



**Frupica med det virksomme stoffet mepanipyrim:  
vurdering av svulstdannelse**

**Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler**

**14. februar 2011**

ISBN: 978-82-8259-016-7

**VKM Report 2011: 05**

## SAMMENDRAG

Frupica Sc med det aktive stoffet mepanipyrim er et nytt middel i Norge mot meldugg og gråskimmel i jordbær (soppmiddel). Mepanipyrim er ved høye doser funnet å gi økt hyppighet av leversvulster hos rotter og mus. VKMs faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler har på forespørsel fra Mattilsynet vurdert datagrunnlaget for svulstdannelsen.

Faggruppen mener det ikke kan utelukkes at funnene av leversvulster hos dyr også kan være relevante for mennesker. Mepanipyrim er ikke vist å være gentoksisk *in vivo*, og virker heller ikke som en igangsetter (initiator) av svulstdannelse. Studiene som er utført med mepanipyrim kan tyde på at stoffet danner svulstene ved en promotor-liknende ("vedlikeholdene") mekanisme. Faggruppen anser det derfor som sannsynlig at det vil være en terskeldose for svulstdannelse ved eksponering for mepyramin.

Etter faggruppens syn vil nærmere undersøkelse av det gentoksiske potensialet til metabolitten M11 som dannes hos rotter, bidra til å styrke antagelsen om at det foreligger en terskeldose for svulstdannelse av morstoffet mepanipyrim. Studier av metabolitten M11s evne til å gi kromosomaberrasjoner *in vivo* samt punktmutasjoner i pattedyrceller, foreligger ikke. Slike studier vil kunne bidra til å avklare betydningen av metabolittens utslag i *in vitro* test for kromosomaberrasjoner og i bakteriell test for punktmutasjoner (Ames test).

## BIDRAGSYTERE

De som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

## VURDERT AV

### Faggruppe for plantevernmidler:

Line Emilie Sverdrup (leder), Christine Bjørge, Ole Martin Eklo, Merete Grung, Torsten Källqvist, Ingeborg Klingen, Marit Låg, Edgar Rivedal, Erik Ropstad, Steinar Øvrebø.

### Koordinator fra sekretariatet:

Edel Holene

## TAKK TIL

Faggruppen ønsker spesielt å takke Edgar Rivedal for hans bidrag til denne uttalelsen.

## BAKGRUNN

Frupica SC med det virksomme stoffet mepanipyrim er et nytt middel i Norge mot meldugg og gråskimmel i jordbær (soppmiddel). Mepanipyrim gir leversvulster hos dyr ved gjentatt dosering ved høye doser. Stoffet er blitt vurdert både i EU og i det nordisk/baltiske samarbeidet. Mattilsynet ønsket likevel en vurdering fra VKM om leversvulstene sett hos dyr er relevante for mennesker, samt en vurdering av risikoen for kreftutvikling sett i forhold til en antatt terskelverdi.

VKM fikk oppdraget av Mattilsynet den 11. oktober 2010. Vurderingen ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 25. november 2010.

## OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger:

*”Frupica SC er et nytt soppmiddel med mepanipyrim som virksomt stoff. Preparatet er nå søkt godkjent i jordbær. Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av om funn av svulster i rotte og mus er relevante for mennesker, og en vurdering av risikoen for kreftutvikling i forhold til en antatt terskelverdi.”*

## OPPSUMMERING AV STUDIER OM PREPARATET OG SVULSTDANNELSE

Frupica Sc med det aktive stoffet mepanipyrim er ved høye doser funnet å gi økt hyppighet av leversvulster i rotter og mus. En metabolitt M11 er undersøkt for gentoksisitet.

I rotter gir mepanipyrim økt hyppighet av adenomer ved 2000 ppm (100 mg/kg/dag), mens det i mus gir økt antall adenomer og karsinomer ved 3500 ppm (560 mg/kg/dag).

Mepanipyrim er testet negativt for gentoksisitet målt som punktmutasjoner i Salmonella (Ames test), "Unscheduled DNA synthesis" (UDS) i <sup>1</sup>HeLa-celler, punktmutasjoner i kinesisk hamster V79-celler, og i et *in vivo* mikrokjerne-forsøk i beinmarg hos mus. Stoffet har gitt ikke-reproduserbart utslag for kromosomaberrasjoner i <sup>2</sup>CHO-celler *in vitro*, og økning ved to av tre tidspunkt i ett *in vivo* kromosomaberrasjonsforsøk i beinmarg hos rotte (5000 mg/kg enkeltdose).

Metabolitten M11, som er vist å bli dannet i rotter, ble funnet å gi punktmutasjoner i Ames test (TA98), samt kromosomaberrasjoner i <sup>3</sup>CHL-celler. To *in vivo* forsøk, henholdsvis for mikrokjerne (mus) og UDS (rottelever), var negative.

