

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第54回会合議事録

1. 日時 平成28年7月4日（月） 14:00～16:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（バリダマイシン）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）

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、中島（裕）専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、八田専門委員、
本間専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、清水技術参与、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 バリダマイシン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第54回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほどよろしく願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方12名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

人事異動がございましたので、報告させていただきます。

6月17日付で事務局長の姫田が退職いたしました。姫田から先生方への御挨拶を預かっておりまして、机上に置かせていただきました。また、後任は川島が着任しておりますが、今日は所用のため欠席させていただいております。

以後の進行を、三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（バリダマイシン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等でも御連絡いたしました。本日の会議については非公開で行いますのでよろしく願います。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、
資料1として 農薬専門調査会での審議状況一覧、
資料2として バリダマイシン農薬評価書（案）（非公表）、
資料3として 論点整理ペーパー（非公表）、
を用意させていただいております。

議事次第、座席表につきましては、中山先生のお名前が入っていないので、公開するものについてはきちんと修正したものを公開させていただきます。

報告書と、今回、事前に先生方からいただいていた御質問に対する申請者の回答なのですけれども、全文のほうにつきましては、タブレットで御覧いただけるように御用意しています。内容の概要については、評価書（案）にも記載しておりますので、適宜御覧いただければと思います。

以上です。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか、よろしいようですね。

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」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。

○横山課長補佐

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

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ましたところ、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。

以上です。

○三枝座長

先生方、相違はないですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、農薬バリダマイシンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局から説明をお願いします。

○諧係長

そうしましたら、資料2、バリダマイシン農薬評価書(案)を御覧ください。

まず、3ページをお願いいたします。この剤は1972年に初回農薬登録がされておりました、その後、ポジティブリスト制度導入に関しまして暫定基準が定められております。2016年3月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

6ページの17行目ですが、IUPACの英名につきまして、腰岡先生より御修文をいただいております。

7ページをお願いいたします。1行目にバリダマイシンの構造式がございまして、4行目に7. 開発の経緯がございます。バリダマイシンはグリコシド系の殺菌剤となっておりまして、トレハラーゼ阻害活性により殺菌作用を発現すると考えられております。今回農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大: ブロッコリー、うめ等)がなされてございます。

別紙1、46ページでございますが、化合物名につきまして、中島美紀先生から御修正をいただいております。

8ページの9行目から1. 動物体内運命試験(ラット)でございます。① 血中濃度推移の薬物動態学的パラメーターは表1に示されてございます。20行目から、杉原先生から御修正をいただいて、一部事務局で修正させていただいております。「バリダマイシンの主要な吸収体が腸内細菌により生成される代謝物Dであると考えられることから、高用量群では腸内細菌による代謝が飽和し、代謝物Dの生成量が投与量に比べて低下したためと考えられた」と御修文をいただいております。

山添委員から修文の御意見がございまして御紹介させていただきます。「バリダマイシンは主に腸内細菌により代謝物Dが生成された後吸収されと考えられることから、高用量群では腸内細菌による代謝が飽和し、代謝物Dの生成量が投与量に比べて低下したため」と御意見をいただいております。

○横山課長補佐

少し補足させていただきますと、杉原先生からいただいていた吸収体があるという言葉なのですけれども、余り評価書で使われたことはないということで、意味が同じでかわる文章になるようにということで御意見をいただいたものです。御検討いただければと思います。

○杉原専門委員

「吸収体」という言葉は、もともと書いてあったような気がするのですけれども違いましたか。私も「吸収体」という言葉は引っかかっていたところですので、山添先生に御修文いただいたもので結構かと思います。

○諧係長

続きまして、9ページをお願いいたします。

2行目から② 吸収率でございますけれども、バリダマイシンの経口投与後48時間における吸収率は、少なくとも37.6%と算出されております。

9ページの8行目（2）分布のところでございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されてございます。こちらは永田先生から「体内に残留したものの多くは、分解された糖が体内成分として取り込まれたものとする。一方、投与に使用された本剤はすべての炭素がラベルされたものが使用されている。このことからすると、このμg/g値はそれを考慮して求めたのか」とコメントをいただいております。

10ページの3行目（3）代謝でございます。まず① 尿、糞及び呼気中代謝物は表3に示されてございます。低用量群では、尿中に未変化のバリダマイシンが1.0～1.2% TAR認められておりまして、代謝物としてはAが認められております。糞中には、未変化のバリダマイシンは雄では検出されず、雌では2.9% TARが認められております。

一方、高用量投与群では、尿中に未変化体のバリダマイシンが1.0～1.1% TAR認められておりまして、代謝物としてはAが認められております。糞中にも未変化のバリダマイシンは29.5～33.3% TAR認められておりまして、代謝物としてはAが認められております。この文につきましては、杉原先生から御修文をいただいております。

11ページの5行目、② 尿、糞及び胆汁中代謝物でございますけれども、尿、胆汁及び糞中の代謝物は表4に示されてございます。胆汁中にも未変化のバリダマイシンは認められておりませんでした。3種の未同定代謝物が認められております。

11ページの14行目でございますけれども、杉原先生から「バリダマイシンA静注時にはほとんど尿中に排泄されること及び腸内細菌により *in vitro* 実験でエーテル結合が開裂されたとのことにより、『主に腸内細菌による』を入れてみました。ご審議お願いします」ということで、コメントをいただいております。

12ページの5行目（4）排泄でございます。① 尿、糞及び呼気中排泄でございます。こちらの結果が表5に示されておりまして、投与後24時間で86% TAR以上が尿、糞及び呼気中に排泄され、投与後72時間では92% TAR以上となりました。主に糞中に排泄されてお

ります。

12ページの17行目、② 尿、糞及び胆汁中排泄でございますけれども、結果は表6に示されてございます。投与後48時間で75.6%TARが尿、糞及び呼気中に排泄され、投与後72時間では92%TAR以上となりました。主に糞中へ排泄され、胆汁への排泄は僅かであったということです。

動物体内運命試験については以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

8ページから行きたいと思っておりますけれども、杉原先生に修文をいただいております、先ほど事務局からも説明がありましたが、山添先生の修文とほぼ同じ内容だと私は理解したのですけれども、山添先生、この修文でいかがでしょうか。

○山添委員

私はこれで結構なのですが、今、ちょっと気になったことが一つあります。放射能のラベルのところは、出発原料がグルコースでラベルをされていて、12ページの1-1、動物代謝試験、TBMの0020Jの最後のセンテンスの下から2行目のところに、わかりますか、通知してくれますか。

○堀部課長補佐

今しました。左側に赤いタブが出ていますでしょうか、そちらを御覧いただければ1ページに行きましたので、その先で12ページに飛ばさせていただきます。

○山添委員

1,000 mg/kgでという一番下の段落のところが「単回投与をした際の」というのはあります。

そのところなのですが、下から3行目のところから、「これは1,000 mg/kgにおいて、腸内細菌によるバリダマイシンAの代謝に飽和が生じ、Bグルコースの生成量が減少し、結果として、Bグルコースの吸収量が低下したためと考えられた」という記載になっているのです。要するに、グルコースにラベルが入っていて、グルコースが途中で切れてしまったがために、切れたものと切れていないものの両方が吸収をされて、結果として、グルコースが減ったから吸収が減っているように見えますという表現なのか。

○永田専門参考人

私に説明させてください。私がコメントしているところはそこと同じなのです。

これは、全部がラベルされていますから。

私もそこは頭をいろいろひねって、実はいろいろなところでコメントをつけたのですけれども、よく考えたら全部ラベルしてあるのです。

○山添委員

全部ラベルしているのではないのではないかと、8ページのグルコースだけなのではないのですか。

○永田専門参考人

そうなると、このデータというのは全然おかしくなりますね。

○山添委員

もともとどこをラベルしたかというデータはありますか。多分、永田先生のおっしゃりたいところはそこなのだと思うのです。

○三枝座長

調べている間に永田先生に伺いたいのですが、要するに、先生のコメントはこの数値が低過ぎるのではないかということでしょうか。

○永田専門参考人

最初にそう思って、いろいろなところにコメントをつけたのですが、仮に変えてあると思って全部ラベルされると、全部で炭素数が6つになってしまうのです。一番下のグルコースが1個足りないのです。だから、厳密に言うと外れたグルコースはカウント量が少なくなっていて、そのままカウントから計算すると、グラムが合わないことになってしまうというのをふと思った。ほかのところはほとんど同じなので、大まかな分子量が変わらなければそれほど大きく変わらないと思ったのですが、それからすると、グルコースも1個足りないから変わらないと言われればそうなのですが、厳密に言うとそうかなと思ったわけです。これをどういうふうにして計算したのかというのが疑問に思えて、こういうコメントをつけさせてもらいました。

