

**スルホキサフロル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 平成26年5月14日～平成26年6月12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 80通

4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答
(目次)

A：食品健康影響評価結果の内容に関するもの	2
①急性参照用量（ARfD）設定について	2
②ヒトへの影響について	3
③発達神経毒性等について	4
④非遺伝毒性発がん物質について	9
⑤背景データ値との比較について	10
⑥情報の公開について	11
⑦複合影響について	12
⑧海外評価機関等の状況について	13
⑨試験ガイドラインについて	14
⑩クロチアニジンとの関係について	15
B：リスク管理に関するもの	16
C：その他	17

- 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、規制や指導等のリスク管理を行う関係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、食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響についてリスク評価を行っています。
- 今回、意見・情報の募集を行ったのは、農薬専門調査会で審議を行った「スルホキサフロル」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についてです。
- いただいた意見・情報については、内容により分割を行い、まとめており、原文のまま記載しています。

A：食品健康影響評価結果の内容に関するもの

①急性参照用量（ARfD）設定について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1－1】 スルホキサフロルの「食品健康影響評価に関する審議結果（案）」では、ARfDが検討されていない。食品安全委員会によると、ARfDは4月から検討を始めるものが対象となっているから、それ以前に検討の始まったスルホキサフロルではARfDは検討していない、と、対象外であるかのような説明だが、同じネオニコチノイド系農薬のクロチアニジンも、4月より前から検討されていて、ARfDのために食品安全委員会に再審査しているのであるから、スルホキサフロルについても検討すべきである。</p> <p>【意見 1－2】 急性毒性からみた摂取限度の目安（ARfD）が検討されていません。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 3 件</p>	<p>【回答 1】 急性参照用量（ARfD）の設定については、クロチアニジンについては、4月中旬に厚生労働省から改めてARfD設定の要請があったことを受けて審議を行っており、原則として、それ以降の農薬専門調査会において審議を行うものから検討を進めており、スルホキサフロルについては、専門調査会における審議が昨年度に行われたため、パブリックコメントの段階までにARfDの検討は行われておりませんでした。</p> <p>今般、ARfD設定についてのご意見をいただき、また、パブリックコメントへの回答について再審議を行うことから、ARfD設定についても審議を行いました。</p>

②ヒトへの影響について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1-1】 危険な農薬による人体への影響は今後の日本の人口激減にも影響するのではありませんでしょうか</p> <p>【意見 1-2】 国民の健康のため、今以上、農薬の使用を増やさないで下さい。病気やアトピーなど疾患だらけの日本になってしまいます。</p> <p>【意見 1-3】 農薬（化学薬品）の使用はなるべくやめてください。微量の化学薬品に反応してしまうため。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 14 件</p>	<p>【回答 1】 食品安全委員会は、一日摂取許容量（ADI）及びARFD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。</p>

③発達神経毒性等について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 当該農薬を含めネオニコチノイド系農薬については、発達期にある人脳神経系に対して、単独およびその他の化学物質との複合効果による悪影響を及ぼし発達障害等の原因物質との可能性が指摘されている。このように発達期におけるヒト脳への影響が学術的に未解明であることから、EUにおいてはその効果が解明されるまで使用禁止措置がとられている。この農薬は、昆虫のアセチルコリン受容体に大きな結合定数を持ち、その神経系伝達の攪乱により効果を発揮するものであり、ヒトと昆虫でニコチン性受容体の構造は同様であることと、また脳関門を通過する事、さらには本品及びその代謝物質の中核構造のトリフルオロピリジル基は難分解性で自然界に蓄積される事を鑑みると、胎児から幼児など発達期にある高度な知能を持つチンパンジー等の動物に対する広範かつ長期、さらに他の環境物質等との複合的効果を評価すべきである。従って、本評価における試験項目は、本品の安全性を担保するには全く不十分であり、本評価結果を安全性評価とする事は妥当ではないと結論する。</p> <p>意見に対する文献</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「欧州食品安全機関、ネオニコチノイド系農薬がヒト脳に発達神経毒性の可能性ありと公表——EUではミツバチ大量死の原因として使用禁止始まる」、黒田洋一郎、科学、2014年84巻2号 ・ 「自閉症・ADHDなど発達障害増加の原因としての環境化学物質——有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の危険性(上)」黒田、木村?黒田、科学、2013年83巻6号 ・ 「同(下)」木村?黒田、黒田、科学、2013年83巻7号 	<p>【回答1】 御指摘にある子供の発達に対する影響については、ラットを用いた発達神経毒性試験、2世代繁殖試験が実施されており、これらも考慮してADI及びARfDを設定しました。</p> <p>なお、いただいた文献情報については、記載されている内容や症状等とスルホキサフロルの摂取との直接的な関連が不明確であり、評価に用いることは困難と判断しました。</p>

