| | 192 日間慢 性毒性試験 ^a | 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 | 120 投与による影響なし 発がん性なし | 参照 5、6 |
| | 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 4、5 |
| 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） |
| 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 |

<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：オルトジクロロベンゼンに関する資料（非公開）
3. EHC： ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 128 CHLOROBENZENES
OTHER THAN HEXACHLOROBENZENE 1991
4. 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
5. 環境省：化学物資の環境リスク評価 第15巻 2017
6. 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
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）