

ビスクロピロ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27年7月29日～平成27年8月27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 1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】 イヌの1年間試験で、血漿中チロシンAUCが6420 hr・μg/mL以上だが、終日血漿中濃度が一定であると仮定すれば、約1500 μmol/L以上に相当する。イヌでこんなにチロシン濃度が上がるのか？またチロシンAUCは最低用量からプラトーに達している。ADIを考える際、高チロシンに起因した毒性が発現しない量をNOAELとして考慮しなければならないが、チロシン濃度がプラトーに達しているため、被験物質をどの投与量まで下げればチロシン濃度が安全域まで下がるのかが不明である。</p> <p>また、ラットの2年間試験において、ろ胞細胞過形成が最低用量(5ppm)で見られたため無毒性量が得られておらず、そのためADIの設定では追加の安全係数10を適用している。しかし、安全係数10を適用すれば、即ち投与量0.5ppmであれば、ろ胞細胞過形成が生じないという保証はどこにあるのか。この病変が高チロシンと関係しているのかはわからないが、比較的低濃</p>	<p>【意見1】 (1) イヌにおけるチロシン濃度について 本剤の毒性試験においては、血中のチロシン濃度が測定されておりますが、血中チロシン濃度の高値そのものは毒性所見とは判断しておりません。 本試験においては、ビスクロピロンの投与量に関わらず認められた所見は同程度であったことに加え、最低用量から認められている神経細胞ニッスル小体消失/腫脹は後根神経節のみと部位が限定され、行動の変化等ほかに神経毒性を示唆する所見は認められていないことから、所見の重篤度としては大きくないものと判断しました。</p> <p>(2) 安全係数について 各毒性試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量0.28 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会ではADIの設定に当たり、追加の安全係数について検討を行い、本試験においては、 ・ 最低用量(5 ppm)と中用量(500 ppm)に大きな幅があり、用量相関性が見え</p>

度の投与から血漿中チロシンがプラトーに達していることを考えると、10 倍の安全係数で無毒性になると断言できるのか疑問に思います。

このように、イヌ、ラットともに長期間投与時の無毒性量が不明です。どの投与量まで下げれば、後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹やろ胞細胞過形成が発現しなくなるのかの確認が必要です。もしくは、これら病変が高チロシンと関連しているのであれば、どの投与量まで下げれば、血漿中チロシンが毒性を示さなくなる濃度まで下がるかを示す必要があります。これらを示すことができない限り、ADIを設定すべきでないと考えます。

づらいこと

- ・ 認められた所見が甲状腺限局性ろ胞細胞過形成であったこと
 - ・ 肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）[評価書 14.(3)]において、5 ppm 投与群でも T₄の減少が認められていること
- 等から、追加の安全係数として 10 を適用しました。

(3) ADI の設定について

本剤の毒性試験においては、血中のチロシン濃度が測定されておりますが、血中チロシン濃度の高値そのものは毒性所見とは判断しておりません。

食品安全委員会は、各種毒性試験で認められた所見を総合的に判断し、角膜、甲状腺等に認められた所見について、高チロシン血症と関連しているものと判断し、ADI の設定に当たり以下のような検討を行いました。

ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においては、御指摘のとおり無毒性量が得られていないため、(2) の考え方により、無毒性量が得られていない場合では最も大きい追加の安全係数 10 を適用しました。

また、14 日間反復経口投与試験（ラット）においては、血漿中の検体濃度とチロシンの濃度間に用量相関性が認められていること、肝臓及び甲状腺機能への影響検討試験（ラット）において 5 ppm 投与群で認められた変化は T₄減少及び肝補正重量増加のみであり、軽微な変化であったこと等も総合的に考慮すると、追加の安全係数 10 を適用して ADI を設定することは妥当であると考えます。

なお、イヌで認められた神経系への影響は、(1) に記載したとおり後根神経節に限定されており、その程度は重篤ではなく、より低い用量まで投与して実施されたラットの試験成績から求められる ADI でカバーできるものと考えます。

<p>【意見 2】 ラットの 2 年間試験において、雄で認められた角膜腫瘍発生のメカニズムは、本剤投与による血漿中チロシンの増加に起因したものと考えられた、とされている。しかし、他の 4-HPPD 阻害剤でも血漿中チロシン濃度が増加して角膜に病変は見られるが、角膜に腫瘍は発生していないのではないかと腫瘍の原因がチロシンと断言して問題ないか。本剤に特有な腫瘍発生メカニズムがあることは考えられないのか？</p>	<p>【意見 2】 食品安全委員会においては、角膜腫瘍発生のメカニズムとして、血中チロシン濃度の増加に伴う角膜への沈着が生じ、これにより角膜変性及び角膜炎が発現し、角膜上皮の再生及び過形成が継続的に生じることにより角膜上皮に腫瘍を引き起こすと考えられたことから、腫瘍発生のメカニズムは高チロシン血症に端を発する多段階発がんであると判断しました。 なお、他の4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPD) 阻害剤 (メソトリオン、イソキサフルトール等) においても、腫瘍性病変は認められていないものの、角膜上皮の肥厚等が認められていることから、高チロシン血症により角膜に影響を及ぼすというメカニズムは 4-HPPD阻害剤に共通のものと考えています。</p>
<p>【意見 3】 発生毒性試験 3 の表 46 で最終投与後 1 時間、最終投与後 6 時間となっていますが、最終投与 1 時間後又は 6 時間後ではないでしょうか。</p>	<p>【意見 3】 御指摘の通り誤記でしたので、修正いたしました。</p>
<p>【意見 4】 甲状腺ペルオキシダーゼ活性試験で、ミクロソームを調整は調製ではないでしょうか。</p>	<p>【意見 4】 御指摘の通り誤記でしたので、修正いたしました。</p>
<p>【意見 5】 ろ胞細胞肥大とろ胞拡張という所見がありますが、これらは異なる所見なのですか？</p>	<p>【意見 5】 報告書の原語では、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められたろ胞細胞肥大は「follicular cell hypertrophy」、ラットを用いた2世代繁殖試験で認められたろ胞拡張は「distension of follicles」であり、これらは異なる所見と考えられます。</p>
<p>【意見 6】 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に ARfD を設定していますが、近々妊娠する女性は一般の ARfD で安全性は担保されるのですか。極端な話、</p>	<p>【意見 6】 急性参照用量は、ヒトが24時間又はそれより短期間の経口摂取で健康に悪影響を示さないと推定される摂取量と定義されています。</p>

<p>妊娠する前日に一般の ARfD である 2mg/kg を摂取しても問題ないのですか。妊娠している可能性のある女性だけでなく、妊娠する可能性のある女性を加えなくて大丈夫でしょうか。</p>	<p>本剤のラットを用いた動物体内運命試験の結果、本剤は雌では投与24時間以内に90%以上が体外に排出されております。ヒトにおいても比較的速やかに排泄すると考えられることから、妊娠する可能性のある女性が一般のARfD相当量の残留農薬を摂取したとしても、安全性は担保されるものと考えます。なお、本剤の作物残留試験の結果からは、ARfD相当量の残留は認められておりません。</p>
--	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。