- ・ 住友化学を悩ます「農薬問題」 問われる人体への「深刻な影響」, 選択, 2012年11月号
- ・ 本当に危ないのは「国産農作物」健康を脅かす甘い残留農薬基準、選択、2013年8月号

【意見2】

新しいネオニコ系農薬スルホキサフロルですが、ヒトの胎児期にだけ発現するニコチン受容体に結合するという論文が出ています。この著者達はダウケミカルの人達のせい、結合してもアゴニスト作用がないので、安全であるなどと結論で言っていますが、とんでもない話です。Crit Rev Toxicol. 2014 Suppl 2:45-62.

ニコチン受容体の機能は多様で、アゴニスト作用だけでなく脱感作が生体機能に重要である事も分っています。Trends Neurosci. 2005 Jul;28(7):371-8.

ネオニコチノイド系農薬はニコチン類似性があり、ニコチンは多様な発達神経毒性が知られています。ヒトの胎児期のニコチン受容体に結合する報告が出ている以上、慎重に考慮をお願いしたいと思います。

【意見3】

評価書案 p 61 の＜新生児死亡及び胎児異常の発生機序検討試験のまとめ＞では『(1)本剤はラット胎児筋肉の nAChR に結合して受容体を活性化させた。
(2)本剤の投与でラット胎児動物の横隔膜に可逆的な拘縮が認められた。
(3)投与の延長により、ラット胎児動物の横隔膜筋に持続的な筋肉拘縮がみられた。
(4)胎児異常が発現するのは妊娠 20～22 日に暴露した場合のみであった。
分娩直前である妊娠 21～22 日は、ラットの胎児筋肉の nAChR 機能が発現する時期と一致していた。したがって、ラット

【回答2】

御指摘の症状については、スルホキサフロルの摂取との直接的な関連が不明確であるため、評価に用いることは困難と判断しました。

また、発達神経毒性試験の結果、最高用量投与群の胎児動物で平面立ち直り反応の出現の遅延等が認められましたが、発達神経毒性は認められず、本試験における胎児動物の無毒性量 (NOAEL) は 7.1 mg/kg 体重/日と考えられ、閾値は得られております。

食品安全委員会は、ADI及びARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。

【回答3】

哺乳類ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト試験の受容体機能の試験 [14. (4) ③b.] において、ラットの胎児若しくは成獣又はヒトの胎児若しくは成人の筋肉由来nAChRを発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた試験において、ラットの胎児由来の細胞のみでスルホキサフロルの添加による反応を示す結果が出ていること等から、食品安全委員会は、ラットの繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児異常は、ラットの胎児期に特異的に発現するニコチン受容体に起因する可能性が考えられ、ヒトに

の繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児異常は、胎児筋肉の nAChR を介して発現すると考えられる。』とされ、nAChR への作用が確認されているが、『発現はラットに特異的で、ヒトには外挿されない変化である可能性が高いと考えられた。』と評価された。納得いく説明とは言いがたい。

【意見 4】

ネオニコチノイド系農薬は、神経毒性や発達神経毒性が懸念される。評価書案 p47 のラットの試験では、『母動物ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められず、児動物では、400 ppm 投与群で出生から生後 4 日（淘汰前）までの生存率低下、生後 1 及び 4 日の低体重、平面立ち直り反応の出現の遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 400ppm（妊娠期：27.7mg/kg 体重/日、哺育期：29.8mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（妊娠期：7.1mg/kg 体重/日、哺育期：7.6mg/kg 体重/日）であると考えられた』となっている。

この結果から得た無毒性量を安全係数 100 として、人への影響評価とすることには、反対である。

[理由]

- 1、動物による発達神経毒性評価方法が確立しておらず、人への影響を類推するのに必要な毒性指標や安全係数も決まっていない。
- 2、人の子どもは、その脳・神経系はラットやマウスのような実験動物より高機能であり、胎児から成人に至る発達期間も動物と比較にならぬほど長い。発達毒性試験で、動物と人の種差を 10 とする評価法は検討しなおすべきである。
- 3、子どもの場合の安全係数を 1000 とすべきとの説もあり、発達神経毒性の評価に際して、安全係数 100 は低すぎる。