○三枝座長

今の永田先生のコメントに対して、答えは出ますか。

○永田専門参考人

ここで出ましたから、調べている間に私がずっと気になって言わずにいたことを申し上げたいと思いますけれども、今までの慣例で、ADIに関しては最終的にミリグラム単位で出します。でも、普通は薬理作用のターゲットは分子一分子の反応なので正確に言うと、ミリグラム単位であらわすと化合物の間の強さというのは、比重が違えば比較できないことになります。だから、そろそろそういう考え方も必要な、要するにどこかで、molで毒性の強さをあらわすということも考えていかないといけないのではないかとこれも見ながら感じましたので、そのへんも含めて御検討をお願いしたいと思います。

○三枝座長

なかなか難しいと思いますけれども、事務局、何かありますか。

○横山課長補佐

そのへんの評価書の表記などについても、さんざん御意見はいただいていた、今のまとめ方に何とかまとめていただいているのが現状で、毒性試験はmg/kgでやっていることもありますし、あえてmolではなくて、親化合物に換算したmg/kgで、これまで先生方には御容赦いただいているところであるという経緯を御説明させていただきます。

○永田専門参考人

それはわかります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。調べはついたでしょうか。

○横山課長補佐

一応、今見つかっている範囲ですと、抄録と同じように「全ての炭素を標識した」という記載が報告書の中にもありまして、合成方法まではさかのぼれていないのです。

○山添委員

この文章では「全ての炭素を ^{14}C で標識したグルコースを出発原料にして」と書いてあるのです。それがどの段階の原料なのか、つまり、2分子のアミノ基が入った部分があって、それに後からグルコースを付加したのか、それとも、最初の出発からその菌の抗生物質をつくらせるために入れた段階で実は結果が違ってしまうのです。どちらですかと聞いているのはそのところで、結局、永田先生のことともそこで関係していて、後から最後のグルコースの部分だけを入れているのであれば、今回の話で下がったというのは文章上ありますよね。

○永田専門参考人

抄録の中には、全部ラベルがしてある。

○山添委員

全部ラベルがしてあると書いてあるのです。

○杉原専門委員

抄録の263ページの構造式には、全ての炭素に全部星がついています。

○永田専門参考人

体内に戻っているものと、口に出るものをあわせると大体3割ぐらいなのです。構造的に言うと、グルコースのラベルの強さは1/3ぐらいになりますので、恐らくかなり残っているものと出るものはグルコースが原因であると。その後、例えば上のものは多少吸収されているけれども、腸内細菌で分解されたときにほとんどは吸収されなくて、ある一部が吸収されているというのが、この吸収のパターンかなと私は解釈したのです。

○三枝座長

そうしますと、先生からいただいた9ページのコメントに対する答えとしてはどういうことになりますか。

○永田専門参考人

要は、グルコース単位でそういう計算がなされているのかです。ほかのものも含めて、グルコースが外れたものが糞中に出ますので、そのへんのところは今言ったレベルの考慮がなされて、計算されても、単純に全体の比放射活性で計算しているのか、そのへんについて聞いていただければいいかなと思います。

○横山課長補佐

そこは試験の実施からして、放射能のラベルカウントから計算していますので、どうい

った代謝物がどの臓器には行つてというところの分子量で換算しているわけではないので、これ以上は追えないのだと思うのです。

○永田専門参考人

先ほど言った体内に残っている全部がグルコースではなくて、一部ではほかのものも残っていると思うので、厳密にそれは難しいと思います。ただ、72時間後のレベルで残っているものの大半はグルコースの体内に吸収されたものだと判断すると、そのへんは考慮をしてもいいかなと思った次第です。

○三枝座長

ありがとうございます。

これはちょっと追跡ができないかもしれないので、このへんで打ちどめにしたいと思います。

進みまして、今までの議論から、11ページの杉原先生の「主に腸内細菌による」というのは、これでよろしいですか。

○永田専門参考人

私は結構です。

○杉原専門委員

先ほど「吸収体」と書いたのは私だったので、山添先生から御提案いただいた文章に直していただければと思います。

○三枝座長

もう一度読んでいただきます。

○横山課長補佐

文が練れていないのですが、趣旨としては、バリダマイシンが腸内細菌によってDが代謝されて、そのDが。

○杉原専門委員

代謝物Dがグルコースで。

○横山課長補佐

「グルコースに代謝されていて、高用量投与群では、腸内細菌による代謝が飽和して、代謝物Dの生成量が投与量に比べて低下するので線形にならない」という文章になるように文章を整えさせていただきます。

○三枝座長

杉原先生、それでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

結構でございます。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、動物代謝で総合的に何かありますか。

○永田専門参考人

特にありませんけれども、グルコースの大半が吸収されて、ほかのものは微量だということで、それほど大きな問題はないのかなという感じを受けました。

○三枝座長

ありがとうございます。

杉原先生、何かございますか。

○杉原専門委員

結構でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物のほうに進んでください。お願いします。

○諧係長

13ページの6行目から2. 植物体内運命試験でございます。まず(1) 水稻でございますけれども、結果は表7に示されてございます。残留放射能濃度は稲わらで最も高く、次いで、もみ殻及び玄米でございます。稲わら及びもみ殻中の主要成分は未変化のバリダマイシンであり、代謝物としてAが最大24.9%TRRを認められております。玄米中の主要成分は、代謝物Aで最大14.6%TRRが認められております。ほかに極性成分が多数検出されておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございます。

14ページの3行目(2) レタスの試験をお願いします。結果は表8に示されてございまして、レタス試料中の主要成分は未変化のバリダマイシンで、10%TRRを超える代謝物としてAが認められております。ほかに高濃度処理区で代謝物B及びCが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございます。

14ページの18行目(3) だいの試験でございます。結果は表9に示されてございます。残留放射能濃度でございますけれども、葉部で最も高く、次いで、さや及び子実でございます。主要成分は葉部、さや及び子実のいずれにおいても未変化のバリダマイシンで、低濃度処理区の子実においては、代謝物Aが10%TRRを超えて認められております。そのほか極性成分が多数検出されておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございます。

15ページの16行目でございますけれども、こちらは腰岡先生からコメントをいただいております。、「どのような植物構成成分に取り込まれるのかが不明です」というところで「更にB、C及び極性成分等に代謝される」ということで御修文をいただいております。

15ページの21行目、3. 土壌中運命試験でございます。(1) 好氣的土壌中運命試験でございますけれども、土壌抽出液中のバリダマイシン及び分解物の経時変化は16ページの表10に示されております。主要分解物は、Aが処理1日後に49.9%TRR認められてございまして、ほかに微量分解物としてB、C及びDが同定されております。

16ページの16行目(2) 好氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果は表11に示されてございます。主要分解物として、Aが処理1日後に土壌中で最大31.5%TRRを検出され

ておりまして、そのほかの分解物といたしまして、B、C及びDが処理3日後に系全体で4.6～6.9% TARが認められてございます。

17ページの5行目でございます。中山先生よりコメントをいただいております、「『エーテル結合』は『グルコシル結合』の方が適当な表現と思います」ということで、御修正をいただいております。

11行目(3) 土壌吸着試験でございますけれども、こちらはバリダマイシンを16時間振とうしますと不安定であることが判明し、土壌吸着係数を求めることは困難と考えられたとあります。

