

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第45回会合議事録

1. 日時 令和7年12月1日（月） 9:58～12:31

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フロリルピコキサミド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

佐藤座長、石井座長代理、楠原専門委員、小林専門委員、駒田専門委員、高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、塩澤専門官、櫻井専門官、中井専門官、橋本係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 フロリルピコキサミド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フロリルピコキサミド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、お時間より少し早いですけれども、ただいまから第45回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、Webex会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員11名、専門参考人3名に御出席いただく予定です。

〇〇は一度御退出され、再度御参加いただける予定であること、〇〇からは途中参加の予定との御連絡を頂戴してございます。

また、食品安全委員会からは3名の委員が御出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思っております。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（フロリルピコキサミド）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、どうぞよろしくお願いたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いたします。

お手元に議事次第、座席表、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてフロリルピコキサミドの農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料として2点お配りしてございます。1点目が冒頭にインピルフルキサムと記載されているもの、2点目が机上配布資料2としてフェンピコキサミドと記載されている資料でございます。

以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いたします。

〇 〇〇

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、

平成15年10月2日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フロリルピコキサミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

今回御審議いただくフロリルピコキサミドは殺菌剤で、日本国内で農薬登録はございません。

今回、キュウリ、トマト等への新規登録申請及び大麦のインポートトレランス設定の要請がなされています。

ページをおめくりいただきまして、4ページを御覧ください。

審議の経緯のところになります。この農薬につきましては、2025年10月に諮問がなされまして、本日、農薬第四専門調査会において御審議いただくものとなります。

ページをおめくりいただきまして、6ページを御覧ください。

評価対象農薬の概要でございます。用途は殺菌剤、構造式は6番に記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただきまして、7ページをお願いいたします。

開発の経緯のところを御覧ください。本剤はピコリナミド系の殺菌剤で、シトクロム*b*タンパク質の*Qi*サイトに作用します。植物又は糸状菌の体内で脱アセチル体に代謝分解され、その分解物が特に高い活性を持つことが明らかになっております。米国、欧州、オーストラリア、カナダで農薬登録がなされてございまして、今回、日本においては新規の農薬登録申請とインポートトレランス設定の要請がなされているといった状況でございます。

それでは、8ページからが評価対象農薬の安全性に係る試験の概要になりますが、環境から進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、10時半までですよ。

○ ○○

はい。申し訳ありません。

○ ○○

では、先生が関与するところの家畜代謝試験からコメントをいただいていたと思いますので、そちらから始めていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

では、家畜代謝試験のところからお願いいたします。ページをおめくりいただきまして、19ページになります。

ヤギとニワトリの家畜代謝試験が提出されてございます。まずヤギでございませうけれども、19ページの29行目からでございまして、認められた代謝物に関する記載を20ページの12行目から記載してございます。このヤギの代謝試験は2つの標識体を用いた試験が行われてございまして、その結果を21ページと22ページの表20と表21に記載していたのですけれども、本文が表21のみの記載となっていたり、どの代謝物を記載するか、どの臓器を記載するかといった点が漏れているところがございましたので、○○よりコメントを頂戴してございました。

20ページにお戻りいただきまして、まず13行目のところ、皮下脂肪と本文に記載しているのですけれども、ほかの筋肉でも82%TRRの代謝物[1]が認められているところがあるのではないかとコメントを頂戴してございます。こちらは有効数値3桁で整理しておりまして、一番高い皮下脂肪の82.0%TRRのところを本文に記載させていただいておりまして【事務局より】に記載させていただいてございます。

それから、14行目の代謝物[16]の記載につきまして、こちらは幅で記載していたのですけれども、○○よりコメントを頂戴いたしまして、ほかの代謝物の記載と合わせ、最大値のみに記載するという修正を行っております。

それから、15行目のところは、事務局で確認いたしましたところ、代謝物[17]は腎周囲脂肪ではなく腎臓で最大値が認められていますので、修正をさせていただいています。

こちらの本文の修正のほかにもう一点、○○よりコメントを頂戴いたしました。【事務局より】ボックスの③に記載させていただいているところですが、肝臓では残渣20%TRRを超える数値が得られていることに言及する必要がありますかと頂戴してございます。

21ページと22ページの各標識体の代謝物の表に記載してございますが、それぞれ肝臓では抽出残渣に10%を超える放射能が認められてございます。報告書を確認したのですけれども、特徴づけがなされているケースも中にはあるのですけれども、本剤に関して言えば、この肝臓の抽出残渣で10%TRR以上を超えて認められたことに関して特段の記載はなく、分析値のみ記載されているといった状況でございましたので、特に注釈等での追記は行ってございません。御確認いただければと思います。

続きまして、ニワトリの試験でございませう。ニワトリの試験に関しましては22ページの11行目から記載してございまして、認められた代謝物は23ページの3行目から記載してございます。こちらでも代謝物が複数認められてございまして、○○からいただいたコメントを10行目下に記載してございます。全卵の残渣に43.7%TRRあるいは27.5%TRR、肝臓にも10%TRRを超える数値が回収されていることには言及の必要はないでしょうか

と頂戴してございます。

こちらの試験でも2つの標識体を用いた試験が行われておりまして、そこで認められた代謝物を24ページの表23にまとめてございます。〇〇よりコメントをいただいた点は、全卵、肝臓において抽出残渣で10%を超えているという点でございますが、報告書を確認いたしましたところ、報告書には残留放射能の濃度のみの記載がなされてございまして、特に追記できる情報がなかったことから注釈などはつけてございません。こちら、御確認いただければと思います。

続きまして、25ページをお願いいたします。

25ページの1行目から家畜代謝試験で認められた代謝物を記載して主要代謝経路について記載した部分でございまして、4行目、ヒドロキシル化といったところを〇〇から「水酸化」に修正いただいています。

続きまして、畜産物残留試験でございます。ウシとニワトリで行われておりまして、まずウシでございます。ウシにつきましては先生方から特段コメントを頂戴しておりません。

なお、事務局で新たに追記した部分がございます。家畜に対する予想飼料最大負荷量についての情報を脚注に追記させていただいております。脚注1でございます。内容としましては、ウシやニワトリにどれぐらいフロリルピコキサミドを含む飼料が与えられるかといった情報というところでございますけれども、農作物の残留濃度が低いために飼料からの負荷は想定されないといった注釈をつけてございます。

続きまして、ニワトリでございます。ニワトリも同様の注釈をつけてございますが、内容に関しまして、26ページの6行目につきまして〇〇よりコメントを頂戴してございます。家畜代謝試験のニワトリの試験結果と整合性が取れるのか確認の必要があります。最大投与量は家畜代謝試験よりも高い値となっておりますが、代謝物[1]と[7]が全ての臓器でNDとなっている点についてですといただいております。

家畜代謝試験と畜産物残留試験の代謝物の濃度の比較ができるよう表にまとめてございます。【事務局より】の下のほうにまとめてございまして、〇〇の御指摘のとおり、家畜代謝試験よりも畜産物残留試験のほうで投与濃度が高いのですが、肝臓、脂肪、筋肉におきまして代謝物[1]と[7]が全体的に家畜代謝試験のほうが濃度が高いといった結果が得られてございます。

この内容に関しまして、ドシエの畜産物残留試験の項目に考察がございました。そのドシエの考察は筋肉についてのみ触れられていたのですけれども、代謝試験における代謝物の同定はLC-MSで行われたものの、定量は放射能に基づいていることから、同一ピーク内に代謝物[7]以外の微量代謝物が含まれていた可能性があること、畜産物残留試験はより多くの動物数を使用して残留量を定量的に評価する試験設計で、分析の妥当性が担保されていることから、畜産物残留試験の結果が妥当であるという考察が記載されてございました。御検討をお願いいたします。

畜産物残留試験までは以上でございます。

○ ○○

説明ありがとうございました。

それでは、19ページにお戻りください。

家畜代謝試験です。こちらですけれども、○○からコメントを幾つかいただいております。

まず、20ページのボックス、18行目下を御覧ください。○○より、%TRRに注目すれば、表21から筋肉の[1]も82%ですということです。こちらについては3桁に合わせて表示をしたということですかね。

もう一つ、代謝物[16]です。表20において、NDのほか、検出された範囲を記載しているのですけれども、他と合わせて最大値の記載としたというところですか。

また、肝臓で残渣に10%TRRを超える数値が得られていることについて言及する必要があるでしょうかということですが、事務局のほうの対応として③ですね。ほとんど情報がないと。本剤では酸化燃焼により分析されたのみ報告書に記載されているということで、追加できるようなコメントがなかったということですが、○○、この辺について確認いただけますでしょうか。

○ ○○

①についてなのですが、筋肉は表21にしか数字がなかったのですが、表20のほうでは記載がないので、恐らく計測されていないのだと思っておりました。ですので、筋肉の分布については表21を参照する必要があるかなと思っていたのですが、今改めて御指摘いただきまして、表20では腎周囲脂肪は両方測られていますけれども、それは皮下脂肪に比べて数字が低いということで、事務局の御提案のとおりで結構です。

②と③については事務局の回答でよろしいかと思っております。

○ ○○

御確認ありがとうございました。

この点については、ほかの代謝の先生方、コメントはないでしょうか。

なければ次に進めさせていただきます。ありがとうございます。

続きまして、次は23ページを御覧ください。

10行目下ボックスになります。こちらですけれども、ニワトリの試験になりますが、全卵で43.7%TRR、もう一つの標識体では27.5%TRR、肝臓にも10%TRRを超える数値が回収されているということで、これに言及する必要はないでしょうかという○○のコメントです。

事務局の対応としては、下のほうに表を抜粋して記載しております。卵と肝臓ですけれども、それぞれ高いTRRパーセンテージが得られているのですけれども、現時点で追加できる情報がないということで、評価書案にはこのままということになっています。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

これはちょっと悩んでいるところでして、やはり43.7%代謝物同定ができていないという点は少し割合としては高いかなと思いますので、本文中に言及があってもいいかなとは思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

かなり高いパーセンテージで残っておりますけれども、ほかの代謝の先生方、御意見はありますでしょうか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

今の○○の疑問と提案ですけれども、私もこの値はラベル体間で程度は違いますけれども、再現性があるので、脚注に加えたほうが妥当かなと感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうからコメントはございますか。

○ ○○

残渣に異常に多く残っています。卵でそれが起きているというので、なぜかと思い抽出方法などをみさせていただいたのですけれども、ほかの組織と卵も同じような抽出方法をされていて、この辺はよく分かりませんでした。コメントされるのでいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

コメントを残すとすれば、どういったコメントがよろしいでしょうか。

○○、御意見をよろしくお願いします。

○ ○○

全卵の残渣に27.5%TRR~43.7%TRRが回収されたと言入れていただくというのでいかがでしょうか。

○ ○○

今回得られた結果をそのまま具体的に記載すると。肝臓は10%を超えていますけれども、肝臓についてはよろしいでしょうか。

○ ○○

その辺りはどこで線引きするかが正直難しいなと思ったところで、資料の中では10%を閾値にしているということで、これまでのところも10%については言及しなくていいのですかというコメントをさせていただきましたけれども、先ほどのコメントで、10%TRRを超えていますけれども、特段コメントしないということに私は同意しましたので、それからすると、ここでは肝臓には言及しないというスタンスになろうかなと考え