は外挿されない変化である可能性が高いと考えられたと判断しました。

また、JMPRにおいても、ラットの胎児異常はラットに特異的であり、ヒトには外挿されない変化であるとの考察がなされています。

【回答 4】

食品安全委員会は、提出された発達神経毒性試験成績から、本剤には発達神経毒性はないものと判断しました。

なお、農林水産省は、農薬登録申請時に、申請者に対し「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）（以下「局長通知」という。）に基づき試験成績を要求していますが、発達神経毒性試験は、その必須試験項目とはなっておりません。

【意見 5】

スルホキサフロルの評価書の要約に「ラットの新生児死亡などの異常発生の原因は、ラットの胎児期に特異的に発現するニコチン受容体に起因する可能性が考えられたため、ヒトにこれらの異常が発現する可能性は低いと考えられた」とありますが、その確かな科学的証拠がありますか。ニコチン受容体は人体でも多様に発現しており、この農薬はニコチン受容体をターゲットとしています。世界的に話題となった木村－黒田論文 (Plos ONE 2012) で指摘されたように、哺乳類の脳への悪影響の可能性が十分に予測されます。ラットでこのような異常が見られたのに、その農薬成分を登録するのは、ヒトへの危険性を過小評価するもので、日本国民を危険にさらす不適切な判断です。

【意見 6－1】

成長期の子供たちのことを考えると、毒性に関する徹底的な調査検討は不可欠です。

【意見 6－2】

人体影響についても、ネオニコチノイド系農薬はリスクが小さく見積もられているが、小児に対して脳障害の一因との指摘もある。

同趣旨他 1 件

【意見 7－1】

ネオニコチノイド系農薬は神経毒性も強く、急性症状では無いとされていますが、慢性毒性で脳神経を蝕むと言われていいますので、スルホキサフロルなる農薬

【回答 5】

哺乳類ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト試験の受容体機能の試験 [14. (4)③b.] において、ラットの胎児若しくは成獣又はヒトの胎児若しくは成人の筋肉由来nAChRを発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた試験において、ラットの胎児由来の細胞のみでスルホキサフロルの添加による反応を示す結果が出ていること等から、食品安全委員会は、ラットの繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児異常は、ラットの胎児期に特異的に発現するニコチン受容体に起因する可能性が考えられ、ヒトには外挿されない変化である可能性が高いと考えられたと判断しました。

また、JMPRにおいても、ラットの胎児異常はラットに特異的であり、ヒトには外挿されない変化であるとの考察がなされています。

なお、提供いただいた論文については、スルホキサフロル投与による試験結果ではないため、本剤の評価に用いることは困難と判断しました。

【回答 6】

子供の発達障害等の影響については、ラットを用いた発達神経毒性試験、2世代繁殖試験が実施されており、これらも考慮してADIを設定しました。

【回答 7】

神経毒性については、ラットを用いた急性神経毒性試験、90日間亜急性毒性、免疫毒性及び亜急性神経毒性併合試験並びに発達神経毒性試験が実施さ

は不要だと思います。

【意見 7-2】

神経毒性があり、蜜蜂に深刻な生態破壊をもたらしていると疑われているネオニコチノイド系の農薬は、現在使用されているものを中止すべきであり、ましてや新たに承認するための評価を行うべきではない。

れており、これらも考慮してADI及びARfDを設定しました。

④非遺伝毒性発がん物質について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>当物質の長期発ガン性試験において、肝細胞腺腫の発生頻度増加が報告されております。遺伝毒性は否定されておりますが、遺伝毒性がないもので発ガン作用がある化合物は最も注意を要する化合物なのではないでしょうか。幸いにして、当物質は自然界で極めて分解しやすい化合物なので、ヒトへの無差別曝露における濃度は極めて少量であり、分解物も毒性は低い様子です。</p> <p>従いまして、当物質の化学的性質は、毒性は極めて引く、自然界において分解しやすく、分解物の毒性も低いので、ヒトへのリスクはきわめて低い、という記載が妥当ではないでしょうか。</p>	<p>【回答1】</p> <p>スルホキサフロルには遺伝毒性は認められておらず、発がん性試験で認められた腫瘍については、遺伝毒性メカニズムにより発生するものとは考えられず、閾値を設定することが可能であることから、閾値を下まわるADIのレベルで摂取した場合には、発がんリスクはないと考えられています。</p> <p>そのため、食品安全委員会は、ADIに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>

