

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第46回会合議事録

1. 日時 令和8年2月16日（月） 14:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会第二会議室（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）

祖父江委員長、浅野委員、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、櫻井専門官、塩澤専門官、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）

参考資料 ばく露量算出結果の報告について

6. 議事内容

○ ○○

それでは、お時間になりましたので、始めさせていただければと思います。

では、定刻となりましたので、ただいまから第46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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて御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。

〇〇におかれましては登庁にて御出席、それから、〇〇より途中から御参加の予定との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が御出席されております。

それでは、先般、食品安全委員会の委員1名の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

〇〇について1月6日で任期が満了し、1月7日付で、本日は御欠席でございますが、〇〇が新たに就任されました。

また、このたび、委員長に就任されました〇〇でございます。

〇 〇〇

1月7日付で〇〇の後任として委員長を拝命しました〇〇です。

農薬の分野もあまり知識はないのですけれども、スタッフの方々のサポートを得て役割を果たしていきたいと思っております。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

また、委員長代理には〇〇、〇〇、〇〇の順位で指名されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

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、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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フロリルピコキサミド参考資料が4点お手元にあるかと存じます。

また、参考資料としてばく露量算出結果の報告についてもお配りさせていただいております。

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、よろしく願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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。

○ ○○

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いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、お手元に資料1を御準備いただければと思います。

農薬評価書案フロリルピコキサミドでございます。

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ありません。

今回、きゅうり、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されています。

前回の審議からの継続となっております。

表紙を御覧いただければと思います。

前回、生殖発生毒性試験の途中まで御審議いただいておりますので、2世代繁殖試験から引き続き御審議をお願いいたします。

また、リスク管理機関よりラット及びウサギの発生毒性試験に関する確認事項に対する回答が提出されてございます。

では、おめぐりいただきまして、審議の経緯のところを御覧いただければと思います。4ページをお願いいたします。

本剤に関しましては、リスク管理機関からの評価要請が2025年10月にございまして、2025年12月1日、前回でございますが、農薬第四専門調査会において御審議をいただき

ました。今回、第46回農薬第四専門調査会において御審議いただくものでございます。

ページをおめくりいただきまして、7ページからお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。本剤は殺菌剤でございます、構造式は7ページ下の構造式のとおりでございます。

8ページに参りまして、開発の経緯のところを御覧いただければと思いますが、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殺菌活性を持つことが明らかになっていると記載してございます。

それでは、前回、生殖発生毒性試験の途中まで御審議いただいたということで、そちらからお願いいたします。ページは61ページをお願いいたします。

61ページの9行目からが生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験につきまして、62ページの【事務局より】ボックスを御覧ください。雌雄で異なる投与濃度が設定されたこと、母動物の投与濃度の変更されたことについて、脚注の案を作成しておりました。こちらに関しまして、先生方より修正案についてコメントを頂戴してございます。いただいたコメントは62ページの【事務局より】ボックスの下のほうに記載してございますが、理由の追記などの修正をいただいております。それを受けまして、63ページに脚注のさらなる修正案を記載してございます。

大変見にくくなっていて恐縮なのですけれども、現在の記載案について先生方からの修正をいただいたものを御紹介させていただきます。ラットを用いた28日間亜急性毒性試験②において、雄では4,000 ppm以上の用量で肝臓重量の有意な増加及び肝細胞肥大が認められたが、雌では5,000 ppmまで肝臓への影響はみられなかったことから、5,000 ppm投与群の雄の肝臓重量の変化の程度を考慮し、最高用量は雄で3,000 ppm、雌で4,000 ppmと雌雄で異なる濃度に設定された。最高用量群の雌雄の交配時には、雌雄1対1で同居させ、交配期間の過剰摂取の可能性を避けるため、同居中の動物にはより低濃度の雄の飼料が給餌されたという脚注案となっております。

〇〇より、雌雄の親動物に異なる用量を与えることが試験として通常見ない設定であります。どのように用量設定したかを記述していただくことに同意です。文言は上記に同意しますといただいております。

〇〇からは、脚注案の波線部のところの追記の修正をいただきましたが、そちらを反映しております。受入れ可能ですと頂戴してございます。

〇〇からは、点線部のところの追記又は削除の修正をいただいております。反映してございます。事務局の脚注案に同意しますとコメントを頂戴してございます。

また、今回、〇〇よりコメントを頂戴いたしました。67ページをお願いいたします。

67ページの【事務局より】ボックスが18行目下でございます。そちらを御覧ください。説明文中におきまして、3,000/4,000 ppmを3,000 (雄) /4,000 (雌) ppmと修正(雌雄を明記)したほうが分かりやすいと考えました。ほかの箇所もついていたりついていな

かったりしますので、全てに記載するか、セクションの先頭のみ、また表においても統一いただけますでしょうか。御検討くださいと頂戴してございます。

〇〇より、〇〇の修正を支持しますといただいております。

こちらにつきましては、一番上の用量で雌雄で投与濃度が違うという点かと存じますが、〇〇よりいただいた修正は、同じ67ページの11行目に記載している修正でございます。分かりにくくて大変申し訳なかったのですが、3,000/4,000 ppmと書いたのは、雌雄で書き分けられるところは分けていたのですが、児動物につきましてはどちらを記載したらよいか判断が難しいというような御意見もございましたので、そちらを踏まえて3,000/4,000 ppmとしておりました。親動物につきましては3,000 ppmと4,000 ppmで雌雄を書き分けられるのですが、F₁世代の親動物、つまり、児動物ですね。こちらについてどのように記載したらよろしいか、御検討をお願いできればと考えています。

事務局で考えておりますのが、11行目のパラグラフの修正案を下のほう、事務局修正案というところに記載してございます。〇〇よりいただいた修正は修正前のところに記載してございます。P₁及びF₁世代の親動物の雌雄において、3,000（雄）/4,000（雌）ppm投与群でとしているのですが、こちらですとF₁世代の親動物について濃度を記載することが難しいかと思ひまして、修正案として、親動物の雌雄においてP世代の3,000（雄）/4,000（雌）ppm投与群及びF₁世代の3,000/4,000 ppm投与群でという修正案とさせていただきます。こういった内容でよろしいか御検討をお願いできればと考えております。また、こちらの修正はほかの表の脚注の箇所に反映させる予定で考えてございます。

繁殖試験につきましては以上でございます。

続きまして、68ページの18行目からの生殖発生毒性スクリーニング試験につきましては、前回御審議いただきましたので割愛させていただきます、69ページをお願いいたします。

発生毒性試験に関してでございますけれども、前回お出しいただいた確認事項に対する回答がリスク管理機関より参りましたので御紹介させていただきます。

まず、確認事項の内容については69ページの13行目下に記載してございます。投与方法が発生毒性試験は通常強制経口投与で行うところ、混餌投与とした点につきまして説明することとしまして、（A）強制経口投与と比較して十分なばく露量が得られているかどうかについて、発生毒性が被験物質の強制投与経口投与による血中最高濃度に関連して発現する可能性があることを考慮して考察すること。

（B）予備試験等によると試験動物に混餌飼料の嗜好性低下が認められていることから、発生毒性試験における投与期間中の食べこぼしの状況も含めて、発生毒性の評価に及ぼす影響を考察することと確認事項が出されてございました。

補足としまして、専門委員等から出された意見のところに記載してございますが、発生

毒性試験は投与期間が胎児の器官形成期であることから、毎日一定の用量にするために、ガイドラインにおいて強制経口投与が原則とされていると考えられる。混餌投与は検体摂取量が日々変動するため、やむを得ない場合を除いて選択しないほうがよいのではないかとともに記載されてございます。

確認事項の回答につきましては、お配りしております机上配布資料1を御覧ください。こちらに確認事項の回答が記載されてございます。ページ数が多いので、さらに机上配布資料4をお手元に御準備いただきまして、こちらにて回答の概要を御紹介させていただければと思います。