I mekanistiske studier er mepanipyrim funnet å gi økt proliferasjon (<sup>4</sup>PCNA uttrykk) og <sup>5</sup>cytokrom P450 induksjon i rottelever, samt en økning i gamma-GTP (glutamyl transpeptidase)-positive foci i rottelever etter <sup>6</sup>DEN-eksponering og hepatektomi. Ingen økning i focidannelse ble funnet når mepanipyrim ble gitt som enkeltdose før fenobarbital-eksponering. Dette kan tolkes som at mepanipyrim gir økt antall leversvulster ved en promotorliknende mekanisme, og at stoffet ikke ser ut til å virke som en initiator.

---

<sup>1</sup> **HeLa-celler**, navn på en cellelinje som kan dyrkes i vevdyrkningslaboratorier

<sup>2</sup> **CHO-celler**; "Chinese hamster ovary" celler

<sup>3</sup> **CHL-celler**; "Chinese hamster lung" celler

<sup>4</sup> **PCNA**; Proliferating Cell Nuclear Antigen

<sup>5</sup> **cytokrom P450 enzym system** – gruppe av enzymer som særlig finnes i leveren og er involvert i omdanning og nedbrytning av både kroppsegne stoffer og fremmedstoffer

<sup>6</sup> **DEN** – N-nitrosodietylamin

## FAGGRUPPENS VURDERING

### *Gentoksisitet*

Mepanipyrim er testet negativ i de fleste tester for gentoksisitet, men er angitt å gi utslag for kromosomaberrasjoner både *in vitro* og *in vivo*. Metabolitten M11 gir utslag i Ames test og for kromosomaberrasjoner *in vitro*. Faggruppen er skeptisk til at et negativt *in vivo* mikrokjerne-forsøk for metabolitten M11 er egnet brukt til å svekke funn av kromosomaberrasjoner *in vitro*. Faggruppen mener at en bedre tilnærming vil være å undersøke M11 for kromosomaberrasjoner *in vivo*, jfr. studiene utført for mepanipyrim. Faggruppen synes at utslaget metabolitten M11 gir i Ames test er uavklart. Det bør vurderes om metabolitten skal undersøkes for evne til å indusere punktmutasjoner i pattedyrceller. Skulle metabolitten her gi utslag, bør det vurderes å teste både mepanipyrim og M11 for *in vivo* organspesifikk mutagenisitet i lever.

### *Svulstdannelse*

Det er bare funnet svulster i lever, og bare ved høye doser. De mekanistiske studiene kan tyde på at mepanipyrim i hovedsak virker ved en promotor-liknende mekanisme. Dette indikerer at effekten er reversibel og at den kan ha en terskel.

### *Konklusjon*

Etter faggruppens syn er det ikke noe i datagrunnlaget som gir grunnlag for å si at de observerte økte hyppigheter av leversvulster hos mus og rotter ikke er relevante for mennesker. Mekanismeforsøkene samt de høye dosene mepanipyrim som trengs for å framkalle svulster, gir etter faggruppens syn grunnlag for å anta at det vil eksistere en terskel for svulstdannelse. Grunnlaget for denne vurderingen vil likevel styrkes om det gentoksiske potensialet av metabolitten M11 som dannes hos rotter, avklares nærmere. Studier av metabolittens evne til å gi kromosomaberrasjoner *in vivo* samt punktmutasjoner i pattedyrceller, foreligger ikke. Slike studier vil bidra til å styrke antagelsen om at en gentoksiske mekanisme ikke gjør seg gjeldende, og at terskel for svulstdannelse foreligger.

## SVAR PÅ SPØRSMÅLENE FRA MATTILSYNET

### **Er funn av svulster i rotte og mus relevant for mennesker?**

- Etter faggruppens syn kan det ut fra datagrunnlaget ikke utelukkes at den økte hyppigheten av leversvulster hos mus og rotter er relevant også for mennesker.

### **Hvordan vurderes risikoen for kreftutvikling i forhold til en antatt terskelverdi?**

- Mekanismeforsøkene, samt de høye dosene som trengs for å framkalle svulster, gir grunnlag for å anta at det vil eksistere en terskel for svulstdannelse. Etter faggruppens syn vil grunnlaget for den antatte terskelen for svulstdannelse av mepyramin styrkes om det gentoksiske potensialet av metabolitten M11 avklares nærmere.

## BAKGRUNNSDOKUMENTASJON FOR UTTALELSEN

Faggruppens uttalelse er basert på et notat som sammenstiller opplysninger fra Mattilsynets rapport fra 2010 om tilvirkers dokumentasjon, samt nordiske og europeiske utredningsrapporter som belyser den angitte problemstillingen. Notatet er utarbeidet av Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler (2010).