⑤背景データ値との比較について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答																					
<p>【意見 1】 発がん性試験で、肝細胞腺腫・肝細胞癌、精巣間細胞腺腫がみられた。投与量との関連がないとされ、閾値を設定、ADIが決められたが、再考願いたい。</p> <p>[理由] ラットとマウスの試験では、各群雌雄各 50 匹で、下表のように、無投与群でも 25ppm 投与群より多いか同等の癌や腫瘍の発生がみられた。その理由が明確でないまま、無毒性量はより高い 100ppm（雄：4.25mg/kg 体重/日、雌：5.13mg/kg 体重/日）であると考えられた。</p> <p>下表で数値○/50 は 50 匹に対して癌等がみつかった動物の数</p> <table border="1" data-bbox="199 929 821 1198"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>無投与群</th> <th>25ppm 投与群 (投与量 1.04～ 1.40mg/kg 体重/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝細胞腺腫又は 肝細胞癌総数</td> <td>雄 7/50</td> <td>3/50</td> </tr> <tr> <td>両側性精巣間細胞腺腫</td> <td>32/50</td> <td>38/50</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="199 1232 821 1433"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>無投与群</th> <th>25ppm 投与群 (投与量 2.54mg/kg 体重/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝腫瘍又は 肝細胞癌総数</td> <td>雄 13/50</td> <td>6/50</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	無投与群	25ppm 投与群 (投与量 1.04～ 1.40mg/kg 体重/日)	ラット			肝細胞腺腫又は 肝細胞癌総数	雄 7/50	3/50	両側性精巣間細胞腺腫	32/50	38/50	動物種	無投与群	25ppm 投与群 (投与量 2.54mg/kg 体重/日)	マウス			肝腫瘍又は 肝細胞癌総数	雄 13/50	6/50	<p>【回答 1】 ラット、マウス等は無処置であっても加齢に伴い、様々な腫瘍が自然発生します。発生する腫瘍の種類や頻度はラットの系統や雌雄等により様々です。25 ppm投与群での肝肥大/肝腫瘍及び精巣腫瘍の発生については、いずれも背景データ内であることから自然発生によるものであると判断しました。</p> <p>なお、肝肥大/肝腫瘍及び精巣腫瘍の発生については、発生機序検討試験が行われており、腫瘍の発生機序はいずれも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しました。</p>
動物種	無投与群	25ppm 投与群 (投与量 1.04～ 1.40mg/kg 体重/日)																				
ラット																						
肝細胞腺腫又は 肝細胞癌総数	雄 7/50	3/50																				
両側性精巣間細胞腺腫	32/50	38/50																				
動物種	無投与群	25ppm 投与群 (投与量 2.54mg/kg 体重/日)																				
マウス																						
肝腫瘍又は 肝細胞癌総数	雄 13/50	6/50																				

⑥情報の公開について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1-1】 評価書案に掲載されている参照資料 90 件のうち、未公表資料が 88 件あり、残り 2 件は厚労省から評価依頼文書とフードファクターについての行政関連文書である。</p> <p>【意見 1-2】 農薬の毒性などの情報が公開されていません。</p> <p>【意見 1-3】 私は農薬の有効な面よりも、危険性に注目したいです。どれだけのリスクがあるのか、はっきりしたデータ見たいです。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 5 件</p>	<p>【回答 1】 農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料（農薬抄録等）は農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、スルホキサフロルについても閲覧できます。</p> <p>なお、当該審議資料について、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。</p>

⑦複合影響について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1】 当該農薬を含めネオニコチノイド系農薬については、発達期にある人脳神経系に対して、単独およびその他の化学物質との複合効果による悪影響を及ぼし発達障害等の原因物質との可能性が指摘されている。</p>	<p>【回答 1】 複合影響については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものではなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えております。</p> <p>また、複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHOでは、</p> <p>① 100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている。</p> <p>② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はない。</p> <p>とされています。</p>

⑧海外評価機関等の状況について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1-1】 スルホキサフロルは、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) を阻害することにより、殺虫効果を示すとされ、いわゆる、ネオニコチノイド系の一種である。同系の農薬の中には、ミツバチに対する毒性の強いものがあり、EU 全域で、ネオニコチノイド系農薬の一部は使用禁止又は規制されている。</p> <p>また、人の脳・神経系への影響を配慮して、EFSA (欧州食品安全機関) それまでのADIやARfDなどの評価を厳しくする提案をおこなわれた。</p> <p>【意見 1-2】 ネオニコチノイド系農薬については、2013年末にEUが3成分の一時使用中止をし、また、アセタミプリドとイミダクロプリドについては、EFSA (欧州食品安全機関) は、それらが発展途上の子供の脳に悪影響を及ぼす可能性を指摘し、そのことは、世界の有力メディアで大きく話題とされていることを、日本の専門家は知らないのでしょうか？</p> <p>その状況下で、日本でさらに新しいネオニコチノイド系農薬の登録を進めるのは間違いではないでしょうか。お隣の韓国でさえ、EUの2年間に暫定的な3成分の使用中止とその再評価が完了するまでの間、3成分を含むネオニコ製剤の新規登録や変更登録を禁止しました。</p> <p>【意見 1-3】 ネオニコチノイド系農薬はEUでは規制を強化しており、これを認可するのはその動きに逆行するものです。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 12件</p>	<p>【回答 1】 食品安全委員会は、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っており、ADI及びARfD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。</p>