ております。

○ ○○

分かりました。

ほかの先生方、御同意いただければ、全卵のみのコメントでとめておきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、観察された数値ですね。両方の標識体で27.5%TRRから43.7%TRRが全卵に残渣として認められたということの追記をお願いいたします。

次に進行してよろしいでしょうか。

それでは、次に移りたいと思えます。

それでは、25ページを御覧ください。

(4)の家畜残留物試験があります。ウシについてはコメントをいただいております。また、事務局のほうから25ページ下に農作物の残留濃度は定量下限未満であり、飼料からの負荷は想定されないというようなコメントを追記していただいております。

それから、26ページなのですけれども、9行目下のボックスに○○からコメントをいただいております。こちらは家畜代謝試験のニワトリとこの畜産物残留試験のニワトリで整合性が合っていないということです。代謝物[1]と[7]、それぞれ家畜代謝では数値が出てきているのですけれども、畜産物残留試験のほうではNDであるということで、これに関してコメントは必要ないかということですが、事務局から、ドシエのほうに考察があって、残留試験はより多くの動物数を使用して残留量を定量的に評価する試験設計で、分析法の妥当性が担保されているから、多分真値としては畜産物残量試験のほうが正しいであろうということで、これはこのままでどうしようかということですが、○○、コメントをよろしくをお願いします。

○ ○○

ここも悩ましいというか、こう回答せざるを得ないのだろうなと思うのですけれども、そうすると今までのところは一体何だったのだろうと正直思ってしまいまして、前半の部分の記述と今回の記述で値に一致がなくてもこの可能性があるということでよろしいのでしょうか。

○ ○○

ほかの先生の御意見も聞いてみましょう。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

よく理解できなかったのですけれども、これ以上データは出ないですね。元の内容から日本語に直しているという段階なので、実際にここの値はNDになっているので、私としてはそのままでもいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○もコメントをよろしくお願いします。

○ ○○

これまでも残留試験と代謝試験で多少数字が違うものがある、試験のやり方というか、やったところとか測定方法が違うからなのだろうなと思っていました。ドシエにそういう考察がしてあるということは、申請者側のほうもその辺を考えて考察してきているのだと思うので、測定方法が変わると多少は数値的なものが違ってくるというので、そのコメントでいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、これは試験系も違って、また、申請者のほうもこれを気にしてこういった考察を付しているところから、受け入れてもよろしいということで対応してもよろしいでしょうか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、これで以上ですね。

それでは、事務局、動物体内動態試験の説明をよろしくお願いします。

○ ○○

それでは、動物体内動態試験をお願いいたします。27ページからでございます。

動物体内動態試験は3つあるのですけれども、まず1つ目をお願いいたします。ラットを用いた動物体内動態試験でございます。

吸収につきましては、28ページに血漿中の薬物動態学的パラメータ、赤血球中の薬物動態パラメータを記載してございます。記載のとおりでございます。

吸収率につきましては、その下、13行目からのところに記載してございまして、低用量と高用量で大体10%~20%前後というような値を記載してございます。

ここに関しまして、29ページになるのですけれども、「また、」としまして、○○から、消失 $T_{1/2}$ とAUCは雄より雌で小さかったとの追記をいただいております。

それから、分布に関しましては結果を表25に記載してございます。

○○からコメントを頂戴しまして、9行目のところ、「雌は雄よりも残留放射能濃度が低い傾向が認められた」と事務局案で記載していたのですが、「高かった」と反対の意味に修正いただいております。御確認をいただければと思います。

それから、32ページに参りますが、11行目に○○からコメントを頂戴してございまして、代謝のところ「未変化のフロリルピコキサミドは尿及び糞中のみ検出され、」と事務局案で書いていたのですが、この尿のところ、33ページの表26を御覧いただきます

と、尿の検出はNDか若しくは0.1未満と記載されてございますので、糞中のみという記載だけでよいとコメントを頂戴してございまして、そのように修正してございます。

それから、32ページの17行目からが主要代謝経路の記載でございました。こちらにつきまして、〇〇から家畜代謝試験に合わせた修正を頂戴してございます。ラットで認められた代謝物を事務局で確認し、修正を行ってございます。

排泄につきましては35ページの3行目から記載してございまして、〇〇から12行目のところに修正をいただいております。なお、排泄は主に糞中に排泄されたといった内容でございます。

失礼しました。最初に冒頭で御説明が漏れてしまいましたが、27ページのところでラットの動物体内動態試験につきまして相違点があるということで、ドシエに記載されてございました。物質収支が90%未満の群があったという点でございすけれども、〇〇、〇〇より、検討は十分、大きな影響は認められていないということで、採用でよいといただいております。

〇〇より排泄量の合計値について加えましたということで、35ページ、36ページの表29、30に合計の数値を入れていただきました。

短いですが、ラットの試験につきましては以上でございす。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、27ページのボックスから確認していきたくと思います。16行目下、【事務局より】ボックスですけれども、OECDガイドラインの相違点に関して、物質収支が90%未満の群があったということで、こちらに関しては〇〇、〇〇は採用でよいということです。また、〇〇からは分かりやすく35ページ、36ページの表29、30、37に排泄量の合計を加えて修正いただいております。

先生方、こちらについてはよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、引き続き中身を見ていきます。

29ページです。分布の部分ですけれども、こちらは雌雄差に関して記載されているのですけれども、雌は雄よりも残留放射能濃度が事務局案では低い傾向が認められた。こちらに関して〇〇から「高かった」と逆の修正をいただいております。

〇〇、コメントをよろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

私、間違っていますね。下の分布を見ると、雄のほうが高いですね。

〇 〇〇

そうですね。消化管は雌のほうが高いようには見えますけれども。

〇 〇〇

いえ、そうではないですか。消化管は仕方ないと思うのですけれども、ほかのところ、30ページを見ても、全体的に見ると、投与後6時間で比較すると、全部雄のほうが高いので、これは私のあれが間違っていたかもしれないのですけれども、逆ですね。雄のほうが高かったというのが正確だろうと思います。申請者の意図は分からないでもないのですけれども、明らかにこれだけ違うと、傾向が認められたというのではなくて、やはりはっきり高かったとすればいいかなと思ひまして、こういうコメントをいたしました。

以上です。

○ ○○

雌雄逆で、雄は雌よりも高かったという意味合いでよろしいでしょうか。

ほかの先生方、御同意いただけますでしょうか。

それでは、今の表現は「雌は」となっていますが、「雄は」ということで修正をよろしくお願ひいたします。

次に行きます。32ページです。代謝のほうですけれども、○○からコメントをいただいております。事務局案で、11行目ですけれども、未変化のフロリルピコキサミドは尿及び糞中と記載されておりますけれども、尿はあえて言及する必要はないのではないかとということで、糞中のみを検出されたという表現にされております。

こちら、○○、コメントをよろしくお願ひします。

○ ○○

表中を見ましても、尿はNDないし0.1未満ということで、定量値としては信頼性の足る数字が得られていないということで、御提案のとおりでよろしいかと思ひます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それから、主要代謝経路に関しての記載方法を○○から家畜代謝とそろえて修文いただいております。こちらについて、○○、コメントをよろしくお願ひします。

○ ○○

場所によって代謝経路の説明が違っていて、でも、色々な代謝物ができるのですけれども、動物種による違いというのはそんなに大きく認められないので、そろえておいたほうがいいかなということでそろえさせていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらの修文のほうで代謝物[19]が入っていたのですけれども、なかったということで事務局のほうから外していただいております。

ほかの先生方、御異論がなければこれで次に進めさせていただこうと思ひますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次です。35ページを御覧ください。

まず、こちらの12行目ですけれども、〇〇から修文をいただいております。「胆汁中への排泄割合に性別による差は認められなかった」と断言する表現になっております。

〇〇、コメントをよろしく申し上げます。

〇 〇〇

性差はあまり認められなかったというものです。 「ないものと考えられた」という表現がちょっと曖昧な感じなので、「認められなかった」と直させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしかったでしょうか。

特に御異論はないと思います。

また、先ほどもお話ししましたけれども、表29、表30の下のほうに合計値ですね。合計の数値を〇〇から修文で追加していただいております。こちら先生方は御異論ないということでしたので、こちらで進めさせていただきます。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

これを見て、アップするときにコメントするか迷ったのですが、この剤の特徴を言うと、見てお分かりのように吸収が悪いのです。その原因は、表29の糞を見ていただきたいのですが、これを見て分かるように、60%、70%、ほとんど糞中に出る。代謝産物、前のところを見ると、糞中でも未変化体のフロリルピコキサミドがあまり検出されていない。ほとんど代謝産物というか、それが結構糞中に出てきている。もう一つ、胆汁酸の排泄もそんなに多くない。

ということは、この剤は恐らく腸管内で加水分解を受けている可能性が非常に高く、それでラベル体のベンゼン環とピリジン環の吸収率が違うのです。これは何が原因かという、恐らく加水分解された後、ピリジン環のほうに代謝産物[8]のカルボン酸体ができますので、これが恐らく腸管内で分解されたときにできて、非常に吸収を低下しているのではないかと。フロリルピコキサミドも吸収された後速やかにエステル結合は加水分解されて、ほとんど体内にフロリルピコキサミドは残らないという今までと違った剤であるということかと思えます。したがって、この剤の毒性評価は、この評価書の前にも書いてありますけれども、フロリルピコキサミドではなくて代謝産物が毒性の本体であろうとこの結果から推察されるかと思えます。

コメントです。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。非常に勉強になるコメントでした。

ほかの先生方から何かここまでで追加はございますでしょうか。  
なければ、事務局、次をよろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続きお願いいたします。

36ページからが(2)の試験でございます。ラット、マウス、ウサギを用いて試験が実施されてございます。使用した匹数が1匹から2匹であり、こちらの試験につきまして参考資料とする案で事務局案を書いてございます。

ページが飛びまして40ページになるのですが、40ページの6行目下にこの試験の扱いについて先生方にお伺いしてございました。本試験は、ラット、マウス及びウサギを用いた動物体内動態試験の予備試験で、供試動物数が少なく、テストガイドラインに準じていないことから参考資料とする案でお伺いしてございまして、先生方より参考資料でよいとのコメントを頂戴してございます。

では、中身に入っております。36ページから37ページにかけて、それぞれの動物種の薬物動態学的パラメータを記載してございます。

吸収率につきましては38ページに記載してございまして、ラットで5%から30%前後、マウスで20%前後、ウサギで75%から77.1%と記載してございます。

認められた代謝物につきましては38ページの9行目から記載してございまして、各動物種の代謝物を記載してございますが、尿中の代謝物は代謝物[8]が最も多く認められた。そのほかにはラットで代謝物[1]、[3]が認められたといった情報を記載してございます。

