

1,3-ジクロロプロペンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての御意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 平成24年12月11日～平成25年1月9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 8通（1件を8分割したもの）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】 1, 3-ジクロロプロペン（以下、D-Dという）のADIを0.02mg/kg体重/日と設定することには、反対であり、再考願いたい。</p> <p>[理由] 1. D-Dを用いたラットの混餌投与発がん性試験では肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫が認められている。また、マウスの混餌投与発がん性試験で肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められている。 腫瘍発生機序検討試験の結果、非遺伝毒性メカニズムとされたが、遺伝毒性試験で、陽性と陰性の結果が混在していること、放射性物質や他の発がんイニシエーターとの相乗作用を考えれば、D-Dのような高揮発性農薬の使用者や散布地域周辺住民の吸入摂取、水系汚染によ</p>	<p>【回答1】 農薬専門調査会では、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 なおいただいた御意見はリスク管理にも関するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えます。</p> <p>[理由1及び2について] 遺伝毒性試験については、一部の試験で陽性の結果が得られていますが、得られた結果を総合的に判断し、1,3-ジクロロプロペンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断しました。 発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められていますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断</p>

る地下水や飲料水からの一般人の摂取により、人の健康（とくに、現在、がんを発症している人）に影響を及ぼす恐れがあることは否定できない。

2. D-Dを用いたマウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験（吸入曝露）で、肺気管支腺腫や膀胱上皮過形成が認められる。腫瘍発生機序検討試験の結果、非遺伝毒性メカニズムとされたが、上記と同様、人の健康に影響を及ぼす恐れがあることは否定できない。

3. D-Dに含まれるエピクロロヒドリン、1,2-ジクロロプロパン（以下1,2-prという）には発がん性があり、それぞれの毒性試験結果も評価の対象とすべきである。

毒性試験事例の中には、使用したD-Dにこれらがどの程度含有されているか不明なものがある。

なお、エピクロロヒドリンは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の評価において『前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られていることから、本試験で認められた前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた』とされている。

また、1,2-prについては、下記参考にあげた、当グループの記事を参照されたい。

しました。

農薬専門調査会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っており、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。なお、ADIの設定に当たっては、疾患を有する人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮して安全係数を設定しています。

[理由3について]

御指摘のとおり、エピクロロヒドリン及び1,2-ジクロロプロパンの両物質は発がん性を有することが知られております。

エピクロロヒドリンについては、当初本剤の原体に安定化剤として添加されていましたが、後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在は含まれていないとされています。従って、現在の原体が使用される限りにおいては、1,3-ジクロロプロパンの発がん性評価においてエピクロロヒドリンの毒性試験結果を評価の対象とする必要はないと考えます。

また、評価に用いた毒性試験の中には1,2-ジクロロプロパンの含有割合が不明な試験もありますが、原体投与による毒性試験では、1,2-ジクロロプロパンのような原体混在物も含まれた原体を用いて試験が実施され、原体混在物による影響も含めて原体投与による影響が評価されていることから、1,2-ジクロロプロパンそのものの毒性試験結果も評価の対象とする必要はないと考えます。