⑨試験ガイドラインについて

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1】 この農薬は、昆虫のアセチルコリン受容体に大きな結合定数を持ち、その神経系伝達の攪乱により効果を発揮するものであり、ヒトと昆虫でニコチン性受容体の構造は同様であることと、また脳関門を通過する事、さらには本品及びその代謝物質の中核構造のトリフルオロピリジル基は難分解性で自然界に蓄積される事を鑑みると、胎児から幼児など発達期にある高度な知能を持つチンパンジー等の動物に対する広範かつ長期、さらに他の環境物質等との複合的効果を評価すべきである。従って、本評価における試験項目は、本品の安全性を担保するには全く不十分であり、本評価結果を安全性評価とする事は妥当ではないと結論する。</p> <p>【意見 2 - 1】 E F S A (欧州食品安全機関) の 2014 年 5 月 21 日公表の報告 『Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sulfoxaflor』では、スルホキサフロル及びその代謝物のデータ不足（内分泌かく乱作用や生態毒性評価等）が指摘されている。 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3692.htm</p> <p>【意見 2 - 2】 新しい農薬の毒性については未知数です。毒性についての試験方法や期間、情報公開にもとても不安を感じます。</p>	<p>【回答 1】 経済開発協力機構（OECD）のテストガイドラインにおいては、非げっ歯類の試験に用いる動物種としては一般的にイヌを用い、他の動物種としてブタやミニブタも利用可能とされている一方、霊長類の使用は推奨されず、使用する場合には正当な理由が必要とされています。</p> <p>我が国においても、農林水産省は、農薬登録申請時に局長通知に基づき試験成績を要求していますが、チンパンジー等の試験については、局長通知による要求の対象外となっており、必須の試験項目とはなっておりません。</p> <p>【回答 2】 食品安全委員会は、提出された試験成績は、全て局長通知に適合した試験であり、必要な試験は行われており、評価可能と判断しました。</p>

⑩クロチアニジンとの関係について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1-1】 クロチアニジンの残留基準の緩和案には強く反対でした。 スルホキサフロルもネオニコチノイド系ということなので、クロチアニジンの再審議の結果を待たずにこの農薬が認可されることには強い不安を覚えます。</p> <p>【意見 1-2】 クロチアニジンの急性毒性についての問題が一向に解決を見ないにもかかわらず、同じネオニコチノイド系の農薬が平然と認可に向けて動いていることに強い不安を感じています。</p> <p>【意見 1-3】 ネオニコチノイド系農薬のクロチアニジンの残留基準の緩和案が出されてから、市民からのたくさんのパブコメや署名、そして科学的な新情報やEUの動きがあり、異例の再審議（差し戻し）になっています。そんな中で、新しく農薬登録する必要があるのでしょうか？</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 5 件</p>	<p>【回答 1】 食品安全委員会では、類似の農薬であっても、毒性プロファイル等が異なることから、それぞれの農薬について、提出された試験成績を基に食品健康影響評価を行っております。 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及び農林水産省へ情報提供させていただきます。</p>

B：リスク管理に関するもの

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1-1】 農薬はいらない。ミツバチや自然の形態を守ってください。</p> <p>【意見 1-2】 必ず生態系のバランスを崩し、おかしなことになります。スルホキサフロルは反対です。</p> <p>【意見 1-3】 新しいネオニコチノイド系農薬の必要性がまったく分からない。これ以上虫を殺し、生態系を壊すな。絶対反対。</p> <p>リスク管理に関する意見他 63 件</p>	<p>【回答 1】 いただいた御意見はリスク管理に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、環境省及び消費者庁へ情報提供させていただきます。</p>

C：その他

意見・情報の概要
<p>【意見 1－1】 断固反対です！私たちはもう政府には騙されません。自分たちの身は自分で守ります。国民として絶対に反対です。あなた達の食べるものもミツバチがいなくなったらなくなるんですよ？利益ばかり優先させないでください！！</p> <p>【意見 1－2】 消費者がいちばん求めるのは味の良いもの。見栄えが良くても不味ければその生産者から2度と買わない。</p> <p>【意見 1－3】 大反対！！人体に毒を染み込ませる物質を社会に蔓延させる国家殺人を即廃止してください！！一人一人の命を何よりも最優先に構築する国へ監視するようお願いいたします。</p> <p style="text-align: right;">その他の意見他 16 件</p>
食品安全委員会の回答
<p>【回答 1】 御意見ありがとうございました。</p>

