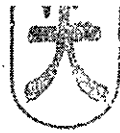
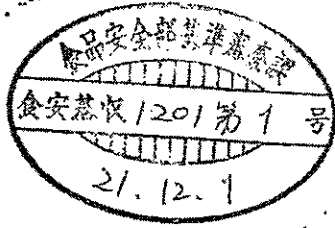


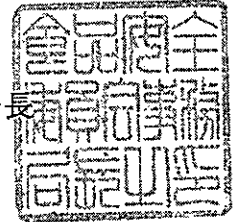
机上配布

府食第1114号
平成21年12月1日



厚生労働省医薬食品局食品安全部長 殿

内閣府食品安全委員会事務局長



食品健康影響評価結果に関する照会について（回答）

平成21年10月9日付け食安発1009第1号をもって貴省から照会のあったメソトリオンに係る農薬評価書中の記載に対する疑義について、食品安全委員会における審議の結果、別紙のとおり取りまとめたので回答します。

メソトリオンの食品健康影響評価に関する照会に係る回答について

(照会事項 1)

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験に関して、「最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。」(評価書 p.52 の下から5行目)と記載されている。

しかしながら、当該毒性所見(非腫瘍性病変)の表(評価書 p.35 表 33)によれば、7.5 ppm (0.48 mg/kg) 投与群の雄で、体重増加抑制、眼球混濁、角膜混濁(不透明～完全混濁)、角膜血管新生、腎嚢胞、角膜炎、肝細胞空胞化(脂肪)、慢性糸球体腎症、甲状腺ろ胞性嚢胞(過形成を伴う)、坐骨神経脱髄等がみとめられたとされており、これらの変化はいずれも本剤投与によるものなのか、また、これを軽度な変化と判断するに至った根拠をご教示願いたい。

また、最終的に ADI の設定根拠となったラット 3 世代繁殖試験の無毒性量 0.3 mg/kg/日に比べてあまり差のない投与群でこのような変化が認められていることについて、ADI の設定に当たっての考え方をご教示願いたい。

(回答)

1. 最小毒性量 (7.5 ppm) で認められた変化は本剤投与によるものなのか、また、これを軽度な変化と判断するに至った根拠については、以下のとおりである。
 - (1) 眼球混濁、角膜混濁、角膜血管新生及び角膜炎は、ラットを用いた本剤の各種毒性試験の最小毒性量で観察されており、本剤による鋭敏な毒性指標であると考えられた。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.5 ppmで観察されたこれらの変化は、同試験の100 ppm以上投与群に比べ発生頻度が低く、病変の程度も明らかに軽度であった。角膜炎を有する動物の発生頻度に有意差は認められていない。また、これらの眼に関する病変は、投与期間に伴う悪化は認められなかった。
 - (2) 体重増加抑制は、7.5 ppm以上投与群で用量相関性を示しており、投与による変化と考えられた。体重の変化は53週まで軽度な抑制であったが、75週以降は、本試験の死亡率が対照群を含め極めて高かったため、十分な比較ができなかった。
 - (3) 腎淡明化、腎表面粗造及び腎嚢胞は、慢性糸球体腎症の肉眼所見であると考えられた。加齢に伴いラットに好発する慢性糸球体腎症の発生は、7.5 ppm以上投与群の途中死亡動物で、重度を示す個体がわずかに増加したが、有意差は認められなかった。53週中間計画殺、最終計画殺及び全動物の比較においては、発生頻度及び病変の程度に有意差及び用量相関性は認められていない。これらの結果から、本変化が投与に関連していない可能性も考えられた。

- (4) 副腎淡明化は、途中死亡動物において増加傾向が認められた肉眼所見であるが、有意差は認められていない。副腎の病理組織学的所見に有意差が認められず、ラットを用いた他の試験においても同様の所見が認められないことから、この増加傾向の毒性学的意義は低いと考えられた。
- (5) 肝細胞脂肪空胞化は、全投与群で同程度に増加していることから、用量相関性が明らかではない変化であった。また、血液生化学的検査において肝障害の指標となる検査項目の変動は認められず、肝障害を示す病理組織学的変化も認められていない。したがって、投与の影響は否定できないものの、重篤な毒性影響であると考えられなかった。
- (6) 過形成を伴う甲状腺ろ胞性嚢胞は、用量相関性は認められず、全投与群において有意な増加も認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。
- (7) 坐骨神経脱髄は、ラットに好発する神経根神経症と考えられ、本試験においても対照群を含め雄のほぼ全例に認められた。全投与群において病変の程度が増加する傾向が観察されたが、用量相関性は認められなかったことから、本所見が投与に関連していない可能性も考えられた。
- (8) TP 及び Alb の減少については、5%以内のものが多く、他の血液検査や病理組織学的検査において関連する変化が認められないことから、毒性影響ではない可能性も考えられた。

以上のことから、(1) 及び (2) については、投与による直接影響又は投与による二次的な高チロシン血症の影響であり、(3) から (8) までについては、投与による高チロシン血症の影響を完全には否定できなかったが、いずれの所見も中用量以上と比較し、軽度であると考えられた。

