

イソキサフルトールの神経毒性に係る考察について

1. 本剤は 4HPPD 阻害剤であることから、ハザードの問題として高チロシン血症に起因する角膜異常などが特徴的である。このハザードは特にラットで感受性が高い。メソトリオンでの議論が裏打ちとしてあり、人の遺伝性のアミノ酸代謝異常の高チロシン血症では稀に末梢神経系の異常や肝病変が見られることがあり、神経や肝の変化については無視はできないので、ラットでそのような変化が見られた場合には慎重に対応する必要がある。
2. 今回のラット慢毒で見られた末梢神経系の病理的变化は、豪州の評価書によれば、神経毒性を解明するための神経毒性試験等では明白ではなく、2年慢毒では対照群を含め全群で見られ、500mg/kg 群だけで有意な発生頻度の増加となっている。自然発生的な加齢性変化が、高用量群で誇張されている可能性があるとして、明確な結論を避けているといえる。
3. 評価書の書きぶりの変更については、
 - (1) 神経症状は2年慢毒での結果であり、本剤には「神経毒性はない」（要約及び食品健康影響評価）の書きぶりを変更するのか否か。

2年慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の評価をまずきちんとして結論を出す必要がある。その際、表 17（24 頁）にしか記載していない神経症状について、この部分の記載を本文にも特記する必要があるのではないか。書くとすれば、「対照を含む全群で坐骨神経の病変と歩様異常などが見られており、その発生頻度は 500mg/kg 群で有意に高かった。豪州ではこの変化について自然発生的な加齢性変化が高用量群で誇張されている可能性があるとしている。」となる。

我々としては、これを神経毒性の発現と見るのか否かの評価をどうするかについて結論を出す必要がある。
 - ① ラットの2年慢毒における高用量群での坐骨神経病変、歩行異常などの神経症状は、高チロシン血症に感受性の高いラットでの長期間高濃度暴露の際のハザードであり、この発症については対照群を含む全群で見られるなど、加齢性変化が本剤により誇張されている可能性も否定できない。また、人で遺伝性高チロシン血症での神経障害と類似するものの、本剤の暴露水準から見て、神経毒性が人で生じるリスクはないとの見解を取る。
 - ② 豪州の評価に準じ、ラットでの2年慢毒での病変を明確な神経毒性との結論が難しいとして、豪州の見解に同意したとする。①との併記もあり得る。

③ その他として神経毒性はない（神経毒性試験で陰性だから）とする。その場合慢毒での神経病変などを偶発とする論拠が必要になる。

いずれかの結論が得られたら、2年慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の項に、この評価を記載する。その上で、要約と食品健康影響評価の項目に2年慢性毒性/発がん性併合試験の書きぶりと矛盾がない形で書き込む。

(2) 要約と食品健康影響評価の部分に書く場合、2年慢性毒性/発がん性併合試験のところの記載に、ある程度丁寧に書いておく必要がある。0、2、20及び500 mg/kg群での発生頻度について、高用量群のみで有意差があり、低用量では対照と同程度というところから、この変化には閾値があるというような表現を簡潔に書いておけば、要約でもこの閾値がないという表現は使えると思われる。

(3) メソトリオンの時に議論したように、4HPPD 阻害剤のリスク評価において諸外国では、ラットは高チロシン血症について感受性が高く、人への外挿は不適としているが、我々はチロシン代謝だけで毒性は必ずしも説明できない可能性があるとして、動物種の中で最も感受性の高いラットの NOAEL を用いてリスク評価を行っている。その意味で人でのリスク評価に関して安全性は十分に担保されている。