なお、本剤の評価においては、両物質をより高い割合で含有する原体を使用した試験成績も用いており、参照に

<p>4. D-Dは、シス体とトランス体（評価書では、Z体とE体）の混合物であり、それぞれの生体内での挙動や毒性も異なると考えられるため、これら幾何異性体の作用の相違を明確にすべきである。</p> <p>5. 現在、厚労省が提示して、H24年12月25日からH25年1月24日まで、パブリックコメント意見を求めている水質管理目標設定項目の目標値では、1,3-ジクロロプロペン（D-D）は、Z体とE体の合計で0.002mg/Lとなっており、これは、53.3kg体重の成人が一日に2Lの飲料を摂取するとした場合、$ADI \times 0.1 \times 53.3 \div 2 = 0.002$の算出式に基づけば、ADIは0.00075mg/kg体重/日でなければならないことを意味する。</p> <p>【参考】 農薬東京グループ機関誌「てんとう虫情報」251号（2012年7月）より http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000095008</p> <p>*** 胆管がん原因説の1,2-ジクロロプロパンは農薬D-Dに含まれる？ ***</p> <p>5月開催の産業衛生学会で、産業医科大学の熊谷信二さんが、印刷会社の若年労働者に胆管がんがみられ、その原因として溶剤1,2-ジクロロプロパン(以下、1,2-prと記す)などが疑われるとの報告を行いました。これを契機に、厚労省も本格的な労災職業病としての調査に乗り出しています。</p> <p>じつは、1,2-prは、農薬成分として使用量第一位の土壌処理用殺虫剤D-D(別名</p>	<p>挙げた資料で評価を行うことは妥当であると考えます。</p> <p>[理由4について] 本剤原体の異性体組成は「Z-体/E-体=1.5~1.1/1.0」とされています。評価に当たっては当該組成の原体を使用した試験結果も用いていることから、異性体の作用の相違を明確にしなくとも、本剤の評価は可能であると考えます。</p> <p>[理由5について] ご指摘のパブリックコメントのページに掲載されている（参考1）の1の(3)アにおいて、「平成24年3月以降の食品安全委員会答申による目標値の見直しについては、次回の厚生科学審議会生活環境水道部会で方針を決定後、平成25年度のパブリックコメント手続きを経て設定される。」と記載されており、1,3-ジクロロプロペンの目標値については、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ食品健康影響評価の結果を通知した後に、必要に応じて見直されるものと考えられます。</p> <p>http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495120308&Mode=0</p> <p>【長野専門委員より】 水質管理目標設定項目における1,3-ジクロロプロペンの目標値「0.002mg/L」について、厚労省での設置根拠を教えてください。</p> <p>【事務局より】 「水質基準の見直しにおける検討概要」（平成15年4月厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会）において、平成4年時に、NTPのマウス2年間発がん性試験〔評価書11.(9)〕で認め</p>
---	---

テロン)に含まれる物質です。環境省の農薬データベースにもでており、製造輸入量の推移(化審法監視物質で農薬用以外も含む)が掲載されています。

★D-Dが増大した背景

1981～84年のことですが、アメリカでくん蒸用途の殺虫剤EDBの発がん性が問題になりました。日本でもくん蒸処理する港湾労働者の保護、果実やコムギ及びコムギ製品への残留規制、土壌くん蒸による地下水汚染防止が求められました。農水省は、82年1月、くん蒸処理する農薬使用者に対し、EDBを取り扱う際の注意事項を発出しました(ただし、EDBに発がん性があることは書かれていない)。

82年9月に、アメリカで、土壌くん蒸剤EDBが使用禁止となった後、83年6月には、農水省は、EDBの製造・使用自粛を要請しました。その時、同省が、EDBの代替として挙げたのが同じハロゲン系のD-D剤です。D-D剤の出荷は84年には83年から倍増し、その後も8000～12000klの製造が続いています。

★製造時期により異なる1,2-pr含有量

D-Dの活性成分は1,3-ジクロロプロペン(以下1,3-pr)ですが、1,2-prも含有され、その組成は、以下のように製剤登録時期、即ち製造時期により、違います。

- ・登録番号～5000の製剤

ジクロロプロペン/ジクロロプロパン/
その他の炭化水素の塩化物合計100%
(→その後D-D(1,3-pr)55%となる)

- ・登録番号7000～11700

D-D(1,3-pr)55%

- ・登録番号15000～21000

D-D(1,3-pr)92%

- ・登録番号22000～

D-D(1,3-pr)97%

これらの数値からD-D製剤の活性成分1,3-prの含有率が55%、92%、97%と

られた肺及び膀胱の腫瘍から、線形マルチステージモデルを用いて指針値が算出されたと記載されています。

・水質基準の見直しにおける検討概要
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/konkyo0303.pdf>

・整理番号12019(1,3-ジクロロプロペン(D-D))

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/moku15-5.pdf>

【長野専門委員より】

「水質基準の見直しにおける検討概要」には、「WHOのGDWQ(Guidelines for Drinking-water Quality)と同様に、1,3-ジクロロプロペンは多臓器発がん性で変異原性もあることから発がんリスクによる評価が適切であり、NTPのマウスの2年間発がん性試験[評価書11.(9)]での肺と膀胱腫瘍に基づいて線形マルチステージモデルを用いて指針値を算出した」と記載されていました。

