

クロルニトロフェン（CNP）に係る残留農薬安全性評価委員会評価

平成6年3月7日

1 経緯

除草剤として昭和40年に農薬取締法に基づき登録されたクロルニトロフェン（以下CNPという。）については、本委員会で、昭和52年に当時において入手可能な動物試験等の科学的知見に基づいて、一日摂取許容量（ADI）を0.00204mg/Kg・日と設定して、今日に至っている。

最近、新潟大学医学部山本正治教授は、平成4年度対がん10ヵ年総合戦略プロジェクト研究報告等で、新潟平野部における胆のうがん死亡率とCNPとの関連の可能性を指摘した研究結果をまとめている（別添参照）。この研究は、胆のうがんとCNPとの関連性に着目した疫学研究としては最初のものである。

これを受け、本委員会は平成5年12月24日より4回にわたり、山本教授により実施された疫学研究及び現時点における入手可能な動物試験等のデータにより、CNPの安全性について検討した。

2 安全性評価

本委員会は、山本教授の疫学研究を検討の結果、新潟平野部におけるCNPの推定暴露量と胆のうがん死亡率の地域的な相関関係が認められるものと考えます。

しかしながら、CNPの推定暴露量の指標とした5市における水道水中の濃度が最近の2カ年に限られていること及び新潟県の胆道がんの死亡率は昭和30年代よりすでに高く、その後の増加率も全国平均と大きな差はないことから時間的な相関関係についてはまだ十分明確でないと考える。また、CNPと胆のうがんの因果関係については、現時点までの疫学研究結果及び各種動物試験等の知見を総合的に検討したが、明確にすることは困難であった。

この因果関係を明らかにするためには、疫学研究及び動物試験の両面からのアプローチが必要である。疫学研究については、過去の暴露状況の把握の困難さ及び胆のうがんの発生率の低さ等の問題を考慮すると、これ以上の研究を実施することは困難と考える。動物試験としては、例えば、CNP及びそのアミノ体の胆のうがん発生メカニズムに着目した長期毒性／発がん性試験及び体内濃縮に関する試験等を実施することが必要であると考えられる。

3 一日摂取許容量の設定

CNPの一日摂取許容量(0.00204mg/kg・日)は標準的な手法に沿って設定されたものであり、今日まで妥当なものであった。

しかし、今回示された新たな知見により、少なくともCNPと胆のうがん死亡率に関し地域的な相関関係は認められると考える。ただし、前述のように、現時点では、因果関係を明確にすることは困難であり、これを明確にするための各種研究は相当長期間を必要とする。

従って、因果関係の有無が明らかとなるまでの間は、予防的な観点も取り入れ、一日摂取許容量を設定しないことが妥当と考える。

【別添】

山本教授の研究の概要

我が国における胆道がん*の死亡率は男性 9.3人/10万人、女性 11.6人/10万人で、死亡者数は男性 5,609人、女性 7,307人である(1992年)。また、胆道がんを占める胆のうがんの割合は、男性で約 4割、女性で約 6割である。

国内において胆道がんの死亡率の最も高い新潟県(男性胆道がん標準化死亡比** (1981~1990年、以下同じ。以下標準化死亡比をSMRという。)=129.0、女性同SMR=136.6)においては、下越地方(特に新潟平野部)で胆のうがん死亡率が高く(新潟市男性胆のうがんSMR=190.1、同女性SMR=153.7)、上越地方のそれは全国平均並(上越市男性胆のうがんSMR=100.0、同女性SMR=87.9)である。全国及び新潟県内における胆道がんSMRの特徴から、「米作」との関連性に着目し、さらに、遺伝的疾患感受性、胆石症・胆のう炎の既往及び農薬等の要因からなる複合要因説を作業仮説として取り上げて、以下のような知見を得た。

- 1) 遺伝的疾患感受性、胆石症・胆のう炎の既往、食生活、診断の地域差、肝炎ウィルス等の各種要因のみでは、下越地方での胆のうがんSMRが高いことが説明できない¹⁾。
- 2) 農薬に関しては次のような知見を得た。
 - a. 都道府県別のCNP販売量/面積と胆道がんSMRとの間に正の相関が認められた²⁾。
 - b. 新潟県内5市について調査したところ、新潟県内で胆のうがんSMR(特に女性)の高い地域の水道水中に、胆のうがんSMRの低い地域と比較して高い濃度のCNPが検出された³⁾⁴⁾。
 - c. 新潟県の胆道がん(特に女性の胆のうがん)SMRは1970年頃から全国一となったが⁵⁾、最近全国平均に回帰しつつあり、このことはCNP販売量減少と矛盾しない⁶⁾。

これらのことから、複合要因のうち新潟の地域特性のある環境要因として、CNPが胆のうがんの発生要因として統計的相関関係を持つことが明らかとなった。しかし、真の因果関係の存在を現時点で判断することは困難である⁶⁾⁷⁾。

[文献]

- 1) 山本正治他：日本医事新報, 3531, 23-26, 1991
- 2) Yamamoto, M. et al.: Acta Medica et Biologica(Niigata), 35: 63-68, 1987
- 3) 足立泰儀：日本衛生学雑誌, 48, 1090-1098, 1994
- 4) 平成 4年度対がん10ヵ年総合戦略プロジェクト研究報告書, 112-115, 1994
- 5) 胆道がん研究の概要, 対がん10ヵ年総合戦略プロジェクト研究, 分野 5: 「阿部班」、「赤井班」, 1991
- 6) 山本正治：医学のあゆみ, 166, 839-840, 1993
- 7) Yamamoto, M. et al.: Acta Medica et Biologica(Niigata), 41: 127-138, 1993

* 胆道がんは胆のうがんと肝外胆管がんに分類される。

** 標準化死亡比 (SMR) とは、ある集団の死亡率を、年齢構成で補正した上で基準集団と比較したもので、基準集団と同じであれば 100 となる。