**スルホキサフロルの急性参照用量に係る審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年8月6日～平成26年9月4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 4通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

- スルホキサフロルの農薬評価書（案）については、平成26年5月14日～6月12日まで意見・情報の募集を行っており、その結果については平成26年8月5日に開催された第525回食品安全委員会の資料2にて公表しています。
- 今回は、その際に提出された意見を踏まえ、新たに設定された急性参照用量についての意見・情報の募集を行いました。

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>ラット発達毒性、発達神経毒性、繁殖毒性試験で胎児に見られた毒性は、ラット特異的であり、ヒトには外挿されないとの結論であり、その結論自体に異議はないが、表75ではこれらの所見が記載されているにもかかわらず、表76ではこれらの所見の記載がないのは混乱を生ずるのではないかと。表76のタイトルはヒトにおいて生ずる可能性のある毒性影響とは限定していないのであるから、表76には単回投与でラットに起こりうる胎児異常も記載すべきと考える。</p> <p>遺伝子について、マウス肝肥大試験ではCyp2b10、ラット肝肥大試験ではCYP2B1、ラット精巣腫瘍試験ではCyp11a1等大文字小文字を書き分けているようだが、どのようなルールに基づいているのか教えていただきたい。</p> <p>表61、表63で遺伝子発現に関して対</p>	<p>【回答1】</p> <p>表76には単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等について記載しており、御指摘のラットでみられた胎児異常については、単回経口投与等により生ずる可能性はないと判断したため、表76には記載しておりません。</p> <p>チトクロームP450アイソザイムについては、一般的にはラット、ヒト等は「CYP」、マウスは「Cyp」と記載することとされており、そのルールに従って記載しました。御指摘のラット精巣腫瘍試験での記載については誤りであることから修正させていただきます。</p> <p>表の脚注にあるとおり、数値は対照群に対する倍数を示しており、-1.6はご指摘のとおり遺伝子発現の程度が対照群に対して1.6のマイナス1乗（1/1.6）に減少していることを示しています。</p>

照群に対する倍数が示されているが、-1.6倍とはどういう意味でしょうか。1.6のマイナス1乗でしょうか。

【意見2】

1. 長期毒性試験において精巣間細胞腫瘍発生頻度増加は、精巣毒性があるということです。NOAEL以下の用量で精巣毒性は発生し得ないと記載すべきです。
2. 同様に、肝細胞腫瘍発生についても同様に表現すべきと感じます。
3. 人において、男性不妊の原因が分からない現況の中、当該物質に精巣毒性が指摘されているのは、公衆衛生上、一つの問題提起と考えます。
4. 経済動物における残留量を鑑みるに、人への摂取・移行は、ある量が蓄積される可能性が示唆されます。行政側は公衆衛生上、無視できと考えます。
5. 当物質には、遺伝毒性が無いのも拘らず発癌性が発生するという、最も危険な物質群の一つと考えるのが毒性学上、普通の見解です。遺伝毒性がないということは、遺伝毒性試験で発癌の予測できなかった。従って長期発癌試験を行った結果、発癌の発生が確認できた、ということが、今回の最終結論と考えます。
6. 当物質には優れた農薬としての薬効発現濃度と発癌性の濃度との乖離、即ち安全域を提示し、市場での使用には問題ないと記載すべきでしょう。

【意見3】

<意見1> 本年5月のスルホキサフロルのADI設定に係るパブリックコメント意見募集で、0.042mg/kg体重/日とすることに反対したが、貴委員会農薬専門調査会幹事会でのパブコメ意見結果(案)では、受け容れられていない。より安全性を追及する立場にたって、再評価すべきである。

【回答2】

いただいた御意見への回答につきましては、平成26年8月5日に開催された第525回食品安全委員会の資料2の参考資料P9、A④に記載しておりますので御覧ください。

【回答3】

意見1-1について

平成26年8月5日に開催された第525回食品安全委員会の資料2の参考資料P6、A③に記載しているとおり、食品安全委員会は、本剤には発達神経毒性はないものと判断しており、追加の安全係数を適用する必要はないものと判断しました。

[理由] 1、先のパブリックコメントでは、発達神経毒性試験の安全係数について意見を述べたが、100とする根拠が示されていない。

2、発がん性については、非遺伝毒性メカニズムであっても、他の発がん性物質や放射性物質の摂取や、がん発症者への影響を考えると、その摂取を出来るだけ減らす必要がある。