19行目4. 水中運命試験でございます。(1) 加水分解試験でございますけれども、いずれの緩衝液におきましても、処理5日後の分解率は10%未満であり、バリダマイシンは安定であったという結果になってございます。

18ページの4行目(2) 水中光分解試験でございます。結果は表12に示されてございまして、主要分解物としてDを生成したとございます。

23行目5. 土壌残留試験でございます。結果は表13に示されてございます。

19ページの7行目、6. 作物残留試験でございますけれども、結果は別紙3に示されてございまして、バリダマイシンの最大残留量は最終散布14日後に収穫したものの果皮の1.40 mg/kgであった。また、可食部におけるバリダマイシンの最大残留量は最終散布7日後に収穫したみかんの果皮の0.97 mg/kgであったということで、こちらは可食部でないものの果皮につきまして、事務局で修文をさせていただいております。

以上でございます。

○横山課長補佐

1点、17ページの5行目の「エーテル結合」を「グルコシル結合」に修正いただいたことに関連いたしまして、評価書の植物代謝ですと、15ページの15行目にも「エーテル結合の開裂」という言葉がありまして、11ページの14行目にも同様にありまして、こちらともあわせて修正したほうがよいかどうかを御確認いただければと思います。お願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思いますが、まず、15ページは腰岡先生に修文いただきましたけれども、こちらのほうがわかりやすいと思いますが、腰岡先生、何かありますでしょうか。

○腰岡専門委員

特にこれで。このほうがわかりやすい。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、横山さんから話がありましたけれども「エーテル結合の開裂」とするか「グルコシル結合」とするかで、今までずっと「エーテル結合の開裂」という言葉を使っていました

が、中山先生、この点はいかがでしょう。

○中山専門委員

これは「グルコシル結合」のほうが多分適当な表現かと思いますので、この場合はそちらにしていいただければと思います。

○三枝座長

動物代謝の先生方、いかがでしょう。

○永田専門参考人

グルコシルがあるというので、わかりやすいと思うのでむしろこちらのほうがいいと思います。

○三枝座長

今までのところは「エーテル結合の開裂」でよろしいのですか。

○永田専門参考人

これに全部変えたほうがいいのではないか。

○三枝座長

全部グルコシルのほうがよいということですか。

○永田専門参考人

はい。

○三枝座長

それでは、事務局で今までの「エーテル結合の開裂」を「グルコシル」とかえてください。よろしくお願いします。

あと、19ページに事務局の修正がありますがけれども、腰岡先生、これについてはこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、いかがですか。

○中山専門委員

大丈夫だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。これは事務局の修正といたします。

今までのところで、植物の先生、何かございますでしょうか。

○中山専門委員

「グルコシル」ではなくて「グリコシル」が正しいのですか。今、自分で書いていてはと思ったのですがけれども「グリコシル」ですか。

○山添委員

グルコースの場合は「グルコシル」で、糖として区別しない場合は「グリコシル」です。

○中山専門委員

どうでしょうか、グルコースだから「グルコシル」のほうがいいのですか。

○山添委員

どちらでもいいのですけれども、区別するかしないかだけです。

○三枝座長

それでは、中山先生御提案の「グルコシル」ということでお願いします。

一般薬理以降に進んでください。

○諧係長

19ページをお願いいたします。

14行目からの【事務局より】というところがございますけれども、毒性試験に用いました原体の純度は、通例では、評価書には記載してございませんけれども、本剤につきましては原体中の有効成分（バリダマイシンA）の含有量が40%以上で、各試験に使用されている原体の純度も46.0～93.7%と幅が大きいので、記載をさせていただいております。

16行目、7. 一般薬理試験でございます。マウスとイヌを用いた一般薬理試験が実施されておりまして、マウスでは、経口投与されたものにつきましては最大無作用量が1,500、イヌにつきましては、静脈内に投与されたものの最大無作用量が300という結果になってございます。

20ページの5行目、8. 急性毒性試験でございますけれども、バリダマイシンのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施をされております。こちらは表15に結果が示されてございますけれども、LD₅₀に関しまして、どの試験も2,000以上の値が示されている。また、症状としましては、下痢ですとか軟便といったものが観察されております。

22ページの9行目をお願いいたします。義澤先生から、「観察期間が7日と14日の試験がありますが、脚注表記する必要はないですか（毒性が弱いので、特に表記する必要はないと思います）」というコメントをいただいております。

【事務局より】ということで、単回投与の試験では、これまでは特に観察期間について評価書には記載をしておりますが、扱いについて御検討をお願いいたします。

11行目、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。こちらはウサギを用いて試験がされておりますけれども、軽度な粘膜刺激性が認められておりまして、皮膚刺激性は認められてございません。こちらは、12行目で小野先生から「原体体」という記載の「体」を一字削除いただいております。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験におきましては、皮膚感作性は認められてございません。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方からは特にコメントはありませんけれども、義澤先生から観察期間が7日か14日

ということで、事務局から今まで特に期間は記載していないということです、先生方、なくてよろしいでしょうか。

○永田専門参考人

今、事務局より純度が46～93.7%で、薬理のところでは扱った試験ごとに純度を書いてあるのですけれども、これがわかるなら前の動態もぜひ脚注に入れていただきたいと思うのです。そうでないと、正確なことは言えないということになってしまうのです。要するに、不純物はAでしょう、グルコースが外れたものです。それが46%という値のものを使われていたら全く評価できないので、パーセンテージがわかっているのであれば、後ろに入れるぐらいのものがあればここにも入れられると思いますので、ぜひ欄外に記入していただきたいと思います。

○三枝座長

今の先生のコメントに関連するのですけれども、動物代謝のときはバリダマイシン純品の量として表記したのか、こういう混合物なのか、それはどうなのでしょう。

○横山課長補佐

放射活性の純度はすぐにわかるのですけれども、標識体は原体の合成方法とちょっと違う方法で合成すると思うのです。

○永田専門参考人

先ほど言ったように、放射活性は全部ラベルがしてあるから、45%でもピュアになるのです。

○横山課長補佐

いわゆる有効成分がどのぐらい入ったもので実施されているかというのが御用命だと思うのですけれども、ちょっと確認して、永田先生と御相談させていただくことでよろしいでしょうか。

○三枝座長

後ほど永田先生と御相談して、先生、わかる範囲でということよろしいですか。

○永田専門参考人

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○諧係長

23ページの4行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

まず、(1) 3か月亜急性毒性試験(ラット)でございますけれども、結果は表17に示されてございます。100,000 ppm投与群の雌雄で下痢、軟便、盲腸絶対重量増加等が認められてございまして、無毒性量は雌雄ともに10,000 ppmであると考えられます。

表17でございますけれども、義澤先生と小野先生からコメントをいただいております。

て、義澤先生からは「一般状態の観察で尿量を判断するのは難しいと思います。3か月目の尿検査では尿量の減少は観察されていません（抄録104ページ）。また、次の試験で尿量減少（一般状態）は見られていません」。小野先生からは「雌雄ともに尿検査では認められていないです」とコメントをいただいております。表17の「尿量減少」を削除させていただきます。

24ページの2行目から（2）93日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらは結果が表19に示されてございまして、10,000 ppm投与群の雄及び100,000 ppm投与群の雌で盲腸絶対重量増加等が認められておりまして、無毒性量は雄で1,000 ppm、雌で10,000 ppmとなっております。

20行目、（3）3か月間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらですけれども、100,000 ppm投与群の雌雄で盲腸絶対重量増加が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに10,000 ppmとなっております。

25ページの8行目（4）89日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。結果は表22に示されてございます。100,000 ppm投与群の雌雄で下痢、軟便等が認められておりまして、無毒性量は10,000 ppmであると考えられております。

25行目（5）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。結果は表24に示されてございます。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便が認められておりまして、無毒性量は250 mg/kgであると考えられます。