まず1点目の(A)強制経口投与と比較して十分なばく露量が得られているかどうかにつきましては、申請者のほうはどのような回答をしているかといいますと、まず、机上配布資料1の2ページから始まるのですけれども、混餌投与のメリットを述べた上で強制経口投与と混餌投与の試験の比較をして、混餌投与は適切な投与経路であったと考えるというまとめになってございます。

強制経口投与と混餌投与を比較するという点を机上配布資料4で御説明させていただきたいと思います。まず、強制経口投与と混餌投与で比較と申し上げたのですけれども、机上配布資料4の表の一番左のところの2つの列を御覧ください。フロリルピコキサミドに関しましては、動物体内動態試験と発生毒性試験がともにラットとウサギで行われています。一番左の列が報告書のナンバーになります。左から2番目、Speciesと書いてあるところが動物種の記載になります。上からラットの動物体内動態試験、続きましてラットの予備試験の発生毒性試験、それから、3つ目がラットの発生毒性試験の本試験のほうでございます。上から4つ目がRabbit (AME Probe)と書いてある部分でございますが、こちらはウサギを用いた動物体内動態試験で、ウサギの発生毒性試験の予備試験と、一番下が本試験のほうを記載されてございます。

動物体内動態試験はラットもウサギも強制経口投与で実施されています。発生毒性試験はラットとウサギいずれも予備試験、本試験ともに混餌投与で行われています。これらの血中濃度やAUCを比較して考察している結果がこの机上配布資料1に記載されてございます。

まず大前提としまして、ラットとウサギの動物体内動態試験のほうは C_{max} が取れていますので、そのままこの表の右から2番目の列の $C_{max}/Dose$ というところ、 C_{max} を使っているかと存じますが、ラットとウサギの発生毒性試験のほうです。こちらは混餌投与ですので、申請者が何を C_{max} に持ってきたかというのを説明しているかと申しますと、青い四角のところを御覧ください。申請者のほうは C_{max} を考えるに当たって、発生毒性試験の予備試験のデータを持ってきて、午前7時、午前9時、午後1時のデータを持ってきて検討してございます。そうしましたら、 $C_{max}/Dose$ のところ、上から0.0161、0.0151、0.0104ということであり値が変わらないので、定常状態の全身ばく露を示すこの値は C_{max} と等価であると考えましてでございます。なので、この後は強制経口投与

の $C_{max}/Dose$ と発生毒性試験の定常状態の値を $C_{max}/Dose$ と考えて比較してございます。

続きまして、この $C_{max}/Dose$ を比較というところで、さらに動物体内動態試験と発生毒性試験の違いとして、緑の枠のところを御覧ください。動物体内動態試験のほうは通常、標識した炭素をつけた検体を用いて分析してございまして、親化合物と代謝物は標識してあれば全て拾うというような試験設計になっているところでございます。一方で、発生毒性試験のほうは原体を用いてございまして、標識した ^{14}C はございません。なので、申請者のほうは、試験報告書の中では親化合物の濃度と代謝物の濃度を幾つかピックアップして測定しているという状況でございます。

緑の枠の中を御覧いただきますと、3 of 4とか2 of 4と書いてあるところは、要は代謝物を4つ測定したうち3つ算出できたというような内容になってございまして、動物体内動態試験では ^{14}C を使って代謝物も含めて測定しているけれども、発生毒性試験のほうは親化合物と限られた代謝物のみ測定しているという結果になるので、この C_{max} を比べると動物体内動態試験よりも発生毒性試験のほうが低く見えるけれども、これは代謝物の数が少ないことによるものだということを申請者は主張してございます。

あともう一点、動物体内動態試験と発生毒性試験で違う点がございまして、動物体内動態試験のほうはプラズマ、つまり、血漿を用いて測定されてございまして、発生毒性試験のほうは全血を用いて測定されているという点がございまして、それを説明したのが赤い枠で囲った部分でございます。ウサギの動物体内動態試験は血漿と全血どちらも測っていたということでございまして、こちらを御覧いただきますと、大体血液の1.3~1.6倍ぐらいが血漿の濃度だとなっております、申請者は血漿のほうが高く出がち、つまり、動物体内動態試験のほうが高く出がちなのだということを主張してございます。

そのほかにこれらの動物体内動態試験と発生毒性試験を比較すると、非妊娠動物か妊娠動物かによる違いが影響していると申請者は述べてございまして、以上の理由から、強制経口投与の動物体内動態試験と混餌投与の発生毒性試験を比べると、強制経口投与のほうが高くと見えてくるけれども、これらは投与方法の違いではなく、こういった代謝物の数とか、あとは血漿、全血の違いといった理由によるものだと思います。

続きまして、確認事項でもう一点問い合わせてございました摂餌忌避の影響をどう考えるかという点については、机上配布資料1の8ページを御覧ください。

こちらたくさん記載してあるのですが、ラットとウサギでそれぞれ申請者がどのように主張しているかを御紹介いたしますと、まずラットのほうに関しましては、摂餌量の低下がみられたのは一番上の4,000 ppm投与群であって、試験期間を通じて一貫した減少傾向は認められないということを述べています。食べこぼし量に関しましては、それらを考慮して摂餌量が調整されているであるとか、予備試験においても食べこぼし量を測定又は推定して補正することで摂餌量の測定精度を確保しているというようなことを述べてございます。母動物の体重や体重増加は対照群と同等で安定しているの、十分なば

く露量は得られているということを述べてございます。

ウサギにつきましては、8ページ一番下の段落になるのですが、ウサギで行われた発生毒性試験の予備試験で2,700 ppm以下の濃度は嗜好性良好と判断されて、本試験のほうが一番上の用量が750 ppm、予備試験でも1,250 ppmということで、ウサギの嗜好性試験で確認された用量の許容範囲内に十分おさまっていて、かつ妊娠した雌の飼料摂取量は試験期間中対照群とほぼ同等であったと記載されてございます。

以上の結果から、混餌投与によるばく露であるけれども、試験物質に関連する発生毒性影響を適切に捉えるのに十分であったと述べています。

確認事項の回答につきましては、概要は以上となります。

こちらに関しまして、当方の拙い説明で大変恐縮だったのですが、〇〇のほうから、机上配布資料3として、提示されたデータに関して解析を行っていただいた結果と思われませんが、資料を頂戴してございます。こちらについて御解説をいただければと考えております。

こちらの確認事項の回答に関しまして、生殖の先生方よりコメントを頂戴してございます。評価書案、資料1の69ページにお戻りいただければと思います。

69ページの【事務局より】ボックスの一番下、〇〇からは、確認事項に対する回答はこちらの意図に即した見解になっておりません。強制経口投与を試験で行わなかった理由について、上記の(A)及び(B)に対する的確な回答になっておらず、混餌投与の利点を述べることに徹しています。試験精度が落ちることがやむなしというところで、発生毒性試験評価は可能であると考えますといただいています。

また、〇〇からは、混餌投与のメリットを説明する返答になっており、強制経口投与が実施不可能だった理由を説明する検討ではないため、受入れ不可能である。強制経口投与による最大血中濃度(スパイク)に対する考察がなされていないと頂戴してございます。

〇〇からは、確認事項に対する回答についてコメントさせていただきます。

*1、「確認事項」の意図が伝わっていないのか、関係ない内容(混餌投与の血中濃度、慢性毒性や繁殖試験の結果等)に関する記述が多い一方、必要な回答は不十分と感じました。

*2、強制経口投与にみられる血中最高濃度(スパイク)についての考察はどこに記述されていますか。

*3、統計学的に有意な摂餌量減少を毒性所見とする本評価書の判断に同意します。したがって、「対照群と同等であった」や「被験物質投与に関連しない」との申請者の考察には同意しかねます。また、摂餌量減少がみられる場合には、その間の検体摂取量(投与量)も減少するので、発生全段階を通じて一定になっているとは言えないと思います。