続きまして、38ページの一番下から次のページにかけて尿中の代謝物について記載してございまして、ピリジン環の標識体のほうが代謝物[1]及び[8]、フェニル環標識体のほうが代謝物[1]、[3]、[16]であったと記載してございます。

続きまして、排泄につきましては39ページに記載してございまして、ラットとマウスでは主に糞中、ウサギでは主に尿中に排泄されたと記載し、その下に各結果を記載してございます。○○からこちらにも合計値について追記をいただいております。

続きまして、40ページの(3)が肝細胞を用いた*in vitro*比較代謝試験でございます。動物代謝の種間差を調べるため、ヒト、ラット、マウス、イヌ及びウサギの肝細胞に本剤を処理しまして、比較した結果を記載してございまして、41ページの表40に結果をまとめてございます。

こちら、○○より8行目から10行目にかけて修正をいただいております。イヌでの代謝物の推察につきましては削除し、10行目のところ、「フロリルピコキサミドの代謝経路に種差はないと考えられた」との修正をいただきました。

動物体内動態試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、36ページ、ラット、マウス及びウサギの試験です。こちらについて、まずは事務局のほうから40ページの6行目下ボックスで、ガイドラインに準じていない、それから、動物数が非常に少ないということで参考資料にしたいということですが、いずれの先生も御同意いただいているところです。

それでは、中身に行きたいと思います。

吸収です。ラットは低くて30%ぐらいですか。マウスでも23%、ウサギではかなり高いというような結果が得られております。

排泄は主に糞中、ラット、マウスでは糞中、ウサギでは尿中になっているということです。

こちらについても、40ページの表37の一番下に合計値を〇〇のほうから追記していただいております。

それでは、41ページを御覧ください。

こちらの8行目、9行目になりますけれども、イヌの代謝物に関してのコメント、コメントというか記載部分ですけれども、〇〇から修文をいただいております。以上の結果から、フロリルピコキサミドの代謝経路に種差はないという結論にまとめていただいております。

こちら、〇〇、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

代謝の経路を見れば代謝物[3]がどこから出てくるかというのが分かるので、あえてここは書く必要はないかというのが私のコメントで、問題なのは、これはプライマリーカルチャーを使ってやった実験で、そのデータですけれども、見ると、イヌのところ、代謝物[2]と[16]は明らかに他の動物と違っている。ただ、感度を上げると検出されるということで、申請者の気持ちは分からないでもないですけれども、明らかに代謝に種差があるというのがこれから分かると思うのですけれども、私としては、申請者の意を酌んで、代謝経路を加えて、経路は同じだったと。ただ、量は違うのですけれども、これが実際に*in vivo*ですね。体内でどうなっているかというのは分からないので、そこまで代謝が違うというのは言いづらくて、そこで、今言いましたように代謝される経路は違うというところに修正させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。代謝云々ではなくて代謝経路ということで大きくカバーした表現にいただいたと思います。

ほかの先生方、特に異論なければ、これで済ませたいというか、対応させていただきたいのですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、代謝部分はこれで終了ということで、また最初のほうに戻りますけれども、

事務局、御説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き8ページのところからお願いいたします。環境の試験でございます。

まず、10行目下のところに土壤中動態試験が記載されてございまして、好氣的土壤、分解物を用いた好氣的土壤、嫌氣的土壤の試験を続けて記載してございます。

9ページの(2)なのですけれども、分解物[1]の試験が行われたと評価書案に書いてしまったのですけれども、○○から分解物[2]の試験ではないかと御指摘いただきました。ありがとうございます。修正をさせていただきます。

それから、10ページからが土壤表面光分解試験、土壤吸脱着試験、吸着試験は分解物についても行われてございまして、その結果を記載してございます。こちらにつきまして、内容につきましては特段コメントを頂戴してございませぬ。なお、分解物はいずれの試験でも幾つかみられているといった状況でございます。

それから、11ページの12行目からが水中動態試験でございます。加水分解試験、水中光分解試験が行われておりまして、加水分解試験に関しましては分解物[1]の試験も行われています。

まず11ページの表9でございますけれども、推定半減期のところで○○よりコメントを頂戴しました。波線部で示した3桁のデータの由来が確認できませんでしたといただいております。こちらはドシエではなく報告書から記載した値でございます。事務局で再度確認しましたところ、pH 9の35℃の試験が数字の丸め方がほかの箇所となっておりますので、修正を追記させていただいております。

それから、12ページ、水中光分解試験でございまして、こちらも分解物が幾つか認められているのですけれども、○○よりコメントをいただいております。ドシエの記載では光照射区では分解物[1]は少なく、逆に[11]が多いようです。分解物[11]は構造が明示されていないので記載していないということでしょうかといただきました。

この評価書の表には同定された分解物を記載する案としておりましたので、確認しましたところ、分解物[1]につきましては少量ではあるものの認められていることから、記載を残したいと考えています。それから、分解物[11]は構造式不明ですが、化学式が明らかとありますので、確認の上、追記する案といたしました。なので、分解物[11]を表11に追記という修正を行ってございます。御検討いただければと思います。

13ページに土壤の残留試験の結果を記載してございます。

環境の試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、8ページ、土壤中動態試験からです。

次の9ページ、(2)好氣的土壤中の動態試験、分解物[1]という記載があったのです

けれども、〇〇のほうから確認いただきまして[2]ということで、これは御指摘のとおりだったということで修正させていただいております。ありがとうございました。

それから、次は11ページ目を御覧ください。

20行目下のボックスです。こちらの表9で示したところですがけれども、下線部で示した3桁のデータの由来が確認できなかったということで、ドシエのほうでは確認はできなかったのですが、この数字は報告書から拾ってきた数字であるということで示されております。

また、改めて事務局のほうで確認したところ、数値が若干修正になっていて、9ページの35℃は2.84時間と修正されております。

〇〇、こちらはよろしいでしょうか。コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。ありがとうございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

引き続きまして、12ページ目です。19行目下のボックスです。〇〇のほうからは、分解物[1]はそんなに多くないと。逆に[11]のほうが多いということで、構造式が明示されていないので記載しないのかというコメントをいただいております。

事務局のほうからですがけれども、基本的には同定された分解物を記載する案としていたので、[1]は残すと。また、[11]は構造式は不明なのだけれども、化学式が明らかになっているから追加したいということで、この御対応ですね。なので、分解物のところに[11]を追記されております。

〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

巻末の表に[11]があるので、入れていただいております。いいのではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、ここで次ですね。植物代謝試験のほう、説明をよろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き13ページからお願いいたします。

植物代謝試験でございます。3つ行われております。

まず小麦でございますけれども、13ページから15ページにかけて記載してございます。認められた代謝物につきましては13ページの23行目に記載してございますが、10%を超えるものとしては代謝物[1]、[4]、[6]が認められたといった結果でございました。

〇〇から、23行目から24行目にかけて未変化のフロリルピコキサミドの残留濃度は低くと事務局案で記載していたのですが、この記載は不要ということで削除いただいたので、その修正を行ってございます。

14ページの表13と14にそれぞれの標識体での結果をまとめて記載しているのですが、この1行目の項目名に関しまして〇〇よりコメントを頂戴しております。まず、15ページの4行目下の【事務局より】ボックスの【〇〇より】というところを御覧ください。

まず①でございますが、表13及び14の表中の代謝物[1]と記載してあるところは、別紙1の記号[1]と同じだと思えますが、この表記でよいでしょうか（[1]だけ、あるいは試料のところの記載を変更）とコメントを頂戴してございます。

【事務局より】を御覧いただければと思うのですが、代謝物や分解物は英字、数字などの様々な記号を割り当てられることから、評価書案を作成する際には、分かりやすさの観点から、[1]だけでなく代謝物[1]と統一して記載させていただいているところがございます。よろしければ、このような形で進めさせていただければと考えてございます。

②のコメントといたしまして、項目名で「試料」と記載してあったところがあるのですが、この表記は通常こうなっていますでしょうか。「残留放射能/代謝物」みたいな表記のほうがいいようにも思いますが（ドシエは画分となっている）といただいております。

こちらについて確認しましたところ、お送りした案では横方向の記載内容の説明として「試料」と記載してしまいましたが、ほかの評価書案では縦方向の記載の説明もございまして、先生にいただいたコメントを基に「画分及び代謝物」と記載を修正させていただくことでいかがかと考えております。御確認をお願いできればと思います。

なお、同様の修正は次の作物の表15以降についても行ってございます。

続きまして、トマトの試験でございます。15ページからでございます。認められた主要代謝物の記載は16ページの1行目からに記載してございまして、代謝物[1]が10%を超えて認められたというような状況でございます。こちらは未変化のフロリルピコキサミドも10%を超えて認められています。

続きまして、17ページがレタスの試験でございます。認められた代謝物は13行目に記載してございます。未変化のフロリルピコキサミドも10%を超えて認められ、そのほかに代謝物としては代謝物[1]が10%を超えていたというような結果でございます。

〇〇から代謝物[9]も認められているということで、15行目に追記をいただいております。

それから、表17と18につきまして〇〇よりコメントを頂戴いたしました。脚注のところのaという下線部を追記したところですが、御覧ください。こちらはもともと事務局案ではその他の試料のところに脚注を書いていなかったのですが、〇〇から、トマトの表では脚注がついていますが、このような記載でよいでしょうか。ドシエには注釈があ

りますといただいております。

こちらなのですが、同定された代謝物でないものを未同定物質とかその他という欄でまとめているのですが、通常、量が多く10%TRRを超えるような場合は未同定物質の詳細を可能な範囲で記載するようにしてございます。トマトのほうは10%を超えていたので、あと、報告書に記載がございましたので注釈を追記したという次第でございます。コメントをいただいたレタスに関しましては、特に追記できるような情報がなかったと考えまして、評価書案に追記してございませんでした。いただいたコメントに基づきまして、分析値がどのように算出されたかの情報がありましたので追記してみましたが、このような形でよろしいか御検討いただければと考えています。

続きまして、19ページ2行目からが(2)作物残留試験でございまして、親化合物のほか、代謝物[1]、[4]、[5]、[6]を分析対象として試験が実施された結果を記載してございます。国内での試験の最大残留値は茶で認められたものがほとんどでございまして、代謝物[5]はいずれも定量限界未満といったところでございました。

海外における試験の結果も記載してございます。大麦で実施されてございまして、こちらの結果も15行目から記載してございます。

植物に関しましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、植物、13ページにお戻りください。

こちらなのですが、まず小麦の試験です。31行目下のボックス、○○から残留放射能濃度の記載は不要かもしれませんということで、13ページの23、24行目の「残留放射能濃度は低く、」という一言を削除いただいております。

○○、コメントをよろしく申し上げます。

○ ○○

要するに10%TRR以下であるということ在意図して加えているのだったら、元に戻してもいいかなとは思いますが。ほかの記載でそういうのが書いていなかったのを削除しただけですので、事務局にお任せいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、こちらはどうでしょうか。