26ページの3行目の表24でございますけれども、義澤先生から御修文をいただいております。

5行目からの【事務局より】というところでございます。本試験におきまして、500 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便が認められておりまして、1年間の慢性毒性試験におきましても、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしました。ラット及びマウスでは、下痢及び軟便が認められておりますけれども、イヌでは軟便のみで下痢は認められておりませんので、本所見の取り扱いについて御検討をお願いいたします。また、イヌにおける無毒性量は2試験の用量設定の差を勘案して、総合評価として250 mg/kg 体重/日としました。これを御検討願いますということで事務局よりコメントをさせていただきます。

高木先生から「軟便もとらえるべきと考えます。無毒性量は250 mg/kg 体重/日で結構です」といただいております。

義澤先生からは、「軟便」は明らかな所見です。また、無毒性量についての250 mg/kg 体重/日でOKです、とコメントをいただいております。

小野先生からは、ARfDのエンドポイントとしてよいということでございますが、500 mg/kgは、ARfDのポイントとしてはいないということで追加のコメントをいただいております。また、イヌの無毒性量につきましては、事務局案に同意しますということでいただいております。

松本先生からのコメントでございますけれども、イヌの500 mg/kgの雌1匹の軟便はARfDの根拠症状になるのでしょうかというコメントをいただいております。

三枝先生からもコメントをいただいております、ARfDについてはエンドポイントとしなくてよい、また、イヌの無毒性量については了解ということでコメントをいただいております。

美谷島先生からもコメントをいただいております、抗菌作用に起因した変化であると推察されます。また、イヌの2試験の無毒性量は250 mg/kgという判断に異論はございませんということでコメントをいただいております。

27ページの2行目、(6)28日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。いずれの投与群におきましても検体投与の影響が認められておりませんでして、無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量の10,000 ppmであると考えられます。亜急性神経毒性は認められておりません。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に進めていきたいと思っておりますけれども、最初の、ラットの3か月間の試験で「尿量減少」というのを削除していただきましたが、先生方、それでよろしいでしょうか、ありがとうございます。

26ページに事務局からのお問い合わせがありまして、無毒性量の250 mg/kg 体重/日は皆さんの意見が一致するところですが、ARfDとしてこれを対象にするかどうかということで、松本先生からは3日目、4日目は認めないし、これはいらないという理解でよろしいですか。

○松本専門参考人

個人的には、この軟便は毒性所見としなくていいと考えました。多分、ほかの先生で所見だということをおっしゃる人がいるだろうなと思ひまして、その先まで考えた上で、ARfDにしなくていいということをお答えしたつもりです。

○三枝座長

ありがとうございます。

ARfDについて言及されていない先生のほうが多いのですが、まずは高木先生に伺いたいのですが、これはARfDの対象とすべきかどうか、いかがでしょうか。

○高木専門委員

250をNOAELとする根拠として、500の軟便を一応毒性所見としてはとったのですけれども、ARfDにするほど特に重篤という所見でもないのと、とらないのであればあえてとらなくてもよいような気がいたします。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

美谷島先生、いかがでしょうか。

○美谷島専門委員

イヌの軟便ですけれども、個体表を見ていくと、割と3日目、4日目は認めないのですが、その後はずっと頻度が増してきているというか、質的に切れないのかなと思ったので、そういった意味では所見として、厳密には早期の段階では認められないのですけれども、質的には同じことを言っているなので、個人的には、ARfDの根拠になり得るのかなと推察しました。

○三枝座長

原則的に単回投与で、という考え方がありますので、その点ではいかがですか。

○美谷島専門委員

その点では、先生方がおっしゃるとおり厳密には、ARfDの根拠にはならないというのは理解しております。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生には先ほど御意見をいただいたので、小野先生、いかがでしょうか。

○小野座長代理

私は軟便について、イヌの試験の毒性所見でとるかということに関しては500をとって、250が無毒性量ということでもいいと思うのですけれども、ARfDについてはエンドポイントとしてよいと思いますと回答しましたが、事務局からのコメントを読み間違えていまして、ARfDのエンドポイントにとるのであれば、1,000 mg/kgは初日からずっと軟便が出ているので、1,000 mg/kgはARfDのエンドポイントとしてとっていいだろう。その場合、ARfDのための無毒性量と言っていいのかどうかは知らないけれども、要するに、500はARfDの根拠ではないという判断ですので、そうすると、カットオフ以上になると思うのですけれども、私の回答は1,000で見られた影響はエンドポイントとしてもいいのではないかと、500で見られている初期は散発的で、特に雄は4日目ぐらいからというのは投与1回では出ていないわけですから、そこはとらなくていいだろうというのが意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

毒性の先生方の意見は一致したようですので、事務局のお尋ねに対して、NOAELとして250 mg/kgというのは皆さんそれで御納得していますし、ARfDとするのだったら1,000 mg/kgということで、基本的には、ARfDの対象にはならないという結論になると思います。先生方、それでよろしいでしょうか、ありがとうございます。

今までのところで、先生方、何かございますか、お願いします。

○納屋座長代理

部外者ですけれども、よろしいですか。

○三枝座長

お願いします。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいのですが、イヌのカプセル投与の試験の純度が65.3%で、そういうときの1,000 mg/kgは剤として1,000 mgなのか、掛ける65.3%にしなければいけないのか、どちらなのか。

○横山課長補佐

通例では、剤としてということで、純度の換算はせずに評価書では示されております。

○納屋座長代理

通常、経口投与の場合、純度が90%以上であれば100%としてみなすという一般的なルールがあるから別に気にしないのですが、今回の場合の65.3%で1,000 mgだと、軟便を急性参照用量のエンドポイントにするかもしれない。これが1000 mgではなくて、653 mg/kgであればどうなるのかという話なのです。

○吉田委員

ちょっと違うポイントなのですが、1,000だと出ているということなのですが、報告書を見るとPreとAfterとあって、みんなPreのほうなのです。Afterは一番高い用量でも数日間には出ていないようですが、それでも先生方はPreに出たSoft stoolを毒性ととられた。

○堀部課長補佐

通知しましょうか、雄がいいですか、雌がいいですか。

○吉田委員

雄でも、雌でも大体同じような感じに見えたのですが。

○堀部課長補佐

左の赤いタブを押していただくと、雄の投与前から投与1日～5日のデータです。問題になっているのはここで、例えば2日目のPre値とAfterはこんな感じで、4日目になるとこんな感じです。

○吉田委員

4日目で出てくるのですか。

○堀部課長補佐

4日目だと、One round Six Hours After dosingで2匹に出ているのです。ただ、逆に言うと2日目のPreということは、1日目のDosingの翌日、次の観察までの間には出たということです。

○吉田委員

そういうことだったのですか。

○松本専門参考人

この見方は、私も時間的にはわかりませんが、1というのは投与日であって、2

というのは明くる日の24時間のころの投与の前に確認したら軟便があった。いつ軟便したのかがわからないのですけれども、これをずっと見ていくと、きっと投与によるものだと私は思います。イヌの場合は24時間かからないと思いますので、これは軟便と理解するのがいいのではないのでしょうか。

○吉田委員

そこで、Aというのは投与後1と6時間と書いてあるので、少なくとも6時間以内は軟便をしていないということなのですね。

○松本専門参考人

そうだと思います。

○吉田委員

ありがとうございます。

純度に関しての吉田のコメントとしては、確かに65というのは、普通の農薬の純度としては高くない、むしろこんなに低いということは余りないと思うのですが、今回、非常に高い用量であるということと、不純物、対象物としてほとんどAになるのですか。

○堀部課長補佐

これは、原体の規格にかかわることなので、議事録に残すと困るところなので差し控えさせていただきますが、今、抄録のページをお示ししますので、先生方、個人個人で御覧いただければと思います。

○横山課長補佐

11ページを御覧ください。表になっております。有効成分が何で、原体混在物はどういうものがあるかという記載がありまして、12ページを御覧いただきますと、11ページにあります混在物それぞれの構造がありまして、側鎖のところが若干水酸化されたり、グルコースになったりというもので、よく似たようなものが混在物としてあるのかなという点が確認いただけるかと思います。