*4、GLP適合施設では、強制経口投与によるストレスや誤投与(1%以下)は問題になることはなく、本剤の溶媒は一般的なもの(0.5%CMC又は蒸留水)であることから、根拠として弱いと思います。

* 5、動物福祉の観点から追加試験は現実的ではないので、結論としては、「投与方法は適切ではない（精度が低い）が、評価は可能と考えられる」で御検討をお願いいたしますといただいております。

続きまして、71ページを御覧いただければと思います。

確認事項の回答を御審議いただいた後に、発生毒性試験のラット、ウサギについて評価可能かどうか御検討いただきたいというところでございますが、併せて予備試験の扱いについてもお伺いしておりますので、御確認いただければと考えてございます。

予備試験の内容は71ページの17行目下、それから、74ページの19行目下にラット、ウサギをそれぞれ記載してございます。

あわせて、用量設定試験の報告書ということでございますので、設定理由について先生方からコメントを頂戴いたしました。脚注に示す方法もあるというコメントも頂戴してございますので、脚注案は作成してございますが、先生方にお伺いしまして御了承といただいたのですけれども、脚注案を記載するかどうかについて御検討いただければと考えております。

生殖発生毒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した。

それでは、順を追って確認していきたいと思っております。

まず、61ページを御覧ください。

8行目から9行目、生殖発生毒性試験になります。2世代繁殖試験です。事務局ボックスが62ページの5行目下から記載されておりますけれども、こちらは雌雄で異なる投与量が設定されている、母動物の投与量、濃度に変更されているということで脚注を作成したということです。こちらについては、○○、○○、○○、いずれの先生も脚注にオーケーということで、具体的には63ページ目の上からの記載になりますけれども、28日云々ということになっております。

まずはこの部分、この事務局案でオーケーということですが、先生方、それでよろしかったでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、これに関連しまして、○○からコメントをいただいたものになります。これは67ページを御覧ください。

67ページの18行目下からになりますけれども、3,000/4,000 ppmと記載してございましたけれども、これはP世代だと雄と雌で分かれていますので、3,000（雄）/4,000（雌）ppmということで記載してはどうかというコメントをいただいて、事務局のほうで対応していただいております。

一方、F₁世代は親ですので、3,000 ppmの雄と4,000 ppmの雌から生まれてきたものですが、これの表現としてはF₁世代の3,000/4,000 ppmとしたいという案が記載されております。67ページの11行目なのですが、これはP及びF₁、同じセンテンスで書かれていましたので、こちらを修正する案として、67ページのボックスの一番下のほう、P世代の3,000（雄）/4,000（雌） ppm投与群、及びF₁世代の3,000/4,000 ppmという表現にしたいという御提案です。

こちらについて、まずは〇〇からコメントをいただけますでしょうか。事務局案がアクセプトできるかどうかともよろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

最初のほうのP世代のほうのスラッシュは父親、母親という表現で、その次は3,000ないしは4,000 ppmのという表現になって、スラッシュでどちらも同じ文にすると、ちょっと分かりにくいかなと思っています。69ページの4行目ですが、1,000及び3,000 ppm投与群としておりました、戻っていただいて、67ページのF₁世代の3,000及び4,000 ppm投与群としたら、これで意味は通りますでしょうか。いかがでしょうか。

〇 〇〇

スラッシュではなくて、3,000及び4,000 ppmではどうかということですね。ありがとうございます。

〇 〇〇

スラッシュではないほうがよいと思いました。

〇 〇〇

それでは、まずはコメントをいただきたいと思いますが、〇〇、この表現についていかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の修正を支持しますが、事務局の表75の脚注は親しかいないので、3,000（雄）/4,000（雌） ppmか、脚注はなくていいのではないですか。しかし、表を見れば分かるので、検討をお願いします。

それから、表76は親世代なので、3,000（雄）/4,000（雌） ppmではないですかね。表77も親世代なので、表76と同じだと思います。表78が哺育児なので、親動物ではなくて、脚注にF₁世代の児動物ではないでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、最初にコメントを聞いていきたいと思っています。

〇〇、よろしくお願いします。

○ ○○

○○が細かく雄と雌と分けて記載をするということで、先ほどおっしゃってくださった方針に同意します。

表については、○○がおっしゃったように、雄と雌で表は文言と違って見れば分かるところはそのままでもいいかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

まずは御提案を幾つかいただきましたけれども、63ページの表75の2世代を確認してみたいと思いますけれども、これはP₁世代のコメントは要らないのではないかということだったのですけれども、P₁のところに記載している雌と雄を分けて3,000 ppm、4,000 ppmのところのカラムが書かれていますけれども、子供は両方から生まれたものなので、やはり記載としてはコメントは要るのかなと思いました。表76は御指摘どおりで、下のフッターは要らない。表77もそうなりますね。表78は入れるということで、○○、これはどうでしょうか。表75は必要ですか。

○ ○○

○○です。

表75は子供の摂餌量はない、検体摂取量は表記されていないと思うので。

○ ○○

F₁世代。

○ ○○

これはF₁世代の親ではないですか。離乳後の親や、離乳後の検体摂取量だと思います。

○ ○○

分かりました。

では、要らないということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、大丈夫でしょうか。

○ ○○

はい。承知しました。

○ ○○

それでは、もう一ついただいていた文章の表現の仕方なのですけれども、P世代のほうは3,000（雄）/4,000（雌） ppmですけれども、F₁世代のほうは3,000/4,000 ppm投与という表現、文章になると御提案いただきましたけれども、これについて、○○、○○は御同意でよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、文章のほうはこちらで修正ということでお願いいたします。

○ ○○

事務局です。よろしいでしょうか。

ついていけていなくて申し訳ございません。今、67ページの恐らく事務局修正案のところを御確認いただいたかと思うのですがけれども、投与量というお話でいいますと、P世代もF₁世代もどちらも雄は3,000 ppm、雌は4,000 ppmなので、○○より修正いただいた文章でオーケーという理解でよろしいでしょうか。

○ ○○

P世代はオーケーです。

○ ○○

F₁世代は投与量自体は雌は4,000 ppm、雄は3,000 ppmなので。

○ ○○

これも括弧で雄、雌と入れるということ。

○○、よろしくお願ひします。

○ ○○

すみません。先ほど同意したのですが、事務局のおっしゃるように、PもF₁も親動物は雄3,000 ppm、雌4,000 ppmで、哺育期間中の児動物が3,000/4,000 ppmとなるかと思うので、文章を工夫していただきたいと思います。

○ ○○

ということで、67ページの事務局ボックスの一番下の修正案のところ、F₁世代もP世代と同じような記載方法にするということですね。

○○もそれで大丈夫だったでしょうか。

ありがとうございます。すみません。混乱してしまいましたが、こちらで対応させていただきます。

79ページの児動物の表現はスラッシュで示してありますので、こちらはこれでよろしいかということです。

続きまして、69ページ目の事務局ボックスを御覧ください。発生毒性に関してです。発生毒性試験における投与方法ですがけれども、強制経口投与を選択しなかった理由、それから、嗜好性ですね。餌こぼしがみられたことに対する考察をしてくださいということで、リスク管理機関から色々添付文書、机上配布資料の1をいただいたのですがけれども、しっかりとこちらの意図に即した回答が得られていなかったということで、机上配布資料の4番を事務局のほうで用意していただきました。

こちらのほうでは、まず血中濃度に関してですがけれども、経口投与でADMEの試験が

実施されている。それから、発生毒性試験は混餌で実施されている。それらを比較すると、混餌投与だと C_{max} というピークはなくて、こちらは通常の定常状態をずっと示しているのだというデータをラットのDevelopment Toxの予備試験で示していただいております。時間ごとのもの。