○ ○○

削除で大丈夫です。

○ ○○

それでは、○○の御指摘に沿って削除したいと思います。

引き続き、次です。15ページ目を御覧ください。

15ページの4行目下ボックスです。こちらに2つコメントをいただいております。〇〇からですけれども、表13、14、表中の代謝物の[1]と書いてあるのですけれども、こちらは別紙ですね。別紙は101ページ目になると思うのですけれども、こちらのほうには[1]とだけ、ずっと番号だけが書いてあるのですけれども、統一したほうがよいのではないかと御指摘です。

これに対して、事務局のほうからは、分かりやすさの観点から代謝物あるいは分解物と前置きをして数値を記載しているということです。

こちらに関して、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

動物のところをさっき見ていたら、そこにも代謝物と書いてあるのと書いていない、単純に物質だけが書かれているところもあったように思うのですけれども、細かいことですので、どちらでも構わないかと思えます。あったほうが分かりやすいのも事実でしょうから、お任せいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局案のままでということにさせていただこうと思えます。

もう一つ、②の部分ですけれども、「試料」という記載部分ですね。こちらは「残留放射能/代謝物」みたいな表現のほうがよいと思うと。ドシエのほうでは分画になっているということで、事務局のほうから「分画及び代謝物」という記載にして、以降、「試料」と記載していたところは全てこちらの表現に改めたいということですが、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

こちらも細かいことですので、お任せいたします。単純に試料よりはこちらのほうが分かりやすいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も今までのところはこちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、トマトのほうに移りたいと思えます。こちらは特にコメントはいただいておりませんでした。

17ページ目のレタスをお願いいたします。こちらですけれども、15行目の代謝物の中に〇〇から[9]を追記していただいております。ありがとうございます。

それから、コメントをいただいているのは18ページの17行目下のボックスになります。こちらですけれども、トマトの試験のほうだと、その他のところ、コメントをいただいて、例えば表15の未同定物質のbのところですが、多成分からなるということで、10%以上出ているのでこちらはコメントしていたということですが、表17、表18のその他ですね。17だとb、18だとaとしてコメントを入れたらいいのではないかという指摘に対して、測定方法を事務局のほうで記載していました。記載していなかった理由としては、10%以上のものが認められなかったから特にコメントはしていなかったということですが、こちらの対応に関して、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

単純に何でこちらだけないのだろうなと思っただけですので、10%TRR以上あるものをこうやって脚注をつけるというようなやり方で今までやっておられるのだったら、17、18は何もなくてもいいかなと思いますけれども、事務局のほうで追記していただいたものが間違っているわけではないと思いますので、お任せいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

同じです。特に問題はないかと思います。意見はありません。

〇 〇〇

それでは、残すかどうかは事務局のほうで判断して、バランスから考えると残しておいたほうがいいのかもかもしれませんけれども、今までの書きぶりを考えると、何でこれだけあるのだろうと疑問になってもいけないので、従来どおりの事務局の対応がよいかなと思いますが、事務局、それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

御審議ありがとうございます。

基本的には、未同定のものが多い場合ですとか、10%を超えている場合に注釈をつけるということで記載しておりますが、今回は記載について、既に先生方から御了解いただいておりますので、このままとさせていただければと思います。今後は基本的に量が多いものについて脚注にするということで御了解いただければと思います。

〇 〇〇

事務局、御説明ありがとうございました。

それでは、そういった対応にしたいと思います。

ここまでを通して先生方から何かコメントはございますでしょうか。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

申し訳ございません。1点先生方からいただいたコメントの御紹介が漏れてございませ

た。

18ページの12行目から植物代謝試験の主要代謝経路の記載を事務局案で記載しておりまして、13行目からのところと14行目からのところ、〇〇、〇〇よりそれぞれ修正の御提案を入れていただいております。そのようにいたしております。御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

18ページ目ですね。代謝物のところに〇〇と〇〇から修文をいただいております。先生方、こちらは何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局です。

今の14行目の③原体の記載なのですが、こちらは代謝経路に係る記載ですので、原体ではなくフロリルピコキサミドに修正させていただければと思いますが、御確認をお願いできればと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、〇〇、原体のところなのですが、物質名で記載ということで対応させていただきますが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

そのようにお願いいたします。

〇 〇〇

同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここの14行目の原体はフロリルピコキサミドと修正をお願いいたします。

ありがとうございます。ここまでのところで何か追加コメント、あるいは事務局のほうから追加はございますでしょうか。

なければ、次の説明をよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き41ページから一般毒性試験のところをお願いいたします。

まず急性毒性試験でございますが、1つ試験の結果が記載されてございまして、42ページに記載のとおり、LD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg体重以上という結果でございました。

42ページの7行目からが亜急性毒性試験でございまして、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時にみられる場合には、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたと事務局よりに記載してござい

まして、先生方より御同意をいただいております。

各試験に入っております。まず、8行目の(1)28日間亜急性毒性試験のラット①でございますが、以降、脚注の記載を整えるなどの修正を追記しております。例えば、43ページの17行目下の表45、注釈のところにセクションマークだけ記載しているところ、セクションマーク1というような修正をしたというような形で追記させていただいております。

この試験の内容についてお伺いしてございました。44ページの1行目下の【事務局より】を御覧ください。

まず①でございます。一番上の投与量の3,000 ppm投与群の雌雄で肝比重量増加及び小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められています。雌では、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案として、雄では同投与群でTG減少が認められていることから毒性所見とする案といたしました。ほかの検査項目のうち、1,000 ppm以上投与群の雌雄でALP減少が認められましたが、減少に毒性学的意義はないと考え、毒性所見とせず、3,000 ppm投与群の雌雄でTP減少が認められましたが、こちらは用量相関性に乏しいと考えまして、毒性所見としない案としてございます。

また、②としまして、腎比重量減少が3,000 ppm投与後の雌雄で認められて、300 ppm投与群の雌雄でBUNの減少、それから、3,000 ppm投与群の雄にクレアチニンに有意な変化が認められたということでございましたけれども、用量相関性がないこと、関連する病理組織学的所見がみられないことから毒性所見としない案でお伺いしてございます。

また、③としまして、腸間膜脂肪組織のごく僅かな萎縮が認められましたけれども、報告書において体重増加抑制及び摂餌量減少に起因するもので有害ではないとされてございまして、毒性所見としない案としてございます。

こちらの①、②、③についてお伺いしたところ、先生方より事務局案に同意しますとコメントを頂戴してございます。

続きまして、45ページの(2)からが28日間亜急性毒性試験のラット②の試験でございまして、結果につきましては45ページから46ページに記載してございます。

事務局から2点お伺いしてございました。46ページの12行目下を御覧ください。

5,000 ppm投与群の雄でヘモグロビン及びMCVに有意な減少、RBC及びHtに減少傾向が認められています。報告書においては生物学的及び/又は手順関連の変動の範囲内であるとして毒性所見とされていなかったのですけれども、対照群に対して、ヘモグロビンとヘマトクリットは5%以上の減少で、RBCも4%の減少が認められているということで、いずれも毒性所見とする案としてございます。

それから、②としまして、雄の3,000 ppm以上投与群で肝細胞肥大、4,000 ppm以上投与群で肝臓の絶対及び比重量増加が認められてございまして、3,000 ppm投与群では肝毒性を示唆する所見が認められなかったということで適応性変化とする案とし、4,000

ppmでは甲状腺ろ胞細胞肥大が認められていることから毒性所見とする案としまして、先生方にお伺いしてございました。①、②いずれも事務局案に同意しますといただいております。

続きまして、47ページの2行目から90日間の亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性の、こちらは記載が漏れていて恐縮ですが、併合の試験が行われてございます。

こちらに関しまして、結果は47ページから50ページにかけて記載されてございます。TKの結果が記載されているのですけれども、こちらに関しまして〇〇からコメントを頂戴してございます。48ページの8行目を御覧いただければと思いますが、“TMI (test material intake)”と書いてあるところに関しまして、後ろの略語表に入れる必要はないですかと頂戴いたしました。事務局で確認しまして、別紙2、ページでいいますと104ページにTMIの略語を追記しまして、被験物質摂取量として入れる修正を行っております。御確認をいただければと思います。

それから、50ページを御覧ください。

事務局からテストガイドラインとの相違点、それから、内容についてお伺いしてございました。

まず、22行目下の【事務局より】ボックスですが、テストガイドラインとの相違点は甲状腺ホルモンやLDL、HDL並びに甲状腺などの臓器重量の未測定、あと、発情周期の決定が未実施という点が相違点として挙げられているのですけれども、先生方より評価可能といただいております。

それから、51ページの下の方の【事務局より】ボックスを御覧ください。

まず①として、3,000 ppm投与群の雄でRBC、ヘモグロビン及びヘマトクリットに有意な減少が認められていますが、報告書では試験機関における背景値を下回っているが僅かであること、関連する病理組織学的変化は認められないことから毒性所見ではないとされています。本評価書案では、対照群と比べて5%以上の減少であること、それから、赤血球関連のパラメータに共通して認められた変化であること、背景値を下回っていたことから毒性所見とする案としてしています。また、尿中ビリルビン増加につきましても、報告書では検体投与の影響であるものの、関連する病理組織学的所見がない、胆汁うっ滞、溶血がないということから毒性所見とされていませんが、RBCなどに減少が認められていると考え、本評価書案では毒性所見とする案としてしています。

雄の回復期間についてもお伺いしてございました。②でございます。体重は対照群に対し6%の減少、体重増加量は11.5%の減少で、摂餌量は回復期間の最初の1週に有意な増加、RBC、ヘモグロビン及びヘマトクリットは対照群と有意差なしの結果を踏まえ、回復性について本文に案を記載してございます。その案につきましては50ページの2行目から3行目に記載してございました。

こちらにつきまして、事務局案に関しまして先生方より修正の御提案を2パターンいただいておりますので、どのようにしたらよろしいか御検討をお願いできればと考えていま

す。

続きまして、52ページからが90日間亜急性毒性試験のマウスでございまして、結果は54ページまで記載されてございます。体重と摂餌量のみに影響がみられた結果で、【事務局より】でお送りしていたのが、17行目下にボックスを設けてございまして、こちらは報告書では程度が小さいので毒性所見とされていませんでしたが、後ほど出てくる18か月間発がん性試験のほうで1,500 ppm投与群の雄で体重減少が認められていることから毒性所見とする案としまして、先生方より毒性所見とする案に御同意をいただいています。

55ページの2行目下を御覧ください。これらの試験の予備試験が行われてございまして、ラット及びマウスを用いて混餌の嗜好性を調査した試験でございまして、その結果につきましては、体重及び摂餌量が毎日測定され、ラットの全ての投与群において嗜好性の低下による影響がみられた可能性がある。マウスにおきましても、体重増加抑制が認められ、摂餌量が対照群と同等であったものの、全ての投与群においても餌をかき回すようなしぐさがみられ、被験物質が食べにくいことを示している可能性があるとして記載されてございました。

