

**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】 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】 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取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が。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。