それから、その下のグリーンで囲んであるところですけども、全ての代謝物をホットで測っているわけではないので、測り切れていないものもあるので、若干低めに出ているというデータ。

それから、赤ボックスで囲んであるところは、血漿で測っているか、あるいは全血で測っているかということで、血中濃度試験のほうでは血漿で、発生毒性の試験のほうでは全血で測っていて、その乖離が1.3倍から1.6倍ぐらいある。

こういった総合的な観点から見ると、投与方法を経口投与と混餌に分けた差が出ているわけではなくて、こういったもろもろのもの、それから、妊娠、非妊娠で動態が若干変わっているだけの差ですというような説明をメーカーはしてきた。メーカーはしてきたというか、事務局のほうでこれを御準備していただいたということです。

また、〇〇が御参加されているので、〇〇からいただいた机上配布資料の3ですけども、こちらのほうでは濃度の比較をそれぞれしていただいているということですけども、〇〇、いきなりですけども、机上配布資料3について御説明いただいても大丈夫そうでしょうか。

〇 〇〇

机上配布資料3でお配りした資料ですけども、先ほど回答のあったことをほぼ裏づけたというのがこちらの資料になります。左側の資料が先方からの回答のあった濃度の推移でして、右側の投与量をかけて濃度の絶対値に直したものの、あとはAUCから24時間周期で割ると一日当たりの平均濃度が出ますので、それと単回投与試験での C_{max} とを比較したというのがこの資料の中身となります。

裏側のほうにどれぐらい濃度が一致しているのかというところについてお示ししておりますが、一つは、これは図が悪くて、投与量は250を最大値にしていますけれども、表を見ていただくと264のところが最大値になっていますので、本当はもう一つ、右側の点がありまして、ちょうど青いところの近くですかね。6ですので、そこに1つぽちっとポイントが入ります。

それで、この図なのでですけども、それぞれの投与量における濃度、黒の四角がその濃度になりまして、オレンジの丸がADMEの投与のときの最大濃度、AUCを24で割ったのが青字ということになります。こちらを見ていただいて、おおむねガベッジで投与したときには、青丸のほうに近いところのばく露というのは得られているということで、彼らが主張するように平均的な濃度というのは一致している、近いところにあるということはそのような点かなと思われま。

それと、もう一つは血中と血漿中の濃度の関係なのでですけども、RBC中、赤血球中

の薬物濃度というのは定量されていますので、それで血漿と血中の濃度の違いというのがどれだけ出るかというところを計算したのがグラフの上の数字になります。大体血漿中濃度にしますと血中濃度の1.2~1.4倍ぐらいの濃度とされるのではないかとというのがTK試験から得られたデータとなります。

裏面はウサギのデータとなりまして、2枚目の裏面のグラフというのが先ほどの最大値とCアベレージの関係になりますけれども、ガベッジで投与した場合にもCアベレージに関してはおおむね濃度が再現できているのではないかととなります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、濃度は心配要らないだろうということだったと思います。

○ ○○

あと、最大濃度を担保する必要があるのかどうかというところで、先ほど御紹介いただいたように、ピーク1から濃度が減少していくのが単回投与になりますので、平均濃度としてはおおむねばく露としては再現できているのではないかとという回答にはなりますけれども、特定が最大濃度に依存するということであれば、数倍ですかね。今回の最大投与量でも小さいところでは数倍のばく露となりますので、その辺りも毒性の専門家の先生方に御意見を伺いたいところです。

○ ○○

ありがとうございます。C_{max}は得られていないけれども、平均濃度はかなりいいところを行っているでしょうということですね。

また、餌こぼしに関しては、問題になるような現象は得られていないというのがメーカー側の説明でした。

先生方のコメントですが、キャッチボールがうまくできていないような返答になっているけれども、試験としては質が担保されていないのだけれども、ある程度は評価できるであろうということだと思いますが、1つずつコメントをいただいきたいと思います。

まず○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○です。

まず、私は申請者の回答を見まして、強制経口投与ができない理由はなかったと理解いたしました。

それから、次にTKのデータをお示しいただいていますが、混餌投与のフラットな濃度の持続的ばく露の証明は今回の私たちの質問の論点ではありませんので、本質的な問題から逸脱していると感じました。

強制経口投与ですと、血中濃度が投与後毎日同じような時間帯にピークがみられまして、高濃度によって催奇形性がみられるかもしれない可能性を考えてほしかったと思います。

あと、摂餌量減少が有意な差で減少していますので、申請者が対照群と同等であったというのがちょっと違うかと思いました。摂餌量減少がみられている期間は検体摂取量も減少していると思いますので、発生の全段階を通じて一定になっているとは言えないと思います。

あとは書いてあるとおりで、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

色々難点は、 C_{max} が得られていなくて C_{max} 依存的な毒性が拾われていない等、クリティカルなところはあっても、このデータはこのデータとしては評価できるのではないかというコメントをいただいております。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

今、○○がおっしゃられたことに同意です。まずこちらからの要望としては、強制経口投与がなぜできなかったのかということの説明をほしくて、混餌投与で遜色ない解析ができていたということが聞きたいわけではないということを知っていただきたいのと、 C_{max} のお話をされていて、○○も御説明されていたのですけれども、一定であるということは C_{max} が取れていない、強制経口投与でスパイクが起こるところを混餌投与では拾えていないという証明にもなるかと聞いておりました。このスパイクというのが発生では大事になってくる部分があって、そこをみられていないという懸念があります。

最後の混餌の摂取量の違いですけれども、この問題も強制経口投与であれば本来なら問題にならないところだったのと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

強制経口投与ができなかった理由を書いてくださいということを行いましたけれども、確認事項でこちらの望んでいる、意図している答えをしていただけていないので、私のコメントは、試験の精度は落ちるけれども、この試験は評価可能であると書きましたけれども、それは強制経口投与ができないとか採取ができないとかという最後の最後の段階において、精度は落ちるけれども、この試験は評価できなくはないと言いまして、確認事項の（A）と（B）に関して本当にどうなのかというところ、申請者側がこちらが聞いている意図と違うことを答えていただいているので、その点について納得がいけないところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方は皆さん、こちらのキャッチボールを返してくれていないということですよ。できなかった理由を聞いているのではなくて、同等であるかどうかという説明はなされているのけれども、経口投与できなかった理由がないということですよ。

これは、もしこのデータをもう一回聞いても多分同じようにはぐらかしてくるような気がするのですが、理由はないから誤魔化した回答になってくると思うのですが、最悪これ以上向こうから科学的な理由が出てこなかったとしたら、この発生毒性試験の両試験は評価可能でしょうか。

まずは○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

同等ではないと思います。ピークで毒性があるかどうかは可能性の問題なので、毒性が出ないかもしれないし、出るかもしれないということと、非常にたくさんのページをさいて説明していただいた全身ばく露がされているということから、投与方法は適切ではないが、評価は可能と。私はそれでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

結果として血中濃度、平均としてはというものがあって、その表現型としての評価はきれいなのですが、だとすると、ほかの剤も混餌でいいじゃないということになりかねないという懸念はあります。投与方法、先ほど○○がおっしゃられた、適切ではないため精度が低いという注釈、ただし書きつきで評価可能と記載せざるを得ないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○が先ほどおっしゃっていただいたように、これはもう一回同じことを聞いてもラリーが永遠に続くと思います。ですから、この試験そのものは評価可能としていいと思いますが、○○もおっしゃったように注釈でテストガイドラインに記載のある強制経口ではないという一文を入れた上で評価可能としたらと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方皆さんコンセンサスは得られたと思います。これは評価できるだろうということで、評価する上では一言必要だということだと思います。例えば代替案としては、色々変化があって、68ページ目の9行目ぐらいに記載するとすれば、本実験条件は強制経口投与ではなく、混餌で実施されたものではあるが、催奇形性に関する影響は認められなかったとか、そういったリミテーションかけたまとめにすることでいかがでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、実験条件を少しコンクルージョンのところに入れてまとめるような形でお願いできますでしょうか。