こちらは血液学的検査などの検査が実施されておらず、評価書に記載しない案としまして、〇〇、〇〇、〇〇より御同意をいただいています。

〇〇からは、「摂餌量減少は混餌飼料の嗜好性低下による可能性」は有益な情報とまいりますので、参考として記載してよいと思われました。マウスの発がんでは、これによって消瘦し死亡がみられ、途中で試験を終了しています。しかし、イヌのカプセル投与でも摂餌量減少がみられていますので、別の要因もあるかと思えますと頂戴してございます。

続きまして、55ページの4行目からがイヌの90日間の亜急性毒性試験でございまして、内容につきまして事務局から3点お伺いしてございました。56ページの4行目下を御覧ください。

報告書において軟便及び水様便は毒性所見ではないとされてございますが、水様便につきましては発現頻度が明らかに増加していることから毒性所見とするという案で作成していました。所見の発現時期には投与1週から認められない動物もおりまして、投与期間全般にわたって認められる傾向があることから、ARfDのエンドポイントとしない案で作成してございます。この点に関しまして、先生方より御同意をいただいています。

それから、②でございまして、57ページになりますが、報告書において摂餌量減少及び体重減少、増加抑制は一時的であること、試験後半で正常に戻った又は回復がみられたことから毒性所見とされていませんでしたが、体重が減少に至っていることから、体重増加量に有意差の認められる400 mg/kg体重/日投与群における毒性所見としてございます。こちらは投与1週から体重減少が認められていますけれども、摂餌量減少も認められていることから、ARfDのエンドポイントとしない案にしまして、先生方より御同意をいただいています。〇〇からは、カプセル投与ですので、げっ歯類の摂餌・体重減少とは

違う機序ですかねとコメントを頂戴してございます。

③ですが、400 mg/kg体重/日投与群の雌雄でALP増加、150 mg/kg体重/日投与群以上の雄及び400 mg/kg体重/日投与群の雌でAlb及びA/G比減少が検体投与の影響とされていますが、関連する病理組織学的所見がないことの原因から報告書では毒性所見ではないとされており、本評価書案においても毒性所見としない案にしてございます。〇〇、〇〇、〇〇より御同意をいただいております。〇〇からは、ALP増加は消化管の軟便、水様便と関連している（消化管由来）かもしれません。当日御専門の先生の御意見を伺いたいと思いますといただいております。

続きまして、21日間の亜急性毒性試験のイヌの試験を（6）として記載してございます。こちらは対照群を設けておらず、供試動物数が少ないということで参考資料という案で作成してございます。

58ページに認められた所見を記載してございまして、〇〇から、雌雄の体重減少について、250 mg/kgの体重は雌雄とも初期には減少が認められたものの、試験終了時には試験前値と同等のようなので毒性所見としなくていいと思いますと頂戴してございます。ですので、表61の体重減少のところを毒性所見としないというコメントかと存じます。

このところに関しまして、58ページの2行目のところ、「試験前値と比較して」と本文に追記する案を〇〇からいただいております。

御参考としまして【事務局より】内に体重の変化を記載してございますので、御参考いただければと思います。

続きまして、59ページになりますけれども、【事務局より】を作成してございまして、この試験は21日間と記載しているのですけれども、実はこの21日間の前に、3日間投与するPhase Aの試験が行われてございまして、観察項目が限られていたので、評価書案には21日間投与したPhase Bのみ記載する案としまして先生方に御同意をいただいております。

このイヌの試験に関しましても混餌の嗜好性を調査した試験が事前に行われてございまして、59ページの1行目下の【事務局より】に記載してございます。摂食量が少なく、混餌投与では十分に検体を摂取させることが困難であるとの結果から判断されたということで、以降の試験ではカプセル投与が選択されたということでございました。投与期間が短く、平均検体摂取量の記載がなかったことから、評価書に記載しない案としまして先生方より御同意をいただいております。

〇〇からは、これも貴重な情報（混餌では無理）だと思いました。また、カプセル投与でも混餌減少が出ることもありますので、イヌの混餌投与の情報が欲しいところです。参考で残してもよいと思いますと頂戴してございます。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、順を追って確認していきたいと思います。

まずは41ページ目です。急性毒性試験から始まります。

42ページのボックスですが、6行目下、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時に認められる場合には、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしなかったということで、全ての先生から御同意をいただいております。

次のページをお願いします。

43ページ、表45を御覧ください。17行目下ですけれども、Retの増加のところに§マークの片文字に1が追加されていますけれども、これは事務局の記載整備です。こういったものが数か所ありますけれども、特にコメントはなかったと思います。

それから、44ページです。こちらには28日間の亜急性毒性試験（ラット）①の試験について事務局からボックスで質問がございました。1行目下、3,000 ppmの雌雄で肝比重量の増加、小葉中心性の肥大が認められているのだけれども、雌ではパラメータの変化あるいは病理組織の変化がないので適応性変化、雄ではパラメータの変化があるということから毒性所見としたということです。ほかの血液検査の項目のうち、1,000 ppm以上減少が認められたようなもの、あるいはTP減少など、これは用量相関に乏しいということで、毒性所見としない。

それから、②腎臓の比重量ですね。こちらはBUN減少、クレアチニンに有意な変化がないので、用量相関性がないことから毒性としなかったということ。

それから、その下、③です。消化管の腸間膜脂肪組織のごく僅かな萎縮が認められますけれども、これは毒性所見としない案としたいということで、いずれの先生も事務局案に同意ということです。

先生方、特にコメントはありますか。なければ次に進めさせていただきます。

それでは、45ページです。28日間亜急性毒性試験（ラット）の②です。

こちら事務局からの問合せがあります。46ページ12行目下になります。5,000 ppm投与群の雄で血液パラメータに減少傾向が認められております。こちらはある一定数、ヘモグロビン及びヘマトクリットは5%以上、それから、RBCも4%の減少が認められているので、いずれも毒性所見とする案といたしましたということです。

また、②として、3,000 ppm以上の投与群で肝肥大が認められているということです。それから、4,000 ppm以上で絶対重量、比重量の増加が認められているということです。3,000 ppmは血液生化学的パラメータあるいは病理組織に変化がないので適応性変化、4,000 ppmでは甲状腺ろ胞肥大が認められていますので毒性変化とするという扱いについて、いずれの先生方も事務局案に同意ということです。

先生方、よろしかったでしょうか。

それでは、次に進みます。47ページです。

2行目からですけれども、こちらは90日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性の併合

試験です。併合試験という言葉が後ほど事務局のほうで追加になると思います。

こちらに関してですけれども、48ページ目の8行目を御覧ください。TMIという表記があります。こちらは“test material intake”の略ですけれども、〇〇からは別紙に追記しなくていいかということで、事務局のほうで104ページの別紙にTMI、被験物質摂取量ということで後ろの略語表に追加していただいたということです。全てのTKデータの部分にはこれが対応されているということですけれども、〇〇、コメントをいただけますか。

〇 〇〇

この表だけだったらこの脚注でいいと思ったのですけれども、今、〇〇がおっしゃったように、これ以降も何回も出てきますので、略語表のほうにあったほうがよいかということでコメントさせていただきました。これでよいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ほかの先生方も特にコメントはないと思います。ありがとうございます。御同意いただいたと思います。

それから、次は事務局ボックスです。50ページの22行目の下からです。OECDガイドラインとの相違点について記載されていますけれども、先生方、いずれの先生方も受入れ、評価可能であるという御返信をいただいております。

また、その下の事務局ボックスです。51ページ目の①、下のボックスになります。こちら先ほどの28日と同様に赤血球系のパラメータの減少があるということで、毒性所見とする案にしましたということです。また、雄の回復後についての記載案に関して、血液及び体重増加抑制の案について御確認くださいということで、〇〇、〇〇、私から修文があったということです。

まず、血液毒性に関してはいずれの先生方も御異論ないということで、こちらでよいと思いますけれども、回復性の表現ですね。50ページ目を御覧ください。2行目、3行目になりますけれども、事務局のほうで御対応いただいております。28日間の回復期間後にはほぼ認められず、体重増加抑制が完全に回復しなかったという皆さんのコメントを反映した文章になっていますけれども、先生方、こちらでよろしかったでしょうか。

〇〇、大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

どちらになったのですか。

〇 〇〇

これは今まだ直っていません。

〇 〇〇

直っていないのか。すみません。説明が悪かったですね。

4行目下のボックスにそれぞれの先生方のコメントですけれども、上のほう、〇〇及び

〇〇のコメントで、28日間の回復期間後にはほぼ認められず、体重増加抑制は完全に回復しなかったというのが一つの案。

〇〇のほうが下になります。28日間の回復期間後にはほぼ認められなかったが、体重増加抑制は完全には回復しなかったということです。

〇〇の文章のほうが分かりやすいと思うので、〇〇の文章の採用でよろしいでしょうか。

〇〇、よろしいでしょうか。

それでは、〇〇の修正案で対応をお願いいたします。

それでは、次に進めたいと思います。52ページを御覧ください。

(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) になります。

こちらですけれども、事務局ボックスです。54ページの17行目下を御覧ください。

1,500 ppmの体重増加抑制及び摂餌量減少が認められているということですが、今回はかなり重度の体重増加抑制が出ている。摂餌量も下がっている。削瘦も出ているということで、毒性所見とする案としましたということに関して、先生方皆さん事務局案に御同意いただいております。

次なのですけれども、55ページ2行目下のボックスです。嗜好性調査の予備試験に当たるのですけれども、ラットとマウスの嗜好性検査です。こちらについて評価書案には記載しない案としていますが、どうでしょうかということです。私はこれは重要な情報かなと思って、参考情報として記載したほうがいいのではないかなと思いましたが、ほかの試験を見て情報が普通に得られるのであれば要らないのかもしれないと今揺れ動いていますけれども、〇〇、この辺はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

実は私も混餌投与の摂餌忌避の情報は以前は入れたほうがいいのではないかなと思っていた側でした。ただ、以前同じようなことがあって、入れないという判断をした記憶があったので、今回も入れないとしたのですけれども、ただ、やはり参考資料として載せて問題ないのであれば、先ほどARfDのエンドポイントとしないという話もありますし、〇〇が残されるという感じであれば、私は賛成します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

嗜好性が低下しているという部分は一つの毒性プロファイリングとして価値があるので、残しておいたほうがいいのかと今は考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

記載の必要はないですとコメントしましたがけれども、記載してはいかんという意味ではないので、参考資料として記載する分にはよいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、事務局、これは参考資料として残してもよいでしょうか。もしほかの剤に悪影響を与えるようだと考えなくてはいけないのですけれども、この剤は割とここがクリティカルな情報になるかなと思っているのですが、大丈夫でしょうか。

それでは、御対応をよろしくお願いします。

それでは、次に進みます。56ページ目を御覧ください。

【事務局より】ボックスです。4行目下ですけれども、報告書において軟便、水様便云々が記載されております。こちらは毒性所見とする案としましたけれども、ARfDのエンドポイントとはしないということです。①に関してはいずれの先生方も御同意いただいております。