<参考資料>当グループの本年5月のパブコメ意見：
<http://www5e.biglobe.ne.jp/~ladymine/kiji/sul140612.txt>

<意見2>ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性25mg/kg体重を根拠に、安全係数を100として、ARfDを0.25mg/kg体重とすることに、反対である。より低い数値にすべきである。

[理由] 1. p33-34にあるラットの急性神経毒性試験で、7.5mg/kg体重の投与群の雄に、統計学的に有意な自発運動量減少が認められたにも拘わらず、雄7.5mg/kg体重投与群では総自発運動量への影響がなく、投与との関連は明らかでなく、偶発的現象としているが、有意差が出た試験があったことを重視すれば、無毒性量は7.5mg/kg体重より低い値となる。

2、p47-48にあるラットの発達神経毒性試験で、児動物では400ppm投与群(妊娠期27.7、哺乳期29.8mg/体重/日)で出生から生後4日(淘汰前)までの生存率低下、生後1及び4日の低体重、平面立ち直り反応の出現の遅延が認められており、無毒性量はこれより低い100ppm群(妊娠期7.1、哺乳期7.6mg/体重/日)とすべきである。

3、貴委員会は、発達神経毒性試験の無

なお、発達神経毒性試験における種差にかかる安全係数については、国際的にも10が適用されており、現段階で追加の安全係数を適用する必要はないものと考えております。

意見1-2について

いただいた御意見への回答につきましては、平成26年8月5日に開催された第525回食品安全委員会の資料2の参考資料P9、A④に記載しておりますので御覧ください。

意見2について

食品安全委員会は、全ての試験における体重増加抑制等の各種毒性所見の発現時期等も含め検討した結果、単回経口投与、臨界期暴露等により生ずる可能性のある毒性影響等については急性神経毒性試験のみであると判断しました。

毒性量は 7.1 mg/kg 体重/日としている。

<意見 3 >ARfD について、以下のような問題点がある。

(3-1) p 33-34 にある急性神経毒性試験における、供試ラットの週齢が不明である。心身発達途上で、8 週齢以下の幼若獣を用いるべきである。

(3-2) 試験動物の週齢差は、成熟程度の差につながるが、この差を個体差の安全係数 10 に含めることは、科学的な根拠がない。ヒトへの影響を評価する場合、追加係数を加算すべきである。

また、発達神経毒性、発達免疫毒性、生殖・繁殖・発生毒性については、農薬の暴露量だけでなく、暴露時期が問題となり、発生・発達途上の一時期での暴露が、成熟後に不可逆的な影響を及ぼす恐れもあるため、他の毒性試験結果より、厳しく評価をすべきである。特に、実験動物より、成熟するのに長期間を要する人の場合には、ADI や ARfD を決める際、複数の毒性試験で得られた無毒性量のうち、一番低い数値を安全係数で除すことになるが、発達神経毒性、発達免疫毒性、生殖・繁殖・発生毒性で得られた無毒性量は、そのまま無毒性量とするのではなく、予め追加安全係数 10 で除した数値を無毒性量として、他の毒性試験の無毒性量と比較すべきである。

(3-3) 農薬専門調査会が決めた「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」(以下、基本的考え方という)によれば、急性毒性試験、急性神経毒性試験、発生毒性試験、繁殖試験、薬理試験、一般毒性試験、その他の試験などから、総合的に判断することになっているが、急性神経毒性試験以外に、毒性評価がなされていない。

意見 3 - 1 について

急性神経毒性試験における供試動物は7週齢のラットの雌雄を用いて行われました。

意見 3 - 2 及び 6 について

安全係数は、種差を考慮して10、個体差を考慮して10としており、合わせて100と設定しております。個体差10については、幼小児、妊婦、高齢者等を考慮した数値となっており、ヒトへの影響も十分に考慮されたものとなっています。

意見 3 - 3、5 及び 7 について

食品安全委員会は、全ての試験における体重増加抑制等の各種毒性所見の発現時期等も含め検討した結果、単回経口投与、臨界期暴露等により生ずる可能性のある毒性影響等については急性神経毒性試験のみであると判断しました。

(3-4) 基本的考え方では、『評価対象農薬に関する全ての試験並びに化学構造及び作用機序が類似する化学物質の毒性プロファイルを考慮して設定する。』とある。スルホキサフロルの場合、類似する化学物質として、他のネオニコチノイド系農薬の毒性プロファイルを考慮すべきであるが、評価書では、なんら考慮されていない。