WHOのGDWQ(1996)には次のように記載されています。

「1,3-ジクロロプロペンは実験動物において発がん性の十分な証拠があることからIARCでグループ2Bに分類されている。また、direct-acting mutagenである。NTPの2年間発がん性試験[評価書11.(9)]における雌マウスでの肺と膀胱腫瘍を基に線形マルチステージモデルを用いて計算すると、生涯過剰発がんリスク10の-4乗、-5乗、-6乗に相当する飲水中の濃度は200、20、2μ/Lになる。」

従って、水質管理の評価値「0.002mg/L」は、GDWQが計算した生涯過剰発がんリスク10の-6乗に相当する飲水中濃度として設定されたと思われます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、「1,3-ジクロロプロペン自体に問題と

変化していることがわかりますが、アメリカの 1,3-pr : 52%のD-D製剤には、いま問題になっている 1,2-pr : 29%のものもあります。日本の製剤は 1,2-pr 含有率が不明なため、農水省に尋ねています。

5月28日：農薬中の補助成分と不純物についてのお尋ね（まだ、回答がありません。）

★農薬製剤には毒性情報を記すべき

アメリカでは、テロン II 液剤 (1,3-pr97.5%)の説明書に、発がん性情報として、主成分の 1,3-pr がマウスの動物実験でオスに良性肺腫瘍が増加したことを、又、1,3-pr とクロルピクリンの複合製剤に、急性毒性と発がん性のため、使用を有資格者に限る旨の記載があります。

私たちは、農薬危害防止運動への要望で、農薬使用者の保護のため、神経毒性や発がん性が認められる旨を記した説明書を製剤に添付するように求めましたが、農水省は『農薬がどのような毒性を有するかを表示するのではなく、一中略、どのような防護装備を着用し、何に注意して散布すべきなのか等を農薬ラベルに使用上の注意事項として示すことが重要と考えています』としただけでした。防備や使用上の注意は必須ですが、それに加えて、使用者には、農薬毒性情報を正確に知らせるべきです。

【参考記事への関連リンク】

厚労省：胆管がん相談窓口

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/unya/koyou_roudou/roudoukijun/tangan/

ダウアグロサイエンス日本：テロンの登録内容

<http://www.dowagro.com/jp/ryosho/prod/telone.htm>

なる遺伝毒性はない」と判断し、最も低用量までみられた毒性影響であるラットの2年間慢性毒性/発がん性試験①[評価書 11.(2)]における前胃の過形成をエンドポイントとした NOAEL 2 mg/kg 体重/日から ADI「0.02 mg/kg 体重/日」を設定しており、水質管理における評価値設定との相違は遺伝毒性についての判断の違いによるものと思います。本専門調査会は遺伝毒性試験のデータについて十分に検討した上で「1,3-ジクロロプロペン自体に問題となる遺伝毒性はない」と判断しており、これに基づいた ADI「0.02 mg/kg 体重/日」は適切な判断と考えます。

なお、US EPA の IRIS (2000 年改訂)でも NTP の 2 年間発がん性試験における雌マウスでの膀胱腫瘍をもとに線形マルチステージモデルを用いて経口曝露による発がんリスクを計算しており、リスクレベル 10 の-4 乗、-5 乗、-6 乗に相当する飲水中の濃度を 40、4、0.4 µ/L としています。

(<http://www.epa.gov/iris/subst/0224.htm>)

慢性経口曝露による RfD は、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験②

(Stott et al,1995、[評価書 11.(3)])を用いて前胃の過形成をエンドポイントとして計算した BMDL 10 : 3.4 mg/kg 体重/日を不確実係数 100 で割った 0.03 mg/kg 体重/日としており、本専門調査会の ADI に近い値です。

<p>MSDS http://www.dowagro.com/webapps/lit/litorder.asp?filepath=/012-20105.pdf 旭 D-D の登録内容 http://www.dowagro.com/jp/ryosho/prod/asahiDD.htm</p> <p>MSDS http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDAS/dh_05b5/0901b803805b5a8b.pdf D-D 剤の劇物指定について http://www.dowagro.com/jp/new/20101231_dd.htm</p>	
--	--

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。