②150 mg/kg体重/日以上雄及び400 mg/kgの雌で認められた摂餌量減少及び体重減少は一時的であるということで、毒性所見とはしなかった。ただ、体重が減少に至っていることから、400 mg/kg体重/日のほうは体重増加に有意差が認められているから毒性所見としましたということで、これもいずれの先生からも御同意いただいております。

③なのですけれども、報告書についてALP増加、Alb、A/G比減少が記載されていますが、毒性影響とはしない案としましたということで、○○、○○、○○は事務局案に同意ということでしたけれども、私だけコメントさせていただいたのですが、消化管で下痢をしていて、これが腸上皮由来のALPの増加につながっているのではないかと思ったのですが、下痢は大体起こるとしたら大腸のほうですよね。ALPの由来、多分小腸のほうに寄与率が高いので、よく考えるとALPはあまり意味がないかなと思いましたが、先生方の御意見に同意して、事務局案に同意して、ALPは特に毒性所見としないことにしたいと思いますけれども、先生方、大丈夫ですよ。

では、そうしたいと思います。ありがとうございます。

それから、次は57ページの2行目からですけれども、(6) 21日間亜急性毒性試験のイヌです。こちらについて、文章の修文とともにコメントをいただいております。

コメントですけれども、58ページの15行目下、○○からですが、雌雄の体重減少について250 mg/kgの体重は雌雄とも初期には減少が認められたものの、試験終了時は試験前値と同等の値まで回復しているということで、毒性としなくてよいということで御意見

をいただいて、修文をいただいております。

修文案ですけれども、上の2行目ですね。主な毒性として、試験前値と比較して**250 mg/kg**体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量減少が認められて、**500/400 mg/kg**体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたということですが、〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

僕がコメントしたのは本文ではなくて、表61の体重減少が**250 mg/kg**体重/日のほうに書いてあるのですけれども、コメントしたように、まずこの試験はコントロールがないのです。なので、修文案としては「試験前値と比較して」というのを入れさせてもらいました。本文には**500 mg/kg**体重/日の雌雄で体重増加抑制がと書いてあるのに、表には**250 mg/kg**体重/日に体重減少と書いてあるのですよ。表の体重減少というか体重増加抑制と書くのかは本文に合わせたほうがいい気がするのですけれども、**250 mg/kg**体重/日から削除して、**500/400 mg/kg**体重のほうに雌雄とも記載するのがいいのではないかとというのが僕のコメントです。

〇 〇〇

ありがとうございました。すみません。誤解しておりました。

表61に関して、**250 mg/kg**のところ体重減少が記載されている。これは**500/400 mg/kg**体重/日のところに修正ということですね。

先生方、ほかにこの試験でコメントはありますか。大丈夫ですか。ここまでは大丈夫ですよ。

では、事務局、表の修正をよろしくお願いします。また、本文のほうもコントロールがないので、試験前値の追記はこのままでよろしくお願いします。

次の事務局ボックスですけれども、**59**ページ目の一番上です。この試験は**Phase A**と**Phase B**、3日間の投与と21日間に分かれていますけれども、21日間のみの記載ということで、いずれの先生も事務局案に同意ということで、〇〇もよろしいですよ。ありがとうございます。

それから、次の事務局ボックスですけれども、イヌのほうの嗜好性試験です。こちらほとんど摂餌量が少なく、混餌投与では無理だったということで事務局からコメントをいただいております。これは載せるべきか載せないべきかなのですけれども、カプセルでしかできなかつたりという条件がここにはあるのと、カプセルでもやはり体重増加抑制とか摂餌量減少が出るのだという貴重な情報があるので、これも参考情報として残してはいかがかと思うのですけれども、先生方、ラット、マウスと同じように対応してよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、これも参考資料として残すようお願いいたします。

ここまでが終わりましたね。

それでは、慢性毒性をよろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。60ページからになります。

まず2年間の併合試験でございます。結果につきましては63ページまで記載されてございまして、体重増加抑制、摂餌量減少が影響として雌にのみ認められたといった結果でございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、第1週と投与前に詳細な状態の観察が行われていないといったところでございしますが、先生方より受入れ可能、評価可能というコメントを頂戴してございます。

内容につきまして、64ページの【事務局より】ボックスの2つ目に2点お伺いしてございました。

まず1点目が肝重量の変化についてでございます。有意差がある点につきましては検体投与の影響とし、肝毒性を示唆するほかのパラメータが認められなかったことから適応性変化とする案としてございます。

それから、②としまして、基底細胞腫の発生頻度が傾向検定で有意な増加傾向を示し、ただ、Fischerの正確確率検定では有意差は認められなかったということでございました。報告書では、この結果とともに解剖学的にランダムな部位で発生したこと、皮膚の過形成や異形性等の前がん病変が認められなかったことから、検体投与の影響ではないとされておりました。本文中にその旨を記載する案としてございます。こちらについて御検討をお願いしてございました。

まず、1点目の肝重量の変化につきましては、適応性変化とすることでよいということで御同意をいただいております。

それから、②の皮膚の基底細胞腫の発生頻度の増加につきましては、○○、○○、○○より事務局案に御同意をいただいております。○○からは、データだけ見ると怪しげにみえますが、前がん病変がないので事務局判断に同意しますと頂戴してございます。

続きまして、65ページの2行目からが18か月間のマウスの発がん性試験でございます。結果は71ページまで記載してございます。認められた影響は生存率低下、消瘦、体重増加抑制、摂餌量減少が雌で認められたというような結果でございます。特にこの試験に関しましては先生方よりコメントは頂戴してございません。

慢性毒性、発がん性試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験ですね。60ページ目から始まります。

こちらは事務局ボックスがでございます。63ページの30行目下です。

まずはOECDガイドラインとの相違についてですが、こちらはいずれの先生も評価可能という判断をいただいております。

〇〇もよろしかったですよ。

次はその下のボックスになります。64ページ目の下ボックス、①ですけれども、肝臓重量の変化については適応性変化、それから、②皮膚の“basal cell tumor”、基底膜細胞腫ですけれども、トレンドテストで増加傾向、Fischerの正確確率検定では有意差なし、また、前がん病変もなしということで、これは検体の影響ではないという判断にしたいということで、いずれの先生もこれはオーケー、同意するということですね。

それから、次にマウスの試験です。65ページ、(2)18か月間発がん性試験(マウス)ですけれども、結果の記載が71ページ目からございます。若干の表の記載整備が事務局のほうでなされていますけれども、先生方から特段コメントはいただいております。

慢性毒性試験のところですが、先生方から何か追加のコメントあるいは質問はありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次は生殖発生毒性試験をよろしく願います。

〇 〇〇

それでは、生殖発生毒性試験をお願いいたします。71ページからお願いいたします。

まず、2世代繁殖試験のラットでございます。こちらにつきましては、結果が72ページから77ページまで記載されてございまして、内容につきまして先生方よりコメントを頂戴いたしました。

まず、72ページの表72を御覧ください。雄と雌で一番上の投与群で投与濃度が異なっているという状況になってございます。

この点につきましてコメントを頂戴いたしました。76ページの18行目下の【事務局より】を御覧ください。

まず〇〇からですが、雄と雌で異なる用量をばく露している試験設計なので評価できません。この資料を残す場合は参考資料と考えます。薬物動態の多数のデータにつきまして、専門の委員の先生に御意見をいただきたいこと、また、これらのデータを残すならば、薬物動態試験の項へ移動、そうでない場合にはこの項から削除してはいかがでしょうかといただいております。

〇〇からも①、②、⑤で同様の御意見を頂戴してございまして、雌雄で異なる投与量を設定した理由が分かりません。交配期間と哺育期間は投与量を雌雄で変えることはできないので、この設定は適切でないと思っておりますといただいております。

また、TKにつきましては毒性所見ではないため、結果を簡単に記載するのみで、数値の表記はこの項には必要ないと思っております。あるいは表は薬物動態試験の項に移動してはどうでしょうかといただいております。

追加で⑤ですが、雌雄の投与量が異なる場合には、評価がこれでよいのか分かりません。

哺育期間中は雄の哺育時も母動物の餌を摂取しているため、雄の投与量はどちらでしょうかと頂戴してございます。

この点に関しまして、事務局で確認をしております。77ページの【事務局より】ボックスの一番下の【事務局より】と記載されているところを御覧ください。

過去に雌雄で異なる用量で実施された繁殖試験が審議されたことがございましたので、その議事録と評価書を机上配布資料1にまとめてございます。議事録がかなり大部なものもございますので、概要について御説明いたします。まず(A)としてインピルフルキサムの事例を御紹介いたしますと、最高用量が雌雄で異なるということで、用量設定根拠及び交配方法について追記すべきとの意見が出されて、その脚注を追記して、最高用量の欄を雌雄まとめて記載するというようなことが行われてございます。

机上配布資料1ですと評価書を御覧いただいたほうが早いと思っておりますので、一番下のページ数が3ページとなることを御覧ください。

このところで、3ページから5ページが該当の試験になりますけれども、注釈6として予備試験の結果が記載されて、用量について追記がされているといった状況でございます。

同様にイソシクロセラム、この調査会でちょうど昨年の今頃御審議いただいたものですが、こちらは1世代繁殖試験でございますが、親動物の雌雄で異なる投与量で実施された試験であるということで御議論がなされたものがございます。

こちらの評価書案はどのような形になっているかと申しますと、机上配布資料の13ページを御覧いただければと思うのですが、こちらにも脚注がついていまして、こちらは2世代繁殖試験が既に別でございましたこともありまして、1世代繁殖試験は雌雄で投与量が異なるので参考資料とされたという経緯がございます。

こちらを参考に、事務局で検体濃度についての脚注は必要だろうかということで確認をしまして、脚注案を作成してございます。

まず、検体投与した濃度について確認をいたしました。78ページの【事務局より】ボックスの中ほどを御覧ください。括弧で本試験の検体濃度についてということで記載してございまして、ドシエと報告書から抜粋してございます。交配期間は過剰摂取の可能性を避けるために、同居中の動物にはより低濃度の雄の飼料を与えた。妊娠期間の雌には通常の雌の飼料を与えた。授乳期の雌には授乳後期の摂餌量の大幅かつ急激な増加を考慮して混餌濃度を調整して、哺育7～14日は通常の雌飼料の2分の1、哺育14～21日は3分の1の濃度の飼料を与えたという記載がございました。

こちらを基に脚注案を作成してございます。まず、最高投与量が設定された理由として、ほかの試験を基に雄で3,000 ppm、雌で4,000 ppmに設定された旨を記載しまして、最高用量群の雌雄の交配時には雄の濃度で給餌されたと記載してございます。また、雌の哺育期間中の濃度の記載が漏れていたため、さらに追記をしたいと考えてございますが、こちらにつきまして追記することでいかがかどうか御確認をお願いいたします。参考資料と