○三枝座長

27ページの表23の平均検体摂取量で、aとあるのはどこかに説明があるかなと思ったのですか、これは何なのでしょう。

○横山課長補佐

27ページの表23のaは、何か書こうとしてやめたというものです。

○三枝座長

データを見ているときに納屋先生が御指摘になったけれども、この純度を加味して計算したのかなと私は思ったのですが、そうではないですか。

○納屋座長代理

推測ですけれども、24～25ページのマウス、ラットの3か月の試験では検体摂取量がわからないから、申請者が理論値から計算して出している数字があって、そこにaとついているのです。多分、急性神経毒性試験も摂取量をはかっていないから、理論値としてaと

いうものがついて、下に書こうとしていたのかなと思うのですけれども違いますか。

○横山課長補佐

思い出しました。最初に全部通常の原体の仕込み量から計算したものと純度換算したものとの両方を書いていこうと思ったのですけれども、規格値の範囲に入っているので、今までの通例に沿って原体の量で整理するのがよいのかなと思ったのですが、急性参照用量を設定するかどうかの瀬戸際です。今、納屋先生の御指摘を受けて心が揺れておりまして、カットオフ値なので換算したほうがより正しい値が出るので、通例ですと90%以上のものを使っているし、原体の規格に入っている場合には換算していないのですけれども、今回は余りにも幅が広いので換算しましょうという整理のほうがよいのかと今は考え直しております。

○三枝座長

単純計算すると、1000 mg/kgとしても650ぐらいだからいいのですか、松本先生、どうですか。

○松本専門参考人

もう一つ、先ほど設定という言葉を使ったのですけれども、設定するときにイヌの所見に安全係数の100を用意しますかということも実は一つ言おうかと思ったのです。種差としての10というのは必要があるでしょうか。ラットでも、マウスでも下痢が認められているし、イヌでも云々というくだりで説明はあるのですけれども、マウス、ラットとは全くオーダーが違う。軟便程度のことで人と比べるときに種差の10というのは用意すべきところでしょうかということまで実は考えていたのですけれども、そうすると、臆測ですが割合とクリアできる部分なのかなと個人的に思いました。

○吉田委員

ARfDの原則カットオフ値は500なののですけれども、古い先生には念仏で恐縮ですが、そもそも500というのは5倍の安全係数を既に掛けている値だということです。

○三枝座長

松本先生から貴重な御意見をいただいたのですけれども、これは長くなるので、今回は議論しないということで次の機会に。それとARfDについては、たとえ65%であっても500以上という概算ですけれども、ARfDの対象にしないという結論には変わりなしでいかがでしょうか、先生方、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

ちょっと事務局に質問なののですけれども、今はARfDの話なのですが、今回は違いますけれども、例えばイヌの試験がもしADIの設定根拠になった場合には、どう純度換算するのですか。

○堀部課長補佐

同じ議論が起こるだけだと思うので、その数字として、65%のほうが妥当だとなるのであれば、換算しなければいけないケースは出てくると思いますし、一方で100%と見ても間

題ないよねということであれば、そこそこがエキスパートジャッジといういつも事務局の使う楽な言葉に逃げてしまうのかなと思いついて伺っていたところです。ADIだからとか、ARfDだからということはないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところで純度を見ながら議論したいと思います。今までのところで先生方、何かございますか。

ないようですので、慢性毒性のほうに進んでください。

○諧係長

27ページの15行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

16行目、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございますけれども、こちらが500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軟便が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに150 mg/kg 体重/日であると考えられております。

25行目、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらですけれども、10,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制(投与2週以降)が認められておりまして、雌ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められておりません。無毒性量は雄で1,000 ppm、雌で本試験の最高用量の10,000 ppmであると考えられております。発がん性は認められておりません。また、3行目でございますけれども、松本先生、三枝先生から御修正をいただいております。

10行目、(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。こちらは、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量については雌雄ともに本試験の最高用量の10,000 ppmであると考えられております。発がん性は認められてございません。

24行目に高木先生からコメントをいただいております「雌1,000 ppm以上の群で肺腺腫の有意差な増加が認められているため、影響としないためには理由(背景データ内である等)が必要と考えます」とコメントをいただいております。

こちらは申請者に確認をしております。「雌1,000 ppm以上投与の群で肺腺腫の有意差な増加が認められていることについて、背景データを提出すること」と照会してございます。回答につきまして、28ページ、29ページ以降にございまして、29ページの上の表でございます。一番上の表が抄録に記載されているところでございまして、1,000 ppmにおいて腺腫が11例、発生頻度としては27%、10,000 ppmのところでは腺腫が12例、30%の発生頻度で認められてございます。

背景データについてでございますけれども、本試験を実施した施設における死亡・切迫数、最終と殺を合わせた場合の範囲の腫瘍性病変の背景値につきまして、2つ目の表でございます。一番下の「担腫瘍動物数」でございますけれども、平均が11.1%、最大で14.3%、最小で8.6%となっております。本背景値と比較しました結果、本試験においては10,000

ppm群で肺腺腫の発生頻度が背景値の範囲を超えています。

別のエビデンスでございますけれども、ICR系のマウスの生産元の背景値でございますが、そちらでは肺腺腫は最大27%認められております。また、Raoらの報告によりますと、腺腫が最大31%の頻度で認められております。肺腺腫の発生頻度である30%というのは、自然発生的にも起こり得る頻度であると申請者から回答がございます。また（２）の回答にも記載しておるのですけれども、本試験においては10,000 ppm群の生存率が対照群より2倍近く高いこと、死亡・切迫殺群、最終と殺群それぞれで、対照群と比較した場合では有意差が認められていないこと、悪性所見である腺癌の発生が認められていないことから、10,000 ppm群の生存率が上昇したことに起因する見かけ上の高値ではないかと回答がございます。

また、30ページの真ん中から少し上のところでございますけれども【確認事項（２）】として、親委員の先生から御意見をいただきまして、事務局から追加で「雌の肺腺腫数（全動物）（抄録p165 表2）について、12か月と殺群の結果も合計した上で、統計検定を実施すること」ということで照会をしております。

こちらの回答でございますけれども、下の表の一番上の死亡・切迫殺プラス最終と殺、こちらが今抄録に記載されている数字でございます。1,000 ppmのところでは11例、10,000 ppmでも有意差がついてございます。12か月計画殺を加えたものが真ん中でございまして、1,000 ppmでは有意差がなくなりまして、10,000 ppmでは有意差が出ております。さらに6か月計画と殺群を加えたものにつきましては、いずれの投与についても有意差がついてございません。

また、対照群の生存率が16%、56例中9例であるのに対しまして、10,000 ppm群では30%、56例中の17例と2倍近い差がある。これらから10,000 ppm群の生存率が上昇したことに起因する見かけ上の変化であり、バリタマイシンの肺に対する発がん性を示すものではないと考えますということで、申請者から回答をいただいております。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験では、高木先生からマウスの腫瘍についてコメントをいただきまして、今、御説明があったような回答がありましたけれども、高木先生、この回答はいかがでしょうか。

○高木専門委員

この回答で結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生方、慢性毒性試験で何かございますか、よろしいですか、ありがとうございます。

それでは、申請者の回答に高木先生が納得されましたので、生殖発生毒性のほうに移り

たいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

1点だけ、事務局の不手際なのですけれども、有意差があったものについて、今の腫瘍性病変のところなのですが、特に影響としなくてよいと判断をいただいたということで、評価書に何か書いて残しておくような必要があるかどうかだけを御確認いただいてもよろしいですか。例えば生存率が最高用量群で非常に高かったので検体投与の影響と判断しなかったとか、何か書くほどのものかどうかという点ですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

余分なことを変えたら、余分な説明が必要になると思うのですけれども、どうでしょうか、吉田先生。

○吉田委員

今までは書いてきたと思うのです。こうこうこうだから表にはしないでと思うので、少なくとも抄録には有意差がついている表があるわけです。今、事務局が説明した生存率のこととマウスで例えばコモンな腫瘍であるからということで文献を追加してということで、説明を今まではしてきたように思うのですが、いかがですか。