○ ○○

承知いたしました。

そうしましたら、ラットとウサギも同様ですので、どちらにも追記するということがよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしくお願ひします。

ありがとうございました。

それでは、次が71ページ目からになりますけれども、こちらの用量設定試験、予備試験の扱いをどうしましょうかということで、事務局案では評価書案には記載しないで脚注に入れますというような御提案がありますけれども、先生方のほうからは一応事務局案に同意しますということですのでけれども、こちらでよろしかったでしょうか。

まず○○、よろしくお願ひします。

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

同意で、○○も同意ということで、ありがとうございます。

それでは、これで生殖発生毒性試験の部分は終了です。

引き続き遺伝毒性のほうの説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き遺伝毒性試験をお願いいたします。75ページを御覧ください。

75ページの1行目下に【事務局より】ボックスを設けてございますが、その下からが遺伝毒性試験でございます。

遺伝毒性試験の結果につきましては、次の表88に記載してございまして、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が実施されてございますが、いずれも陰性という結果でございました。

〇〇、〇〇より特にコメントはないとの御意見を頂戴してございます。

続きまして、76ページの4行目からが経皮投与、吸入ばく露等試験でございまして、急性毒性試験の結果を77ページの表89に記載してございます。経皮のほうは死亡例及び症状なし、吸入のほうは体重減少が認められて死亡例なしというような結果でございました。

テストガイドラインとの相違点につきましては6行目下に記載してございまして、投与後30分以内に一般状態の観察を行っていない点でございしますが、ドシエの考察につきましては先生方より評価可能、受入れ可能とのコメントを頂戴してございます。〇〇からは評価資料としてよいと考えますといただいております。

77ページの8行目には皮膚感作性試験の結果を記載してございまして、結果は陰性であったと記載してございます。

遺伝毒性試験及び経皮投与、吸入ばく露等試験につきましては以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、75ページを御覧ください。

こちらは遺伝毒性試験です。〇〇、〇〇にはコメントはございませんということでいただいておりますけれども、この剤としての特徴があれば、少し先生方のコメントをいただきたいと思うのですけれども、〇〇、この剤はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

Ames試験と*in vitro*の染色体異常試験と小核試験、それぞれ報告書を拝見しまして、特段大きなトラブルとかもないですし、注意すべき点も特にありませんでしたので、すべて陰性結果ということもあり特段のコメントはないと申し上げた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

提出されている報告書がGLPの報告書でありまして、しかも、*in vitro*の染色体と小核もヒトの細胞を使ったような試験をされていて、しっかり陰性結果が出ているので、この陰性結果は全て陰性ということで問題ないと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。遺伝毒性に関しては全く問題ないということだったと思います。

それでは、76ページ目の経皮投与、吸入ばく露等の試験ですけれども、こちらが表89に記載されております。OECDのガイドラインの相違点がございましてけれども、いずれ

の先生方も受入れ可能ということですのでけれども、毒性の先生方、よろしかったでしょうか。ありがとうございます。

また、(2)で皮膚感作性試験(LLNA)ですけれども、こちらはネガティブということで特に先生方からコメントはいただいております。

ここまでのところで先生方から追加のコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

なければ、代謝物のほうの説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き78ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要の代謝物/原体混在物でございます。

家畜代謝試験の結果をまず記載してございまして、ヤギを用いて分析がされてございます。投与放射能は糞中、尿中にそれぞれ35~39% TAR排泄された、乳汁中には0.1% TAR移行したというものでございます。

こちらは代謝物の[6]を投与したものでございますけれども、認められたさらなる代謝物については16行目から記載してございまして、主要成分として代謝物[2]、代謝物[3]、[12]、[18]、代謝物[2]の硫酸抱合体、それから、投与した被験物質である代謝物[6]というものが認められてございます。こちらは未変化の代謝物[6]と事務局で記載していたのですけれども、○○より被験物質である代謝物[6]と修正いただきましたので、その旨を反映してございます。

認められた代謝物につきましては以上で、79ページに参りまして、急性毒性試験の結果を記載してございます。こちらは代謝物[13]を投与した結果を記載してございまして、80ページにその結果を載せています。LD₅₀が1,000 mg/kg体重という結果でございました。

続きまして、遺伝毒性試験の代謝物[6]の結果を記載してございまして、復帰突然変異試験と小核試験の結果ともに陰性という内容で作表してございます。

○○より、ページの誤りについて御指摘をいただきました。

こちらはテストガイドラインとの相違点がございまして、80ページの下から記載してございます。テストガイドラインでは、この小核試験につきまして、最終溶液による有機溶媒の濃度は上限1%とされているところなのですけれども、本試験では24時間処理で最終濃度が1.3%となったという点が相違点として挙げられております。こちらはいずれも無処理対照群との比較を実施して、小核の発生率と細胞増殖のいずれにおいても統計学的に有意差は認められず、この逸脱は試験の妥当性に影響しないと結論したと考察されてございまして、○○より、背景データを用いて比較を行っており、有意差がないことが確認されていますので、本逸脱は試験成績の妥当性に影響しないという結論に異論はありませんと頂戴してございます。

〇〇より、実際に1.3%DMSO処理群の24時間処理（323例）について無処理対照群との比較を実施して、有意差がないと実験されているため、問題ないと考えますといただいております。

その下、81ページ、4番のその他の試験、（1）でQSARによる毒性評価の結果を記載してございます。原体混在物とフロリルピコキサミドについて行った結果、いずれの原体混在物についても、食品健康影響評価の観点においてフロリルピコキサミドと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたとの記載にしてございます。

1点事務局から修正をさせていただきました。OECD QSAR Toolboxにつきましては、農薬第五専門調査会のほうで、機能としてプロファイラを出力するモジュールで、データベースの情報と比較して類似構造を持つ物質の情報等を出力するものであり、毒性等の予測を行うQSARとは異なるということが確認されましたので、評価書に記載しないこととされたことから、このフロリルピコキサミドの評価書案からも記載を削除するという案にさせていただきます。御検討いただければと思います。

82ページは、原体混在物のうち2つについて、公表資料による毒性評価が行われておりましたので、その結果を記載してございます。LD₅₀、遺伝毒性試験の結果について記載してございます。

代謝物／原体混在物の試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、78ページを御覧ください。

こちらはヤギの代謝物の実験です。代謝物[6]を投与したときの代謝物の生成を見ております。

18行目、未変化の代謝物ということで記載していたところを被験物質である代謝物[6]ということで修正をいただいております。

〇〇、ここはコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

事務局の提案のとおりで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、続いて次のページです。79ページ目、急性毒性試験です。代謝物[13]を実施しております。LD₅₀が1,000 mg/kg体重、それから、3ポツで遺伝毒性、代謝物[6]が実施されております。こちらは表中のページ数を〇〇から修正いただきました。

また、80ページの下ボックス、事務局ボックスですけれども、OECDガイドラインからの逸脱です。24時間だと上限1%になっているけれども、1.3%になったということですが、これについて、〇〇から遺伝毒性のほうのコメントをよろしくお願いします。OECDガイドラインからの逸脱に関してです。

○ ○○

そのような方針でしたら、事務局案でいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということでした。

それでは、4ポツに行きたいと思います。その他の試験です。QSARに関するデータですけれども、こちらは当初OECD QSAR Toolboxの記載がありましたけれども、毒性等の予測を行うQSARとは異なるということから、削除の案といたしました。この件に関して先生方からコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

多分問題ないかと思います。ありがとうございます。

それでは、次は82ページに移りたいと思いますけれども、公表資料による毒性評価ということで、ラットのLD₅₀ですね。原体、それから、復帰突然変異のデータが紹介されております。