すべきとの御意見を頂戴してございますが、2世代繁殖試験はこれしかないことも踏まえまして、どのようにしたらよろしいか御確認をいただければと思います。

最高用量で影響がみられているので、児動物の雄の投与量はどうなるのかといった御意見を頂戴したこともございまして、こちらに関しましては、77ページの一番上の毒性所見の表、投与群と書いてあるところ、最高用量のところは3,000/4,000 ppmと記載をさせていただくことでいかがかと考えております。御確認、御検討をお願いできればと思います。

また、ほかに事務局からお伺いしていた点は、2行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

まず①として、3,000/4,000 ppm投与群のF<sub>1</sub>児動物の雌において膈開口の有意な遅延が認められています。報告書においては、F<sub>2</sub>動物に同様の遅延が認められなかったこと、F<sub>2</sub>児動物では初回発情までの期間に差はなく、抗エストロゲン作用又はエストロゲン作用は認められなかったとして、検体投与の影響とされていませんでしたが、有意差がついているということを踏まえまして、事務局案では毒性所見とする案にいたしました。また、毒性所見と判断される場合には、ARfDのエンドポイントとするかどうかについても御検討くださいとしてございました。

こちらに関しまして、別のページで恐縮ですけれども、〇〇からは、76ページの④のところで、こちらを毒性所見とするならば、繁殖能に関しても影響は認められなかったとするためには根拠の記述が必要という御指摘も頂戴してございます。

こちらに関しましてほかの先生方からいただいた御意見を御紹介しますが、〇〇からの御指摘は先ほど御紹介しまして、ほかの先生方からは特段この点についてコメントは頂戴していないというような状況でございます。

続きまして、【事務局より】の②でございしますが、雌の無毒性量の設定に使用する平均検体摂取量につきましては、ライフステージごとの摂取量のうち、最小となる妊娠期の値を用いてございます。

こちらは〇〇より、一般毒性に対する無毒性量は事務局案でよいと思いますが、繁殖能については雌雄で投与量が異なるので判断が難しいですといただいています。雌雄で投与量が異なるのは児動物の一番上の用量かと思いますが、無毒性量自体は1,000 ppmで雌雄でそろっていますので、もし無毒性量が最高用量でなければクリアできるのではとは考えてございますが、御確認をいただければと思います。

そのほかに、〇〇よりコメントを頂戴してございます。90日間の反復投与とのことですが、投与期間、児動物及び親動物の評価が行われた週齢、膈開口以外の解析はいつ行われたのかを明確にする必要があります。雌雄で同じ投与量で実施する必要があります。肝臓の適応性変化については受入れ可能です。体内動態のデータはばく露の有無に重要ですが、参考データでよいと思いますとまとめて頂戴してございます。

続けて御説明してしまってよろしいでしょうか。それともこちらで一旦切りますでしよ

うか。

○ ○○

ここは一回整理しましょうか。ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験、71ページからですけれども、まずこの試験は雌雄の最高用量だけで用量が違うということです。雄は3,000 ppm、雌では4,000 ppmです。こちらについては過去でも投与量が異なる試験は評価されていて、注釈をつけることでカバーされていました。

ということで、まずはこの試験を評価できないとするのではなくて、注釈をつけて評価するデータとしたいと思いますが、先生方、大丈夫でしょうか。

○○、この対応でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

私はコメントで評価できないと書いてしまいましたが、そのような説明をつけていただければ、また話が違うということです。今、○○がおっしゃいましたように、脚注をつけるといった補足をしていただければありがたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

私は、事務局の提示していただいた脚注案なのですけれども。

○ ○○

78ページの下ボックスですね。

○ ○○

この記載が、机上配布資料1の4ページの脚注ですと、影響の程度が雌雄で顕著に違うことから、十分な児動物数が得られると考えられる用量とはっきりと理由を書いているのですけれども、今回の脚注案は実験方法の記載だけなので、問題点の解決にはなっていない。だから、脚注案を修正していただきたい。結局のところ、交配期間以降の繁殖期は低用量を投与しているようなので、そのことが分かるように書いたほうがいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、また○○からもコメントをいただければ、お願いします。

○ ○○

○○です。

基本的には雄と雌は同じ投与量でやるべきだと思うのですが、そうではないという事で、今、〇〇もおっしゃられたのですが、なぜ違う用量でやっているのかということをお脚注で理由というか根拠を示してほしいなと思います。それで受け入れせざるを得ないのでしょうけれども、判断できるかなと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

ということで、78ページのボックスの一番下に記載されている脚注案ですけれども、こちらについて、哺乳期間の濃度も加え、さらにどうして雄では低くせざるを得なかったかということが分かるような脚注にしてもらって、事務局のほうで苦勞していただくのですけれども、それを先生方に再度見ていただくという形でよろしいでしょうか。

事務局のほうから何か追加はありますでしょうか。

○ 〇〇

理由なのですけれども、78ページの脚注案にあるとおり、他の試験で雌のほうでより高い用量で毒性影響が出ているというような情報があつて、それに基づいて上げたのかと思うのですけれども、具体的に机上配布資料にあるような端的な理由としては記載されていないので、理由については先生方にエキスパートジャッジというか、ほかの試験も見ていただいて御考察いただければと思いますところ、事務局のほうでは今分かる範囲で案文を修正などして先生方にお送りさせていただきますので、先生方のほうで適宜御修正をお願いできればと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○ 〇〇

先生方、よろしいでしょうか。

お手数をかけますが、よろしくお願ひします。

それでは、これを評価する試験として位置づけて、次のディスカッションを始めたいと思います。

77ページのボックスです。2行目下からになりますけれども、まずは、膣開口の有意な延長については、レポートのほうでは毒性所見とはしないみたいな考察になっていたと思うのですけれども、毒性所見とする案にしたという事務局の判断です。こちらについては、〇〇のほうから膣開口以外の解析が行われていない云々ですね。これに対するの回答ですね。これは回答いただいているような感じもしないでもないですけれども、〇〇、これはいかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

今御指摘いただいたところは、読んでいて解析の時期が分かりにくいなど。本文のほうでいつ何をどうしたのかというのが、いまいっつかめなかったもので、そこの修正ができればなという指摘です。

①の毒性所見とするかというところにつきましては、〇〇もコメントされているのですが、毒性所見と影響は認められなかったと書いてあるのですけれども、毒性所見とするのであればその根拠を示さないといけませんし、F<sub>1</sub>のみでF<sub>2</sub>で出ていないということがありますので、私としては毒性所見ではなくてもいいのではないかなと考えております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

オリジナルの判断と同じで、毒性所見としなくてよくだろうと。なので、繁殖能に対する影響は認められなかったというコンクルージョンもそのままいいだろとうことだと思います。

〇〇、エキスパートジャッジとして膈開口の有意な延長というのはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も世代間の一貫性とか、ほかの影響がないことから、レポートの考察で否定されているので、それでいいのかなとは思っていたのですけれども、事務局で毒性所見とすることだったので、それであれば繁殖能に対する影響はなかったというのは矛盾している記述であるということと言っただけなので、毒性所見としなくてよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も毒性としないでもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ほかの先生方と一緒に意見で、①のF<sub>1</sub>児動物、F<sub>2</sub>児動物でそれぞれ有意差、遅延が認められる、認められないとありますけれども、世代を超えて一貫性がないので毒性所見として取らないという考えです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、76ページの8行目にF<sub>1</sub>雌で膈開口遅延と書いてありますけれども、これは削除で、コンクルージョンの「繁殖能に対する影響は認めなかった」はそのまま対応させていただきたいと思います。よろしくお願いします。

また、次の②ですけれども、摂餌量の表現ですね。これは最低になる妊娠期の値を記載したということです。また、児動物の投与群の投与量の記載のほうですけれども、3,000/4,000 ppmというような表現に表中も文章も直していただいています。これについてはいかがでしょうか。

〇〇、これで大丈夫でしょうか。

○ ○○

これを採用というか、試験を評価書に採用する場合は致し方ない表記だと思います。  
以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方も御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、この試験はこれで大丈夫かな。

事務局、私、何か漏らしていないでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、次をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き78ページの2行目、(2)からお願いいたします。こちらは生殖発生毒性スクリーニング試験の報告書が提出されておりましたので、参考資料とする案で追記してございました。

試験のテストガイドラインとの相違点につきましては79ページに記載してございまして、先生方に参考資料として記載しましたが、繁殖能についても評価可能であるか併せて御検討をお願いしてございまして、先生方からは参考資料の扱いでよいと思いますといただいています。いずれの先生からも繁殖能については評価できるといった文言はございませんでしたので、このままの記載でよろしいか御確認をいただければと思います。

○○からは、こちらは親動物の毒性評価でしょうか。投与期間も短く、児動物の解析及び生殖に関する解析のデータもないため、参考資料の扱いでよいと思いますといただき、○○からは、スクリーニング試験なので毒性の予測は可能と思いますとも頂戴してございます。

続きまして、80ページからが発生毒性試験でございます。ラットとウサギ、いずれも試験が提出されてございまして、結果は、ラットのほうは81ページに毒性所見の結果が、ウサギのほうも85ページに毒性所見の結果が認められていまして、いずれも母動物では毒性所見あり、胎児では毒性所見なしというような結果でございました。いずれも混餌の試験で行われてございます。

では、まずラットのほうからお伺いしていた点を御紹介いたしますと、テストガイドラインとの相違点につきましては、母動物で甲状腺関連ホルモンなどの甲状腺の検査が行われていない。それから、生存胎児ではAGDの測定が行われていない。全胎児で内部性腺の評価が行われていないといった結果でございまして、○○からは繁殖試験の試験設計が適切ではないとのコメントを書きましたので、そのデータを前提にしたドシエの考察は評価が可能にならないと思います。ほかの先生の御意見も伺い、検討したく存じますといただいています。

〇〇からは、甲状腺関連とAGDについては受入れ可能ですが、内部性腺の評価が未実施なのはさらなる考察が必要であると考えます。この試験は用量を正確に維持できない混餌投与ではなく、強制経口投与で行うべきですと頂戴しています。

〇〇からは、テストガイドラインとの相違点の考察については受入れ可能ですが、投与方法についてはレポートの記述の内容が不十分で、テストガイドラインでは強制経口投与が第一選択となっています。混餌投与の場合は検体摂取量が摂餌量の変動に左右されて投与量が一定にならないので、正確な発生毒性の評価が難しくなるからだと思いますといただいています。

また、82ページになりますけれども、投与方法の妥当性についてレポートの内容は不十分ですが、データをみると問題はないようですので、試験結果の評価は可能と思います。なお、強制経口投与と混餌投与では一長一短があるので、それらを考慮して評価するのがよいと思いますとも頂戴してございます。

ウサギの試験でも同様の御指摘をいただいているところございまして、過去に実施されたラットとウサギの強制経口投与の試験がほかに実施されておらず、混餌投与でしか試験が提出されていない事例を調べましたところ、2点ございましたので、机上配布資料2にまとめています。こちらも議事録と評価書の抜粋を記載しているところでございます。

