

**メソトリオンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年10月22日～平成26年11月20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 2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

意見・情報の概要 [※]	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>ADIの設定に関して、2年間慢性毒性試験では雄の無毒性量が設定できなかったが、無毒性量は最小毒性量に近い値と考えられたことから、本試験の最小毒性量より小さい繁殖試験の無毒性量を基にADIを設定している。しかし、慢性毒性試験では最低用量の7.5ppm以上の雄で体重増加抑制等が認められ、その補足試験でも1ppm以上の雄で体重増加抑制が認められている。従って、慢性毒性試験の雄の無毒性量は1ppm(0.06mg/kg 体重/日)未満と考えるべきで、ADIも0.0006より小さい値が妥当ではないか。慢性毒性試験では7.5ppm(0.48mg/kg 体重/日)で体重増加抑制以外にも様々な毒性所見が認められており、慢性毒性試験及びその補足試験を見る限り、慢性毒性試験の無毒性量が繁殖毒性試験の無毒性量(0.3mg/kg 体重/日)より同等か高いという根拠はないのではないかと。補足試験は動物数が少なく評価に値しないとのことで補足試験の体重増加抑制を慢性毒性の無毒性量には採用しないとの2008年の結論のようだが、慢性毒性試験で無毒性量が得られず、補足試験も無毒性量を推定するのに十分でないのであれば、更なる追加試験、もしくは追加の安</p>	<p>【回答1】</p> <p>ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[評価書11.(3)]実施時に、長期投与時の眼に対する慢性毒性を検討するため、より低用量の投与群(1ppm及び2.5ppm)が設けられましたが、眼以外の病理組織学的検査が未実施であること等から、同投与群については眼に対する影響以外を評価に用いることは困難であると判断し、2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験[評価書14.(8)]と扱い、評価書に記載のとおり、当該補足試験において1ppm以上投与群で認められた体重増加抑制等の眼以外への影響については、検体投与との関連性は不明であると判断しました。</p> <p>ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.5ppm投与群において認められた体重増加抑制については、100ppm以上投与群と比較して軽度であると考えられ、同投与群では体重増加抑制のほか、眼に対する影響(角膜混濁、角膜血管新生及び角膜炎)、肝細胞脂肪空胞化等が認められていますが、眼に対する影響については検体投与の影響と考えられるものの、100ppm以上投与群に比べ発生頻度が低く、病</p>

全係数が必要ではないか。

なお、補足試験が評価に値しないのであれば、体重増加抑制が認められたなどと記載せず、評価に値しないとしておけば、長期投与により 1ppm でも体重増加抑制が起こると懸念されることもないと思われれます。

ウサギ発生毒性試験で、椎骨数過剰、過剰肋骨はチロシン投与に関連しているとしているが、そうであれば、チロシン濃度増加は単回投与で起こること(ヒトの単回投与で増加が見られている)、また、過剰肋骨は単回投与で起こりうるため ARfD のエンドポイントとするとの食安委の見解から、これらの所見も ARfD で考慮すべきではないですか。ラット発生毒性の短小過剰肋骨も同様です。ARfD のエンドポイントとしない相応の理由があるのであれば評価書に記載願いたい。

【意見 2】

1. 長期慢性毒性あるいは発癌性試験における用量設定が困難な為、NOAEL が求められなかったのですから、ラット 90 日間反復毒性試験結果における 1ppm を NOAEL 設定するのが、毒性学的には正しいと思います。

2. 3 世代繁殖試験結果から NOAEL 2.5ppm と上記ラット 90 日間反復毒性試験結果の NOAEL 値と比較すると、ラット 90 日間反復毒性試験結果の NOAEL 値が低いのですから、NOAEL は 1ppm が妥当と考えます。

変の程度も明らかに軽度であり投与期間に伴う悪化が認められていないこと、そのほかの影響については検体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いものの、100 ppm 以上投与群と比較し軽度であると考えられたことから、本試験における無毒性量は最小毒性量に近い値であると判断しました。また本剤はラットで感受性が非常に高く、眼に対する影響が鋭敏な毒性指標であると考えられますが、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 [評価書 12. (1)] の 2.5 ppm 投与群において検体投与の影響が認められなかったことから、同試験で得られた無毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、一日摂取許容量 (ADI) を 0.003 mg/kg 体重/日と判断しました。

血中チロシン濃度そのものは単回経口投与で増加する可能性があります。御指摘のウサギを用いた発生毒性試験 [評価書 12. (5)] で認められた椎骨数過剰及び完全過剰肋骨並びにラットを用いた発生毒性試験 [評価書 12. (3)] で認められた短小過剰肋骨については、単回経口投与で生ずる可能性はないと考えられたことから、いずれも急性参照用量 (ARfD) のエンドポイントとはしておりません。

【回答 2】

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [評価書 11. (3)] の無毒性量の考え方は、回答 1 に記載したとおりであり、本剤の ADI については、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 [評価書 12. (1)] の無毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、0.003 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると判断しました。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。