○小野座長代理

【確認事項（２）】は事務局からということですが、通常は全動物で統計検定をかけるので、それでやってくれという質問をしたのだと思うのですが、全動物での検定では、有意ではなかったという結果ですので、要らないのではないのでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○三枝座長

よろしいですね。

○横山課長補佐

27ページのイヌの1年の試験なのですけれども、先ほど、毎日の観察結果がある亜急性の試験で御確認いただいて、500は影響としないという判断をいただいたのですけれども、長期の1年のほうも500は急性参照用量のエンドポイントとしないということでよろしいですか。

○三枝座長

それで結構だと思いますけれども、先生方。

○小野座長代理

それで結構だと思います。慢性のほうは週1回の観察ですね。

○横山課長補佐

そうです。

○三枝座長

それでは、次に進んでください。

○諧係長

そうしましたら、31ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖/発生毒性試験(ラット)が行われておりまして、こちらにつきましては、本試験において親動物及び児動物ともに検体投与に関連した毒性所見が認められておらず、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄ともに本試験の最高用量10,000 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。また、胎児に対する観察におきましても、投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は最高用量の10,000 ppmであると考えられました。催奇形性は認められてございません。

31ページの25行目から32ページにかけまして【事務局より】というところでございます。1つ目がげっ歯類を用いた催奇形性試験は実施されておらずでして、2世代の繁殖試験の2産目の胎児検査の結果から、催奇形性についても記載をいたしました。

2つ目につきましては親動物において、いくつかの臓器に統計学的な有意差が認められてございますけれども、これらの変化は、世代間での一貫性及び投与群間における用量相関性がないと考えられたため毒性所見にしませんでしたということで、2つお尋ねをさせていただきます。

こちらにつきましては、各先生からコメントをいただいております。まず、納屋先生から1つ目につきましては「催奇形性試験での母動物数が各群5～7匹であり、この成績から評価をすることはできません。従ってこのままでは評価不可であり、ADI、ARfDの検討はできません」。また、2つ目につきましては「試験期間中に各世代で死亡が多発し、上部気道炎が原因としているが、抄録、原著ともにその根拠がない。世代ごとの死亡数、ならびに死亡動物の病理検査結果を提出させてください。試験期間中の死亡が薬物によるものでないとしても、感染症などが原因であれば、試験が成立しないことが考えられる」とコメントをいただいております。

八田先生からは、1つ目については「2用量での試験であること(この当時はガイドラインを満たしていたのでしょうか)、2世代繁殖試験に用いた動物数が少ないことから、催奇形性の評価に関しては参考データの扱いが妥当と思います」。また、2つ目につきましては「記載されているデータの扱いに関しては、事務局の判断に同意します。感染症での死亡については気になりますが、何か資料はありますでしょうか」とコメントをいただいております。

八田先生の当時はガイドラインを満たしていたのでしょうかというコメントに対しまして、事務局からコメントをさせていただきます。本試験が実施されました1977年においては、1972年のガイドラインの内容に沿って試験が実施されておらず、そのガイドラインにおきましては、投与量は大量及び少量とするとされております。

○堀部課長補佐

大量、少量の設定ですけれども、3か月の亜急性毒性試験の最大耐量を考慮して定め、少量は個々の物質の毒性を参考として、大量に応じて適当な量を設定するというのが記載

です。大量、少量という2用量でその設定はこういうふうに決めてくださいと書いてあります。

○諧係長

続けさせていただきます。中島裕司先生からもコメントをいただいております、上部気道疾患とありますが、根拠が不明です。この試験は成立するか疑問です。2世代繁殖/発生毒性試験は信頼性のあるデータとは言えないと考えますということでコメントをいただいております。

福井先生からは「生殖発生毒性に関して、八田先生及び中島先生のコメントに加える私のコメントはありません」とコメントをいただいております。

33ページでございます。申請者に【確認事項】を出してございまして「試験期間中に各世代で上部気道炎を原因とする死亡が多発したとされているが、世代ごとの死亡数及び死亡動物の病理検査を提出の上、原因を上部気道炎と判断した根拠を示すこと」ということで照会をしております。

回答が返ってきておりまして、まず、今回の世代ごとの死亡数及び死亡動物の病理の病理検査結果については、生データが保存されていなかったため提出ができません。以下、申請者の考察がなされております。

病理組織学的所見としまして、全観察例に軽度の慢性気管支炎が見られておりまして、動物に何らかの呼吸器系の異常が蔓延していたと考えられるけれども、原因の特定はできなかった。ですが、生存動物数について、P及びF₁世代の親動物は雌雄いずれも1群当たり20匹以上生存しており、現行のガイドラインと比較しても十分である。また、本試験においては検体投与の影響が認められていないということです。また、バリダマイシン原体を用いたほかのラット毒性試験としまして、3か月の反復経口投与試験ですとか慢性毒性試験においては、症状及び摂餌量にバリダマイシン投与の影響は認められなかった。

以上のことから、バリダマイシンの繁殖性に関する評価結果は十分に許容できるものと考えられるということで回答が来てございます。

催奇形性試験についてでございますけれども、P及びF₁世代の動物数は現行ガイドラインの20匹と比較して十分であるとは言えないが、高い投与量において催奇形性を疑う変化は認められていない。繁殖性試験では児の生存率にも影響は見られていない。また、本試験で使用した動物の背景値といたしまして、本試験における黄体数、着床数と比較いたしますと、おおむね同様な値を示していると言え、催奇形性の評価として許容できるものと考えられる。

以上のことから、催奇形性は認められないと考えられるということで申請者より回答が来てございます。

35ページの2行目でございます。（2）発生毒性試験（ウサギ）でございます。結果は表28に示してございます。母動物では、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で死亡及び流産が認められてございまして、胎児では、2,000 mg/kg 体重/日で骨格異常が認められておりま

すので、無毒性量は母動物で500 mg/kg 体重/日、胎児で1,000 mg/kg 体重/日と考えられています。

こちらは、中島裕司先生から「『追加試験2,000 mg/kg 体重/日で平均着床後損失率は55.1% (0:9.8%、1000:10.8%) であった。』を追加記載すべきと考えます（有意差はありませんが）」ということでコメントをいただいております。コメントに基づきまして表28を修正させていただいております。また、八田先生から「小肢」のところの御修正をいただいております。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

なかなか難問を抱えているように思いますが、まず、納屋先生に伺いたいのですが、この申請者の回答も踏まえて、先生のコメントをいただけますでしょうか。

○納屋座長代理

この試験は1977年に行われて、最初の初回登録が1972年ですから、そのときにはなかったデータです。どこかで追加されたのです。その当時のガイドラインはどうなっていますかとお尋ねしたら、特に生殖毒性試験は求められていない時代であった、急性毒性とラットの長期の試験があればよかった時代であったということでした。そういう時代だったので、初回登録が終わった後、メーカーさんが自主的にこういう試験をやられたような背景だろうと思いました。しかしながら、2世代繁殖試験をやりながらほとんどの動物が感染症に罹患して随分死んでいる。その中から一部の動物を抽出して、奇形の評価を行ったというのが最初の（1）の試験なのです。

私、最初は、奇形の評価は絶対数が少ないからこれは使いませんよということだった。感染症が気になるので、世代ごとにどれだけ死んでいるのか、そのときの剖検並びに病理所見を全部整理して出してくださいということだったのですが、生データがないので、出せないで考察をするということで申請者の回答が出てきましたが、この回答には納得いたしておりません。すなわち感染症が多発していて、2世代試験そのものが試験として成立していないというのが私の判断です。したがって、催奇性試験も評価できない。ウサギの試験は評価できると思います。非常に簡単な回答になろうかと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生も死亡数が多いということでコメントされていますけれども、いかがでしょうか。

○中島（裕）専門委員

今、納屋先生からお話しいただいたとおりのことで、私もそう思います。

ただ、私が本当にびっくりしたのは、こういうデータを載せてくるということが非常に

びっくりしたのですけれども、これは。

○三枝座長

八田先生、いかがですか。

○八田専門委員

納屋先生がおっしゃるとおりで、用量の問題は了解いたしました。数が少ないということと半数は死んでいるかと殺してしまっていて、最後まで用いていないということが明らかになってきましたので、このときはSPFという概念はあったのですか、気道の感染症、マイコプラズマではないのかという感じがするのですけれども、そういう状況での生殖の試験はちょっと考えられないかなと思います。