2. メソトリオンの 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) 阻害によりもたらされる高チロシン血症のエンドポイントは眼に対する影響と考えられた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 7.5 ppm (0.48 mg/kg 体重/日) 投与群において、眼に対する影響が認められたものの、投与 26 週以降、投与期間に伴う病変の悪化は認められなかった。なお、ラットを用いた複数の毒性試験の比較において、投与期間にかかわらず毒性量と無毒性量に大きな差は認められていない。また、ラットにおけるメソトリオンの用量反応曲線は、血中チロシン濃度に相関して低用量域で急な傾きを持つため、毒性量と無毒性量の差が小さくなっている。

以上を踏まえると、最も鋭敏な指標である眼に対する影響が認められていないラットを用いた 3 世代繁殖試験 (最大投与継続期間 25 週) の無毒性量 (0.3 mg/kg 体重/日) を ADI 設定根拠とすることは妥当であると考えられた。

(照会事項 2)

ラットで認められた眼障害等のメソトリオンの毒性については、チロシン代謝過程に関わる肝酵素 4-HPPDase の阻害による血中チロシンの濃度の上昇が原因と推定されており、これについて、チロシンに係る代謝には種差があり、ヒトのチロシン濃度の上昇パターンはマウスに類似し、第 2 の代謝酵素である TAT 基礎活性がラットよりも高いことから、メソトリオンにより 4-HPPDase が阻害されても、血中で過剰のチロシンは速やかに代謝されると考えられるとしている(評価書 p.49)。

しかしながら、評価書 (p.48) において、ヒト志願者でメソトリオンの単回投与で「血漿中チロシン濃度は投与前の 109 μM と比較して 309 μM と高値を示し」とされ、さらに (p.49) において、「ヒトにおいても、TAT 欠損などチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されている。」と記載されている一方、食品健康影響評価の項 (p.50) では、「ラット及びマウスで差があると考えられた。」とする記載のみとなっている。

ADI の設定にラットの試験を選定した理由に加え、血漿中チロシン濃度と眼障害との関係、ヒト反復投与時の血漿中チロシン濃度、およびチロシン代謝酵素の遺伝的欠損に伴うハイリスクグループへの食品健康影響評価についてどのように考えればいいのかご教示願いたい。

(回答)

メソトリオン投与により 4-HPPDase が可逆的に阻害され、血漿中チロシン濃度が上昇した場合、過剰なチロシンの排出はチロシンアミノトランスフェラーゼ (以下「TAT」という。) によって行われる。したがって、TAT 活性の性差及び種差が、血漿中チロシン濃度上昇の差をもたらす。ラットは、ヒト及びマウスに比べ TAT 活性が低く、特に雄ラットで TAT 活性が極めて低いため、高チロシン血症により発現する毒性影響が、低用量から認められた。

これらのことから、米国及びカナダでは、4-HPPDase 活性阻害作用を有するメソトリオンの評価では、ラットは感受性が高すぎることから、ヒトへの外挿はマウスが適すると判断された。しかし、ヒトにおいても TAT 欠損などによりチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態 (1,000~2,000 μM) が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されていることから、感受性が高いラットを含めたすべての動物種の試験結果をもとに評価を行うことにより、ヒトへのリスクをより小さくすることができると考えられた。

眼に対する影響は、メソトリオンの最も鋭敏な毒性指標であり、このラットの眼障害に関する血漿中チロシン濃度の閾値は、1,000 μM であると考えられた。ラットを用いた 3 世代繁殖試験の無毒性量 2.5 ppm (0.3 mg/kg 体重/日) におけるチロシン濃度は 1,000 μM 未満であり、チロシン濃度の観点からも眼障害は発生しないと考えられた。ヒト志願者にメソトリオン 4 mg/kg 体重を単回投与し、血漿中チロシン濃度を

測定した試験では、血漿中濃度は 309 μM (投与前の 109 μM) であったが、毒性兆候は認められなかった。また、本試験において、①4-HPPDase 活性阻害が投与後 24 時間までに回復したこと、②投与量の大部分が投与後 12 時間以内に尿中に排泄され、体内への蓄積性はないことから、反復投与の場合であっても単回投与と同様に評価できると考えられた。したがって、当該無毒性量を安全係数 100 で除した ADI の用量では、ヒトに対し、高チロシン血症に伴う眼障害をはじめとする毒性の発現の可能性は極めて低いと考えられた。

なお、メソトリオンを用いた作物残留試験の結果、残留量はいずれも検出限界以下であり、ヒトへの食品を経由したリスクは、極めて低いものと考えられた。

また、遺伝的な酵素欠損により高チロシン血症を示すグループのうち、4-HPPDase を欠損するヒトについては、本剤に対して反応しないと予想されることから、リスクは一般の人と同じであると考えられた。TAT を欠損するヒトについても、ADI レベルで本剤による血中チロシン濃度の増加は極めて少ないと考えられた。