まず、フェンピコキサミドについて御紹介いたします。評価書は机上配布資料の一番下のページ数でいうと19ページからになるのですけれども、こちらでも発生毒性試験がラットとウサギいずれも混餌投与で実施されておりまして、十分なばく露量が得られていたかについて議論されています。混餌投与でのC<sub>max</sub>が強制経口投与に比べて2~2.6倍ほど低くなっていて、発生毒性はC<sub>max</sub>依存的に発生する可能性があるため、発生毒性について判断できないとの意見が出されたのですけれども、いずれの試験においても最高用量で胎児への影響が認められなかったということで、発生毒性については今回の試験実施条件の範囲では認められなかったという旨を記載することとされています。ですので、机上配布資料の評価書の本文で「本試験条件下で催奇形性は認められなかった」とされているというような状況でございます。

もう一例事例がございまして、フロルピラウキシフェンベンジルでございまして、評価書のほうは机上配布資料の26ページ以降に記載してございます。こちらでも強制経口投与ではなく、当該試験では混餌投与であったということで、体内動態試験のC<sub>max</sub>について強制経口投与と混餌投与で比較されまして、本剤については強制経口投与と混餌投与とで血中濃度が2~3倍異なると考えられるが、ほかの試験における血中濃度測定の結果から、高用量において吸収の飽和が考えられること、母動物及び胎児の血中濃度測定結果から本試験において被験物質のばく露が確認されていること、ほかの試験においても毒性が認められず、本試験が限度試験として実施され、母動物及び胎児に毒性影響が認められないことを総合的に判断して発生毒性は評価可能とされ、発生毒性試験のまとめとして本文に記載することとされたといった経緯でございました。

フロリルピコキサミドにつきましても、本試験の内容の結果を踏まえまして、評価可能かどうかまずは御確認いただければと考えています。

なお、混餌投与で行われておりますので、試験の内容についてお伺いした点は体重減少をARfDのエンドポイントにするかどうかというところですが、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしないということで先生方より御同意をいただいております。

〇〇からは、摂餌量減少が投与期間全体を通じて観察されていることから、毒性影響である可能性も考えられるのではないかと頂戴してございますが、今の時点の案では4,000 ppm投与群を毒性所見とする案としてございますので、御確認いただければと考えています。

まずは混餌投与で評価可能かという点、2つの試験にまたがって御確認をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。

こちらの試験は発生毒性試験、ラットもウサギも混餌で実施されているということで、ガイドラインでは強制経口投与が推奨されているのですが、混餌で実施したということですが。

過去にも混餌投与で評価されているものがあって、ガイドライン上では被験物質の血中濃度の値、摂餌量等によって一定の投与量が確保できることが確認できる場合には、飼料又は飲水に添加して投与してもよいというエクスキューズが書かれているということで、今回は代謝物が毒性本体であろうということで、代謝物の濃度も測られていて、それぞればく露が確認されているということです。

こちらですけれども、まず評価に耐えるかどうかということですが、ベターは強制経口投与なので、混餌で実施されていて代謝物もそれぞれ検出されていると、明らかにばく露されているという条件下の試験になろうかと思っておりますけれども、まずは〇〇、これはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

投与方法の混餌選択の妥当性について、レポートの記述では、以前もそうだったので、強制経口投与ができなかった理由が全く書いていないので、それを申請者に確認していただきたいと思うのですが。

あと、先ほど嗜好性の問題があると議論されていたのですが、嗜好性があるところばく露がかなり出ると思うので、そういう点も確認して、どういうふうに評価のための処理をしているのか確認していただきたいです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

確認ができるかどうか、まずは事務局、どうでしょう。これは大丈夫そうですか。

○ ○○

1つだけ質問なのですけれども、強制経口投与では試験が実施できないので混餌でやった場合しかこの試験は認められないという御趣旨でしょうか。

○ ○○

確認をしてほしいということで、申請者がこの試験についてどう考えているのか。催奇形性を評価できる試験として十分なのか、それをちゃんと考えているのかどうかを確認したいということです。お願いします。

○ ○○

まず、取りあえずこれは血中濃度が出ていますよね。ばく露はされているということは科学的に証明されていて、混餌投与でも強制経口投与でも比較はないのですけれども、ばく露されている状態で評価されているというところも含めて御意見をいただきたいと思えますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○がおっしゃられたとおりだと私も思うのですけれども、テストガイドラインに記載されている方法ではない方法で実施されているわけなので、そこには多分理由があると思いますので、それを明確にしてほしい。というのが、混餌のほうが確かに投与は楽なのですけれども、発生毒性の場合、混餌のように不安定なものではなくて、濃度をきちんとそのタイミングで上げる必要があると考えますので、そのために強制経口投与が採用されているわけなので、結果として血中濃度がということで評価はできるかもしれないのですけれども、なぜそれをしなかったのかというのはやはりガイドラインに沿っていない上では必要ではないかなと私も考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。評価はできるけれども、理由に武装をしてもらいたいということでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○がおっしゃいましたように、混餌投与であっても確かに体の中に入っている、血中に入っているということはその通りと思います。

ただ、やはりOECD TG414でも、溶媒、被験物質は通常、挿管によって経口投与し、他の投与経路を用いる場合はその選択について妥当性と理由を明らかにするとガイドラインの中に載っていますので、混餌投与を使った試験は評価できないという意味ではなくて、混餌投与を使った理由を教えてくださいというところなんです。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方の御意見を伺うと、評価はできるだろうと。ただ、混餌投与を選択した理由が不明確というか、もう少し明らかにしてもらいたいということですよ。

どうぞ。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。

念のためなのですが、妥当性の理由につきまして報告書に既に記載がございまして、具体的にはラットのほうですと報告書の25ページに記載があるのですが、拙い日本語訳で御紹介しますと、まずは、人が残留農薬として摂取するのは食品の摂取とともに摂取するという。また、強制経口投与と比較した場合に、混餌ばく露の利点としては、胎児発生全ての段階にわたって定常状態の一貫した全身ばく露を提供できること、強制経口投与によるストレスの軽減、潜在的な溶媒による交絡影響の回避、母体動物への投与関連の損傷の回避ができるということを利点として挙げていまして、したがって、混餌投与による被験物質の投与については適切と考えるというような記載がございまして、ここに加えてどういった点を聞いたらよろしいのか御教示をお願いしたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局のほうでこれ以上の情報は具体的にはどういったものを入手すればいいのかということでアドバイスなのですが、○○、コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

理解のそごがあるようなのですが、私もレポートは読んでおります。それで、強制経口投与ができなかった、不可能であった理由を述べていないので、利点は分かります。利点はありますので、ただ、ほかのラボさんというか剤だと強制経口投与をしてちゃんと結果を出している。あと、先ほどちょっと申しましたけれども、混餌だと忌避が出るらしいので、特に投与開始の頃は忌避の度合いがひどいかなとは思っています。それで、最初の頃は投与量が低くなるか安定しないかになってしまうことが多いので、その点をどう考えるかをお聞きしたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○、何か追加はございますでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

今、〇〇がおっしゃられたとおりで、混餌の利点というのは我々も分かっている、いいところはたくさんあるのですけれども、混餌を選んだ理由ではなくて、強制経口投与ができなかった理由が知りたいということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、追加があれば。

〇 〇〇

〇〇です。

私も同様で、混餌投与のメリットというのは非常によく分かりました。ただ、確かに強制経口投与を実施することもストレス軽減があるのでしょうけれども、プロがやればそこは最小限にできるというところで、他のラボで幾つものOECD TG414に従って挿管によって経口投与しているところは数多くあるわけですから、それを選択しなかった説明が欲しいです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

事務局、大丈夫でしょうか。メリットではなくて、できなかった理由ですね。一度確認していただいて、得られた情報を還元するというところでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

かしこまりました。

そうしましたら、確認事項の意図について事務局案で作成しまして、先生方に問合せ内容を確認させていただければと思いますが、そのような形でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

それでは、よろしくお願ひします。先生方、後ほど確認をお願いします。

時間が来てしまって、〇〇、〇〇、申し訳ないのですけれども、遺伝毒性のほうには入れなかったです。申し訳ございません。いつもすみません。

本日、審議は終了しませんでしたので、次回以降、また整いましたらこの審議を続けるということになると思います。

〇 〇〇

事務局です。よろしいでしょうか。

ウサギも併せてお伺いしてしまったので、誤解を招いてしまって申し訳ないのですけれども、ウサギのほうにつきましても先ほどの混餌のお話はラットと同様にいたします。

もう一点ありまして、86ページの3行目下の【事務局より】ボックスでお伺いしてございまして、ウサギのほうでもラットと同様にテストガイドラインとの相違点が記載され

てございます。申請者からラットの試験を理由に考察が行われているのですけれども、この点に関しまして、〇〇からはラットの繁殖試験が適切でない試験設計ということで評価できないといただいたのと、〇〇と〇〇からは動物種が違うので受け入れ難いといただきました。〇〇から内部性腺の評価についてもウサギ胎児は外表から性の判別ができないため、もとより必須の項目ですと頂戴してございます。

ウサギの発生毒性試験については、この点の観点からも評価可能かどうか併せて御確認いただければと考えています。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

投与方法は両方ですけれども、ウサギのところで個別にOECDのガイドラインからの相違があって、その理由としてラット、マウスを用いた長期試験あるいは2世代繁殖試験を理由に考察されているのですけれども、〇〇、〇〇からは動物種が異なるために考察を受け入れることは難しいということです。

〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

OECDのガイドラインの414の1ページのイントロダクションの2段落目の最後のほうに甲状腺のこれらの項目については“applies to rats and not to rabbits”とはっきり書いてあるので、相違点自体が意味を持ちません。相違点はないので、一つ一つ回答していますけれども、全然関係ない内容だと思えます。ガイドラインとの相違点は混餌の点だけだと思えます。

以上です。

〇 〇〇

それでは、甲状腺ホルモン以外のAGDあるいは内部性腺の評価についても受け入れられるということでよろしいですね。

〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

今、〇〇がおっしゃられたことが全てかと思うのですけれども、そもそも動物種が違うというのはあるのですが、ウサギのほうではこの項目がそもそもガイドラインに入っていないので、相違点ではないというところで私も同意です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、このウサギの試験は経口投与の部分さえ明らかになれば評価可能ということで御同意いただけたと思えます。ありがとうございます。

それでは、事務局、今後の進め方について御説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

本日、確認事項を出すこととされましたので、事務局のほうで整理しまして、御担当の先生方に御確認いただければと考えております。確認事項に対する回答が提出され次第、再度本調査会にて御審議をいただく予定です。

農業評価書案につきましても、本日、修正の御指摘がございましたので、修正させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は1月16日金曜日の午後の開催を予定してございます。

また、当事務局は12月8日に庁舎を移転いたします。次回は移転後の会場にて開催いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

その他、先生方を含めて何か追加はありますか。

なければ、本日も少しオーバーしましたが、どうもありがとうございました。お疲れさまでした。

以上