数字だけを挙げてあって、数字の比較についてどうするこうするという事務局の御提案が出ていて、その数字の扱いに関しては問題ないのだろーと思いますけれども、試験自体がラットについてはどうなのでしょう、私は参考とこのときに書いていますけれども、これを採用するというのは、この委員会の見識が問われるようなデータではないのかなと思います。ウサギについては特にコメントはございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、ウサギのほうはよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

3人の先生方から、ラットの2世代繁殖/発生毒性試験は評価に耐えないという御意見なのですけれども、事務局のほうからエキスパートがこういう判断をしたので、この試験については要求したいということは言えるのでしょうか。

○堀部課長補佐

一般論としては可能ですが、今のような理由によるのであれば、こういう理由でこうこうやって、この試験をやってくださいということをこの場で明確に御議論いただく必要があるかと思います。

○吉田委員

確かに感染症は今回かなり。ただ、慢毒や発がん性試験、繁殖毒性試験でも感染症を起こしたものは随分扱ってきました。また、この試験は1群60匹という現在の繁殖試験の約2倍以上の動物を使っていて、それだからこれだけ生き残ったということもあるのですけれども。

この剤の全体のプロファイル等を考えて、確かに新しい試験があればベストです。それは誰も異論のないところなのですが、この剤の毒性の評価ができるかできないかという点について、先生方に御議論いただきたい。

あと、この試験は確かにGLP施行前、ガイドラインとしてもごく初期のガイドラインしか満たしていないものです。恐らく肺炎ではなくて、上部気道炎なのでマイコである可能性は比較的低いのかなと私の経験上は思っています。ほかの感染症ではないか、マイコの場合は確実に肺炎を起こすと思います。

そのあたりで、今までの1950年代の試験も含めて私たちは評価をしてきたこの期に及んで、この試験がないと繁殖毒性及び催奇形性について、この専門調査会として判断できないのかどうかということについて、先生方お一人お一人に考えていただければと思います。今まで判断してきた例もございますので、そこをぜひお願いしたい点として申し上げます。

○三枝座長

ありがとうございます。

慢性気管支肺炎というものがあるので、マイコの可能性は捨て切れないと思うのです。必ずしも化膿性肺炎を起こすわけではないのです。

それはともかくとして、先生方に伺いたいのは、このデータで評価できるかどうか。要するに、この剤の催奇形性、2世代繁殖の影響が評価できるかということを伺いたいと思います。

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

GLP試験でなくても、あるいは現行のガイドラインに沿っていなくても、これまで科学的に信頼できると思えばきちんと評価をしてきました。その物差しは変わっていません。

この試験は、感染症によってほとんどの動物が感染しているということが報告書の中に書いてございます。ほとんどの動物が感染していますということです。その病理の結果を全部出してよね、どういうふうに死んでいるのですか、世代ごとの結果を全部出してよね、と言ったら、きちんとした回答が来なかったということなので、試験として成立していないと普通は考えて、試験をやり直すのが一般的だったのではないのか、と私は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、いかがでしょうか。

○中島（裕）専門委員

181ページに概要というのが書いてあるのですが、表1というところなのですが、見ていただくと使った動物と死んだ動物、と殺した動物の数が書いてあるのですが、すごくたくさん死んでいて、上部気道炎で死んだと書いてあったり、慢性気管支炎であったりと書いてあったりして、どうも試験としては、余りうまくいっていないのではないかとどうしても思ってしまうのです。慢性気管支炎だったり、上部気道炎であったりという根拠も余り示されていないので、言葉は悪いかもしれませんが

が、余り信頼が置けないのではないかと私は思いましたので、通常であれば、この試験はもう一回きちんとやり直さなければいけないという結果ではないかと私は思いました。

○三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、いかがですか。

○八田専門委員

受ける印象としては、非常にずさんな管理をされていたということは間違いないと思います。先生がおっしゃったように、マイコプラズマかどうかということとをここで議論する意味は余りなくて、要は呼吸器の感染症がかなり強く起こっていて、私は今母体の感染のモデルを使った催奇形性を見ていますけれども、かなり影響が出てくるのです。そういう背景のもとでこういう試験をするということを認めていいのか悪いのかというそもそも論になってしまわけです。そういうことを考えますと私は受け入れがたいと考えます。

毒性について、判断できるかどうかで奇形がゼロであるということですから、催奇形性はゼロなのだという背景があったとしても、それを認めるという個々の部会での御判断がもしも過去の経緯に沿って出てくるようであれば、それは仕方がないと思いますけれども、個人的にはこの試験自体に対しては、私は受け入れられないというところでは。

○三枝座長

ありがとうございます。

福井先生のコメントにも、八田先生、中島先生のコメントに加えることはないと思います。同じような御意見だと思われまますので、生殖の先生方全員がこの試験が不適當であるという御判断をされました。

どうぞ。

○吉田委員

もう一つ先生方に伺いたいのは、使えないということはデリート、参考資料としても使えないのか、例えば感染をしておりますからインфекションの影響が否定できないので、無毒性量の判定に使えないということで今まで参考資料に落とすということはしてきたので、参考資料落としという扱いでよろしいのかどうかということも御判断いただく必要があると思うので、よろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

デリーションする必要はないと思いますけれども、先生方、参考資料として扱うのでいかがですか。

納屋先生、どうでしょう。

○納屋座長代理

参考資料で構いません。（１）のタイトルとして「発生毒性試験」とまで書いてあるけれども、これを落として「２世代繁殖試験」として参考資料にされるのがいいと思います。

○三枝座長

中島先生、いかがでしょうか。

○中島（裕）専門委員

同じです。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがですか。

○八田専門委員

私も最初から参考資料ということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、先生方から御発言がありましたけれども、２世代繁殖試験の参考資料ということで、２世代繁殖試験と発生毒性試験を新たに要求する形でよろしいでしょうか。

○吉田委員

納屋座長代理からはこういうコメントをいただいたのですが、次に進めないのか、それともということもあるのでしょうか。

○三枝座長

ここでとめる必要はないと思うのですが、次に進む必要はないというのはどういうことなのですか。

○吉田委員

追加試験を要求するということは、それがないと次に進めないということですよね、そうではないのですか。

○三枝座長

ADIが決まらないという意味ですか。

○堀部課長補佐

評価書を次も見ないという意味ではなくて、多分そういう議論になっているのだと思うのですが、遺伝毒性などは全部見ていただけるけれども、ADIの設定には行かないというのが多分座長の御判断で、吉田先生はそういうことですかという御確認だと思うのです。

○三枝座長

遺伝毒性を審議して、それでADIは出てこないかもしれないというか、繁殖試験の

成績がないのです。ただ、データそのものは審議を進めたいと思いますけれども、そういう意味です。吉田先生のおっしゃりたいのはどういうことですか。

○吉田委員

いろいろなオプションがあるかなとも思ったのですが、それは私が申し上げるのではなくて、この専門調査会として、それは先生方のアグリーメントなことだけは、今、繁殖の先生方については聞いていただいたのですが、ほかの先生方についても、そういうことなのかということを最後まで行ったところでいいのですけれども、御確認いただければと思います。

○三枝座長

そのアグリーメントの意味がよくわからないのです。

○吉田委員

一応今回の評価書は最後まで御審議いただいて、ADIやARfDについては、今日の審議では決めないということではかの先生方も御賛同されるのかということは、この専門調査会としてお決めいただきたいと思います。

○三枝座長

それは、当然後で皆さんに伺う予定です。

それでは、繁殖が終わって、遺伝毒性のほうに進んでください。

○諸係長

36ページをお願いいたします。2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。結果は表29に示してございます。