(3-5) 基本的考え方では、単回経口投与で発現する又は発現する可能性のある毒性影響を重視しているが『発達期には化学物質に対して感受性が高い臨界期が存在し、単回暴露によっても一生涯続く不可逆的な影響が生ずることに留意し、・・・』とある。

スルホキサフロルの場合、発生毒性、発達神経毒性、発達免疫毒性、生殖・繁殖毒性などにおける、暴露時期の影響を厳密に評価すべきである。

(3-6) 基本的考え方では安全係数について、『種差・個体差及び追加の係数については ADI と同様に考える。』とし、『安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする』となっている。

発達神経毒性や発達免疫毒性、生殖・繁殖・発生毒性などについては、発生初期から成熟前間に、単回投与や反復投与を受けた時期によっては、成熟後に回復不可能な影響が表れる懸念がある。

とくに、ヒトが成熟する期間は、実験動物に比べて、長く、臨界期も異なり、これらの毒性を評価する場合、ADI や ARfD 設定の際の安全係数として、種差 10、個体差 10 だけでなく、暴露時の成熟程度差に関する安全係数を追加すべきである。

(3-7) スルホキサフロル評価書では 単回経口投与を重視して、ARfD 設定している

意見 3 - 4 について

評価の際には、類似する化学物質の毒性プロファイルを考慮しつつ、個々の農薬について提出された試験成績を基にARfDの設定を行っています。

が、単回経口投与でない場合や妊娠中哺乳中の暴露の毒性所見が体重増加抑制である場合の知見も発達毒性のひとつとみなして、評価すべきである。

<意見4> p 30 及び p 100 推定摂取量について

ARfD との比較の場合、食品ごとの短期最大摂取量をもとにした短期摂食推定量を推算したのも、評価書に記載すべきである。

[理由]厚労省はアセタミプリドの残留基準設定の際、下記資料を示している。
薬事・食品衛生審議会薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会の平成22年1月27日開催 配布資料一覧

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0127-15.html> にある

アセタミプリド 資料8-2 農薬・動物用医薬品部会報告(案)の全体版

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0127-15q.pdf>

このpdfのp76では、食品ごとに短期暴露推定量の一覧表(MRL /97.5パーセントil消費量/ 体重/ 可食部重量/変動係数/ケース/ NESTI(National estimat of short term intake)/ %ARfD) が示されている。

【意見4】

スルホキサフロルの急性参照用量に係る審議結果(案)を読ませていただきました。全体として、審議するにあたって必要なデータは記載されていると思いました。記載されているデータから類推する限りにおいて、スルホキサフロルのADIおよびARfDを設定する必要はないと思います。理由は以下の通りです。食品安全委員会の良識ある判断を期待します。

(1)スルホキサフロルは、人体に蓄積し中

意見4について

短期暴露量推計に当たってのフードファクターについては、厚生労働省の研究班で取りまとめを行ったと聞いておりますが、現時点では公表されていないため、評価書への記載はしていません。

【回答4】

(1)について

ラットを用いた排泄試験の結果、投与後72時間に95%以上が体外へ排泄されており、体内への蓄積を示す結果は示されておりません。

なお、生体内への蓄積を考慮した慢性影響については、慢性毒性試験等の長期試験等を踏まえADIを設定しており、ADIに基づく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

毒を起こす可能性がある。ラットへの投与実験（10 ページ）から、ベータ相の半減期が 39.1～44.9 時間で、毎日食べる食品に含まれていれば、徐々に人体に蓄積すると考えられる。野菜、果物等への不用意な適用許可は、国民の健康に重大な影響を与えると思われる。

(2) 日本ではすでに 7 種類のネオニコチノイド系殺虫剤が登録使用され、人体蓄積による中毒の発症が懸念されている。これ以上使用できるネオニコチノイドが増えることは、その分、国民のネオニコチノイド被曝が増えることと同義であり、容認できない。

(3) スルホキサフロルには発がん性がある。現在日本で使われている 7・・種類のネオニコチノイドの代替物として、発がん性のあるものは好ましくない。以上。

は担保されると考えます。

いただいた御意見はリスク管理に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へ情報提供させていただきます。

(2) について

食品安全委員会では、類似の農薬であっても、毒性プロファイル等が異なることから、それぞれの農薬について、提出された試験成績を基に食品健康影響評価を行っております。

食品安全委員会は、ADI及びARFDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。

(3) について

スルホキサフロルの発がん性については、平成26年8月5日に開催された第525回食品安全委員会の資料2の参考資料P9～10、A④及び⑤に記載しておりますので御覧ください。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。