ここまでのところで先生方からコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、事務局、引き続きよろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価に入る前に、前回御審議いただいた部分について、前回の御審議を受けて修正や追記を行った部分がございますので、御紹介させていただければと思います。

9ページにお戻りください。

まず環境動態の試験でございますけれども、○○、○○からは特にコメントはない旨を頂戴してございます。中身につきましても、事務局から特段修正などをお願いする、確認をお願いする点はございません。

それから、植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては14ページからになりまして、申し訳ございません。前回コメントの御紹介が漏れてございましたので、そちらを御紹介させていただければと思います。19ページをお願いいたします。

作物残留試験の結果でございます。国内での試験、それから、海外での試験が行われてございまして、海外の試験結果につきまして、97ページから99ページにかけて別紙4としてデータを記載してございます。この中に幾つか括弧で囲われた数字が出てくるのですが、こちらにつきまして○○に御確認いただきまして、修正と脚注の追記をいただいております。

99ページを御覧ください。

この括弧で示した値は検出限界から定量限界の範囲の値であるので、そのように書いたほうがよいというコメントを頂戴いたしまして、いただいた御指摘に基づき修正を行って

おります。

そのほかにつきましては、植物代謝試験、作物残留試験につきましては特にございせん。

続きまして、19ページにお戻りいただきまして、29行目からが家畜代謝試験でございまして、こちらは前回御審議いただいた際に、22ページ、ニワトリの全卵で抽出残渣がかなり多かったという点を踏まえまして、本文に追記すべきとの御意見がございましたことを踏まえまして、24行目から25行目に追記する案としてございます。

それから、24ページの5行目から家畜における主要代謝経路を記載してございますが、代謝物20の説明が以前水酸化としか書いていなかったのですけれども、酸化と水酸化両方ありましたので説明を追記したのと、あとは記載整備を行ってございます。

続きまして、ラットの動物体内動態試験を御覧ください。25ページからになりまして、こちらにつきましては、30ページに代謝の結果を記載してございます。

こちらに関しまして、〇〇より代謝経路について御解説いただく資料を頂戴いたしました。机上配布資料2を御覧いただければと思います。

先生から別途御解説はいただきたいと思っておりますけれども、いただいたものを動態の先生方にも御確認いただきました。〇〇からは追記するコメントはありませんといただきましたが、ラット性差に関しては〇〇が詳細な考察をしてくださりましたので、代謝部分に反映できればよいかと存じますといただいています。さらに、主要な代謝経路に種差はないのですが、ラット、マウス及びウサギを用いた動物体内の予備試験の吸収率は、ラット、マウスが35%、23%ぐらいなのに、ウサギは75%~77%と高く、ラット性差のように加水分解活性や腸内細菌の影響ではないかと考えられますといただいております。

事務局にて代謝部分に反映できればといただいたコメントに対しまして、主要代謝経路の記載を修正する案でいかがかと思ひまして、修正案を記載してございます。具体的にどういった点を修正したかと申しますと、以前は記載の順番を①代謝物[1]の生成、②として代謝物[1]の水酸化や酸化による代謝物の生成、③として代謝物[1]のエステル加水分解による代謝物の生成と記載していたのですけれども、〇〇よりいただいた主要代謝経路を拝見しますと、③の代謝経路について特に御解説をいただいておりますので、そちらがより前になるように②と③の記載位置を変える修正案を作成してございます。それから記載整備、追記をしてございます。こちらについて御検討いただければと考えております。

あとは、36ページに参りまして、36ページはラット、マウス、ウサギの動物体内動態試験の結果を記載しているところなのですけれども、12行目のところ、標識体の記載に誤りがございましたので修正してございます。

少し範囲が広いのですが、一般毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、最初から順を追って確認していきます。9ページをお願いします。

まずは9ページの土壌中動態試験ですけれども、こちらについては特にコメントはないということでしたが、先生方、よろしかったでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次は14ページ目を御覧ください。

植物、家畜等における代謝及び残留試験の部分になります。ここの19ページ目になりますけれども、26行目のところに海外の試験に関して青字で記載がありますけれども、実際の記載部位は97ページから99ページに該当しますけれども、こちらのほうに〇〇からコメントをいただいております。

先生、事務局の修正も踏まえましてコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、こちらの修正案でよしということですよ。

それから、次は19ページ目の下のほう、29行目からですけれども、家畜代謝試験になっております。こちらは22ページ24行目からなのですけれども、全卵の抽出残渣についての修正がございます。これは前回の議論を受けましての修文になりますけれども、先生方、こちらはよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、25ページ目を御覧ください。こちらは動物体内動態試験になっております。

こちらのコメントが出ているのが30ページ目になります。こちらの代謝経路についての説明ですけれども、今、〇〇から詳細な代謝の解説を机上配布資料の2でいただきました。それを基に事務局のほうで修文をしていただいているのですけれども、まずは〇〇のほうから机上配布資料2について御解説いただければと思います。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

全部説明するとかなり時間がかかりますので、ポイントだけに絞って話をさせていただきます。

結果的に、一番最初のページに書いているように、これはかなり私の推論が入っているのですけれども、基本的には剤が入ってアセチル基が加水分解してきて外れて代謝物ができる。これがまず第1のステップで、その後、さらに加水分解を受けて、[8]、[2]という方向に代謝されるというのが剤の特徴で、さらに、ここで加水分解されないものが水酸化によって、P450によって水酸化あるいは酸化を受けるという経路のようです。

その経路は裏の表に載せていますけれども、2ページです。基本的には今申したように、

フロリルピコキサミドのアセチル基が加水分解されて[1]になる。その下、さらに真ん中のアミド結合が加水分解を受けて、主に[8]と[2]になる。これが全体の代謝の大半、50%以上この経路で行っているようなデータと見受けました。その残りが黒い矢印で示しておりますように、各炭素が酸化を受けるという経路で、最終的に代謝を受ける。

[8]と[2]は、特に[2]はさらにグルクロン酸抱合を受けて、主に酸となって排泄される。[8]も後で出てきますけれども、これもどうも抱合を受けているようなデータが見えます。

結論から言うと、今言いましたように、私は実は前回代謝産物[8]が非常に多いので、これが原因か、毒性に関係しているのかということを行ったかもしれませんが、どうもそうではなくて、ここでアミド結合が加水分解されることによって[8]と[2]になりますけれども、[8]はカルボン酸体になりますので非常に水溶性が上がって、結果的に分子量が低いので、尿中に恐らくトランスポーターによって速やかに排泄される。

[2]のほうは抱合体が非常に多く排泄されています。いわゆる代謝産物、酸ですね。グルクロン酸抱合体になっておりますので、分子量が抱合を受けて上がるので、これは大半が胆汁のほうに排泄されるという結果で、全体的にみると、代謝、すなわちアミド結合が加水分解される。この量は雌のほうが非常に高いのです。その結果、雌でこれが大量に主に代謝されますので、できた[8]は速やかに尿中、糞中にも行きますけれども、主に尿中に排泄されて、結果的にAUCは雄より雌のほうが低くなるという結果だろうと思います。

毒性をみると、ラットに関しては、雄のほうが毒性が出ているけれども、雌のほうが出る程度が低いところを考えますと、代謝が雌のほうが高いという結果がどうも毒性と関係しているのではないかと。恐らく雄のほうは酸化代謝産物が雌に比べると多いのです。だから、これがひょっとしたら体内に比較的残って、毒性を出しているのではないかとというのが私の私見といたしますか考えたところです。

もう一つ分からないのが、要するにこの加水分解がデータを見ると、量的に見ると、雌のほうが高いのです。ところが、ラットの場合、加水分解酵素は幾つかありますけれども、これは雄のほうが活性が高いです。そこが何で雌がこういうふうが高いというのが分からなくて、一つは腸内細菌でかなり投与されたものが加水分解されているのではないかとというのが私の見解で、では腸内細菌の代謝にラットで雄雌に差異があるのかというのを調べたのですが、2つのAIを使って調べたのですが、出ませんでした。テストステロンの代謝に関しては若干出てきましたけれども、加水分解酵素におけるラットの腸内細菌の生産に関する報告は見当たりません。私もそれは存じ上げておりません。この性差が現れたというのはデータの的には事実なのですけれども、理解できないというのが私の見解であります。

あと、若干訂正をさせていただきます。一番最初の1ページの上から6行目、[1]の加水分解活性の高さに相関しておりと書いてありますけれども、これは逆の相関と理解してください。要するに、加水分解の高いほうが毒性が低いと。

それからもう一点、中のほうを見ていただいて、4ページ目です。上から3行目に代謝物[6]と書いてありますけれども、これは[5]の間違いです。

それから、もう一点ありまして、6ページの上から5行目の丸で示した部位、[2]系代謝産物の排泄率は雄のほうが高いと書いてありますけれども、これは間違っています。雌のほうが高いに修正していただければいいと思います。

細かいことはこれを見てもらえば分かるのではないかと考えておりますけれども、このくらいの説明でよろしいでしょうか。これ以上説明するとかなり長くなりますので、以上です。

○ ○○

ありがとうございました。詳細に解説していただきました。

性差が出てくるのは、加水分解に逆相関している、その原因は腸内細菌等が考えられるのだけれども、決定的ではないということだったと思います。ありがとうございます。

それを受けまして、30ページにお戻りください。代謝の部分の記載なのですけれども、14行目からのフロリルピコキサミドのラット体内における主要代謝経路は云々のところを、ボックスの下のほう、事務局修正案で記載順を入れ替えて記載整備をしてある案を御提案いただきました。

こちらについて、○○、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

○ ○○

私もさっき見て、ちゃんと私の考えと同様に訂正されているなど理解しましたので、これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もこちらのほうでコメントを色々いただいていたけれども、全体を通してコメントをいただければと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

修正していただいて分かりやすくなったかと思います。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それから、ここは大丈夫ですね。

あとは、36ページ。

○ ○○

事務局です。

追加の御確認のお願いで恐縮なのですが、今、ラットの主要代謝経路についてこのような修正でよいということで、ありがとうございました。

全く同じではないのですけれども、同じような記載が家畜代謝試験の主要代謝経路にもございまして、24ページを御覧ください。こちらの記載ぶりも②と③を入れ替えるとい

う方向性でよろしいか、御検討いただければと思います。家畜のほうは雌でしか実施されてごいませんので、今のラットの話のまま当てはめられるかどうかは分からないのですけれども、御検討をお願いできればと思います。

○ ○○

24ページ目になりますね。24ページの5行目からの記載になりますけれども、こちらについていかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

文言の訂正はこれでいいと思います。

ただ、代謝産物はあくまでも臓器での代謝産物の量なので、一概にこれをトータルの代謝物と判断しにくいというのは実際にあるのですけれども、文言の記載はこれで結構かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からもコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

そろえてこのままでもいいかと思いますので、○○がこのままでいいと言われていましたので、これでよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、24ページは事務局案ということで、この修正でいかせていただきます。

あと、36ページ目の代謝の部分で、12行目、文言修正がございました。

以上で代謝の部分は終了ですけれども、先生方、追加で何かコメントはございますでしょうか。

なければ、毒性のほうをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き一般毒性のほうをお願いいたします。

39ページからになりまして、先生方からは特に追加のコメントはない旨を頂戴してございます。

前回の御審議を受けまして予備試験の結果を追記するということとされましたので、48ページにラットとマウスの亜急性毒性試験の結果、それから、49ページから50ページにかけてイヌの2～5日間の亜急性毒性試験の結果を追記してございます。御確認いただければと思います。

それから、前回お伺いしておらず大変申し訳なかったのですけれども、61ページを御覧ください。

61ページの7行目下の【事務局より】ボックスです。本剤に係る急性神経毒性試験は、90日間のラットの試験と併合で実施されてございますけれども、急性神経毒性試験、急性及び急性遅発性神経毒性試験、発達神経毒性試験が実施されてございません。ドシエにおいて理由が提出されてございますので、こちらの妥当性について御検討いただければと思います。

内容は、急性神経毒性試験につきましては、急性経口毒性試験と90日間の亜急性の毒性試験で神経毒性を示す所見が認められなかったこと、並びに本有効成分の構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないことから実施しなかったとされてございます。また、急性遅発性神経毒性試験、28日間反復投与遅発性神経毒性試験につきましては、90日間の亜急性毒性試験でコリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったことから実施しなかったと記載されてございます。発達神経毒性試験につきましては、90日間の亜急性毒性試験、繁殖毒性試験において神経毒性を示す所見が認められなかったことから実施しなかったとされてございます。御検討をお願いいたします。

一般毒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、39ページ目から一般毒性試験になりますけれども、先生方からは特に追加のコメントはございませんということです。

まず48ページ目にラット、マウスの予備試験、それから、49ページ、50ページ目にイヌの予備試験のデータが追加されておりますけれども、先生方、特にコメントはないと思いますけれども、これで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、61ページ目です。こちらが審議が漏れていたということですが、神経毒性の取扱いです。まずは、亜急性神経毒性試験が実施されているのですが、急性毒性、遅発性、それから、28日間発達神経毒性が実施されていない理由ということで、まず急性神経毒性のところに記載されているのは、神経毒性を示す所見がこの一連の試験で認められていない。それから、有効成分の構造に既知神経毒性物質との類似性がないということから、実施は必要ないだろうということです。

②と③なのですけれども、急性遅発性神経毒性、それから、28日間反復投与遅発性神経毒性ですが、コリンエステラーゼ阻害が認められなかったと記載されておりますけれども、多分コリンエステラーゼ阻害様の変化が認められなかったということだと思っております、それで実施していないと。発達神経毒性も繁殖毒性試験において神経毒性を示す所見が得られていないことから実施しなかったということですが、この妥当性についてお伺いしたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

いずれも妥当だと思いますので、受入れ可能と思います。

以上です。

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

いずれも妥当だと思います。

今、僕はフォローできなかったのですけれども、コリンエステラーゼ活性阻害は、コリンエステラーゼ活性の測定はされていなかったか。

〇 〇〇

されていなかったと思います。

〇 〇〇

されていなかったですね。評価書に書いていないから、もしされているなら評価書に書くべきだなと思いながら見ていたのですけれども、きっとされていなかったですね。確認して、もしされているのであれば、評価書のほうに書いたほうがいいと思う。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局も一応確認をよろしくお願いします。なければこのままでオーケーです。

それでは、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も問題ないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、一般毒性のところまで終了しましたので、食品健康影響評価のほうですかね。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、食品健康影響評価のほうをお願いいたします。

ページは83ページでございます。

83ページ4行目からは植物代謝試験の結果を記載してございます。

〇〇より大麦との御指摘をいただきました。植物代謝試験は小麦で実施されているかと存じますので、そのように記載してございます。大麦につきましては海外の作物残留試験で出てまいりますので、16行目から記載してございます。認められた代謝物のうち、代謝物[1]、[4]、[6]が10%TRRを超えて認められたと記載してございます。こちらは小

麦で、それから、トマト及びレタスでは、未変化のフロリルピコキサミド及び代謝物[1]が10%TRRを超えて認められたと記載してございます。

続きまして、11行目から作物残留試験の結果を記載してございまして、こちらは国内における結果のうち、それぞれ親化合物、代謝物の最大値を記載してございます。16行目からは海外の大麦における残留値を記載してございまして、こちらでも代謝物を併せて記載してございます。

続きまして、23行目から畜産動物を用いた家畜代謝試験の結果を記載してございまして、可食部において代謝物[1]、[2]、[3]、[6]、[7]、[12]、[14]、[16]、[17]が10%TRRを超えて認められたとの記載案となっております。

26行目からは、畜産物残留試験において泌乳牛での最大残留値を記載してございまして、代謝物[1]が0.239 µg/g認められたと記載してございます。こちらは未変化のフロリルピコキサミドよりも高い値となっております。産卵鶏における結果は全て検出限界未満というものでございました。

32行目からラットを用いた動物体内動態試験の結果を記載してございまして、吸収率が低用量投与群で19.3%~23.9%、高用量投与群で9.03%~11.6%と算出されたとの記載案となっております。

そのほか、臓器及び組織中での濃度、排泄率につきまして記載してございまして、投与放射能は主に糞中に排泄されたとの記載案となっております。

それから、代謝物についても記載してございまして、こちらは胆汁、糞、尿、血漿などの代謝物を記載してございます。

11行目からは各種毒性試験の結果としましてまとめを記載してございまして、フロリルピコキサミド投与による影響は主に体重増加抑制、消化管（水様便等）及び血液（ラット、貧血）に認められたとの記載案となっております。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったの記載案となっております。先ほど発生毒性試験のところ、この試験の条件についてお話があったかと存じますが、こちらの内容で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、15行目からはばく露評価対象物質に関する記載でございまして、植物代謝試験、家畜代謝試験の結果、10%を超える代謝物として認められたものを記載しまして、ラットにおいて検出された代謝物についても確認をしてございます。18行目の代謝物[4]、[6]、[14]はラットで認められてございませんが、作物残留試験における結果、親化合物より低いということ、それから、代謝物[14]については、植物代謝試験における残留値は親化合物より低く、ニワトリを用いた家畜代謝試験においては脂肪のみに認められて、残留値は親化合物より低いという記載案となっております。一方で、代謝物[1]につきましては、農産物及び畜産物において親化合物と同等又は高い残留値が認められたことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフロリルピコキサミド及び代謝物[1]と設定したとの記載案となっております。

〇〇より、ばく露評価対象物質について了解しましたとコメントを頂戴してございます。
28行目からはADI、ARfDに関する記載でございまして、ADIにつきましては、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうちの最小値がウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量9.58 mg/kg体重/日であったということから、これを根拠として安全係数100で除した0.095 mg/kg体重/日を許容一日摂取量と設定したとの記載案となっております。

また、ARfDにつきましては、単回投与等による生じる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断したとの記載案にしてございます。

85ページの6行目からは海外における評価結果を記載してございまして、JMPR、EPA、APVMA、HCを記載してございます。御検討をお願いいたします。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、83ページの食品健康影響評価です。

こちらは最初の4行目のところです。植物代謝試験の結果の小麦のところでは〇〇より大麦と修正いただいておりますけれども、16行目のほうの海外の試験の大麦ということが記載されておりますので、ここは小麦でも大丈夫だと思いますが、〇〇、大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。勘違いです。原案のままでもいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、4行目から植物代謝試験の結果が記載されております。

それから、12行目は作物残留試験の結果、そして、24行目ぐらいから家畜代謝試験の結果、畜産残留試験の結果が記載されております。

また、32ページ目からは動物体内動態の結果が記載されてございまして、84ページ目の10行目までの記載がございまして、こちらの記載については先生方から特にコメントはいただいておりますけれども、代謝関係の先生方、これで大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

引き続きまして、11行目からですけれども、毒性試験のサマライズをしていますが、催奇形性についてもそのまま通常の記載方法で記載されておりますけれども、生殖発生毒性の先生方、いかがでしょうか。何か一言加える必要はございますでしょうか。

(同意の意思表示あり)

〇 〇〇

〇〇は同意ということですので。ありがとうございます。〇〇もありがとうございます。〇

○は御退出ということで、それでは、個別の試験のところには記載しておりますので、サマリーのところには特段追記しないということで、ここでまとめさせていただきます。

15行目からがばく露評価対象物質になりますけれども、色々10%TRRはこういったもの認められたのですが、残留値は親化合物より低かったということですが、代謝物[1]のみということで、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフロリルピコキサミド及び代謝物[1]と設定したということで、○○のほうから了解いただきましたということです。

皆さんのほうから特にこれは御異論ないと思いますけれども、大丈夫でしょうか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

1つよろしいですか。84ページの16行目なのですからけれども、家畜の代謝物で[3]と[16]と[17]が10%TRRを超えているというのはどのデータになるのでしょうか。今、その確認をと思って表23を見ているのですが。

○ ○○

代謝物[3]、[16]、[17]ですね。

○ ○○

よろしいでしょうか。[3]と[16]と[17]ですよ。

まず、[3]につきましては、21ページの表20、こちらはヤギの試験の結果なのですが、2つの標識体を用いて実施されておりまして、表20のほうには[3]と[17]について腎臓で27.3%TRR、12.9%TRR認められています。

あと、[16]のほうは表21になるかと思いますが、こちらで腎周囲脂肪、大網脂肪に10.0%TRR認められている結果が出ています。

ニワトリのほうはにわかには見つけられないのですが、ヤギにつきましては以上でございます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

確認が取れたようです。大丈夫でしょうか。

ほかの先生方、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

ということで、ADIはウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量の9.58 mg/kg体重/日を根拠に設定しており、ARfDは設定しないという案です。参考までに、85ページから海外のJMPR、これもウサギの発生毒性試験、EPAは一般集団と13～49歳の妊娠可能な女性として別個にしてありますけれども、女性の場合はウサギのデータ。それから、APVMA、HCもウサギの発生毒性試験のデータを使用しております。

ということで、本日の審議を踏まえまして、フロリルピコキサミドの許容一日摂取量

(ADI)については、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である9.58 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.095 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量 (ARfD) につきましては、単回経口投与より生ずる可能性のある毒性影響が認められなかったことから、ARfDは設定する必要がないといたしますが、皆さんよろしかったでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定でございます。

修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メールなどで御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

それでは、そのようをお願いいたします。

続いて、ばく露量算出結果の報告についてです。

事務局から説明をよろしくをお願いいたします。

○ ○○

では、ばく露量算出結果の報告について御説明申し上げます。

参考資料を御覧ください。

こちらのイソシクロセラム及びベンジルアデニンに関しましては、第四専門調査会にて審議をしていただきました。

こちらの評価結果において、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされたことから、消費者庁にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。

今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がありましたので、御説明いたします。

参考資料の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表、1の剤イソシクロセラムにつきまして、対ADI比は幼小児の19.2%等となっていること、2の剤ベンジルアデニンにつきまして、対ADI比は幼少児の0.1%等となっていることの報告が来ております。

また、下の表の1の剤につきまして、対ARfD比は30%以下、2の剤につきまして対ARfD比は1%以下となっていることの報告が来ております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

先生方のほうから何か本件について御質問あるいは御確認事項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、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

申し訳ございません。先ほどコリンエステラーゼ活性について測定しているかとの件につきまして御報告が漏れておりました。90日間の試験を確認しましたがけれども、コリンエステラーゼにつきまして測定はされていませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

コリンエステラーゼは測定されていなかったということなので、そのままということでもよろしくをお願いします。

ほかに先生方から何かございますか。事務局から何かございますか。大丈夫でしょうか。

○ ○○

○○です。

すごく細かいところなのですが、1点だけ、68ページの表79なのですが、脚注の「/: 該当なし」というのは取っておいたほうが紛らわしくないと思うので、外しておいてください。

○ ○○

ありがとうございます。

これはそうですね。投与量の群のところスラッシュを使って該当なしというのはおかしいので、事務局、削除をお願いいたします。

それから、その他、事務局のほうからよろしくをお願いいたします。

○ ○○

では、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3月12日木曜日の午後の開催を予定してございます。

○ ○○

ありがとうございます。

以上、ほかに先生方から何かございますでしょうか。

事務局からもありますでしょうか。

なければ、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上