9行目でございますけれども、本間先生より御修文をいただいております。また、15行目からコメントをいただいております。本剤はCHO細胞を用いた染色体異常試験において、S9非存在下で陽性、S9存在下で陰性とされていますが、被検物質がもたらす染色体異常の程度は同程度、若しくはS9存在下のほうが強いと考えられます。S9非存在下のみが統計的に有意となったのは同時の陰性対照群が低かったためです。通常、CHO細胞の自然染色体異常頻度は10%以下であります。本試験のS9存在下での陰性対照値の12%は非常に高値であり、これを対照として陰性とするには疑問が残ります。S9存在下においても、陽性もしくは偽陽性、若しくは軽微な陽性とするのが妥当と考えます。いずれにせよ、生体において問題となる遺伝毒性がないことには変わりありません、とコメントをいただいております。

根岸先生から、遺伝毒性につきまして、特に追加のコメント等はありません。また「本間先生のCHO細胞を用いた試験に対するコメントに関しまして、データを見ますと代謝活性化存在下において陽性対照に近い値が出ておりますので、本間先生のご意見は納得できるものです。私としては、本実験においては統計的有意差が得られなかったということで、「擬陽性」と表記されるのが良いのではないかと考えます」ということで、コメントをいただいております。

37ページの6行目からなのですけれども、代謝物A/原体混在物①につきまして、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されておりまして、結果は表30に示されているとおり陰性でございました。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生と根岸先生、両方の先生方から同じようなコメントをいただいていますけれども、まず本間先生、「偽陽性」と「擬陽性」はどちらがよろしいでしょうか。

○本間専門委員

抄録の194ページを開いていただきたいのですが、これが今の染色体異常の結果のことなのですが、一番右のカラムの合計というところと判定というものを見ていただきたいのですが、上の0.12、0.16、0.15でプラスですよね。下のあるほうなのですが、0.12、0.16、0.19でマイナスなのです。出方がほとんど一緒なのだけれども、一番上の溶媒対照が違うものだからこういう判定になったので、報告書を見たのですが、ヒストリカルデータがないので何とも言えないのですけれども、一般的に10%を超えるというのは、CHO細胞では余り考えられないので、これはたまたま高かったのだらうと考えて、陽性もしくは偽陽性、軽微な陽性という形を考えました。

偽陽性の「偽」の字ですけれども、私のほうが間違いですので、疑わしいということで根岸先生のほうが正しいと考えます。私の案として、表には根岸先生がおっしゃるように陰性ではなくて、疑うほうの「擬陽性」にさせていただいて、本文には「軽微」などということと考えましたがけれども「軽微」の定義が余りはっきりしませんので、ここは、「陽性反応が示唆された」ということで、文章をかえてもらえればよろしいのではないかと思います。根岸先生の意見を。

○三枝座長

根岸先生、いかがですか。

○根岸専門委員

今、合計で説明していただきましたけれども、ドーズレスポンスはなく、いろいろな状態のものも陽性に近いような値とか高いところもありましたので、本間先生が御説明されたように、ここは溶媒対照がおかしかったのだ、恐らく陽性判断になるのだと思うのですが、実際に統計処理をされたときに有意差は出てきませんので、今、御説明いただいたような形でいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

36ページを本間先生に修文していただきましたけれども、この表現でいかがでしょうか。

○根岸専門委員

確かに「軽微な」というのははっきりしませんので、示唆されるということでもいいので

はないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局で「軽微な」という言葉を消していただいて、まとめていただければと思います。

それでは、その他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○譜係長

38ページ4行目から14. その他の試験でございます。

(1) バリダマイシン原体投与による腸内細菌叢及び盲腸重量の変化(マウス)の試験でございますけれども、結果といたしまして、盲腸の湿重量はいずれの検体を投与した場合にも投与1日後から急激に変化し、対照群に対してバリダマイシンの投与群では1.46倍、陽性対照群では2.08倍となり、試験終了時まで持続した。しかし、盲腸乾燥重量はほとんど増加せず、湿重量の増加は盲腸内容物の水分の増加によるものと判断された。また、どの障害性変化を示す所見も認められなかった。

27行目、(2) バリダマイシンとアミノサイクリトール系抗生物質との間の交叉耐性に関する試験でございます。こちらはカナマイシン、デキストロマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、ジゴマイシンとの交叉耐性は認められなかった。また、原体混在物②においても交叉耐性は認められておりません。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方からは特にコメントをいただいていませんけれども、永田先生、この成績で何かコメントはございますか。

○永田専門参考人

はっきり言ってよくわかりませんので、コメントはありません。

○三枝座長

杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

グルコースのせいで、水分含量が多くなったのかなぐらいに思っていたぐらいです。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

特に問題はないようですので、食品健康影響評価に入りたいと思うのですけれども、先ほど吉田先生から御提案がありましたが、今までの審議結果で食品健康影響評価をしていかなさうかというところなのですけれども、先生方、どなたか御意見をいただけますでしょうか。

○松本専門参考人

ちょっと恥ずかしいことを披露しますけれども、実は1974年という年に私は国立のある

機関の毒性部にいたのですが、そのことをちょっと思い出していました。1974年というのはどういう年かという、マウス、ラットのSPFの市販化が進み始めた時期だったと記憶しています。1匹数百円して、とんでもないネズミだと思いました。一応ハード的にはバリアの構造になったところで試験をしました。これを言うと年代がわかるのですけれども、3世代の繁殖試験というか催奇形の試験もやられたことがあるのですが、白血球数が半年ぐらい過ぎると17,000ぐらいあったと思います。SPFを使っても3倍ぐらいありました。もちろんWBCが増えると軽度な貧血になるので、それは先ほど来の感染症だと私は思います。

先生方の評価ができないという話は、御専門のお立場でそのとおりだと思うのですけれども、当時はそんなものだったと私は記憶しています。なので、仕方がないというのが私の正直なところです。御専門の分野の御判断はもちろん先生方がされたらいいのですけれども、そんなことを思い出しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も古い人間なので、状況がよくわかるのですけれども、SPFという動物を買って試験をするのと、普通の動物を買ってするのとで、例えばCROだったらやっていなかったことがあったと想像します。松本先生のおられたところは、その当時の最新の施設でありながら感染症が入ってしまう。ですから、普通のCROの動物室ではもっともっと状況が悪くて、感染症は多かったのだろうということは非常によくわかります。それを踏まえて、もう一度納屋先生に伺いますけれども、そういう状況での試験でしたが、どうでしょうか。

○納屋座長代理

ほとんどの動物が感染をしていて、でも、ちゃんと交尾はしたよね、子供も産んだよね、評価してよねということなのでしょうけれども、今から20年ぐらい前だったら評価したのですが、この評価書（案）と農薬抄録を見えますと、2000年ごろに皮膚刺激とか、感作性などが追加されております。それから、イヌの90日と1年間の試験は2012年～2013年に追加されております。ですから、ラットの繁殖試験についても見直す機会は十分あったというのが私の感触です。

この試験でどうしても繁殖毒性の評価をしてほしい、そして、その中から抽出されたごく僅かな匹数で奇形がなかったの、催奇形性の評価をしてほしいという天の声でもあれば無理やりやってみますけれども、私は自主的にはやりたくありません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、いかがですか。

○中島（裕）専門委員

当時の状況は大変参考になりましたけれども、やはりこれで本当にいいのかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがですか。

○八田専門委員

当時のお話は大変参考になりました。これが来ると恐らく繰り返されることではないかと思うのですが、そのポリシーといいますか、決めていただかないと我々も困るわけです。当時ではなくて現代に決めようとしているわけですし、ですから、現代のルールと当時のルールのどちらが優先されるべきかということをはっきりと決めていただかないと、私たちも決められないです。当時のルールに従って評価しろといったら、それは多分これではないのでしょうかということになると思うのです。

○横山課長補佐

こちらの調査会では、新しいから、古いから、とか、当時のガイドラインに沿っているから沿っていないからということではなくて、今の先生方の目で見ていただいて、評価できるかできないかという目で見ていただいているということでございます。今、納屋先生からはそういったことでGLPではないということではなくて、この試験自体で感染症が出ていて、さらにその詳細について追いかける資料がないということで、納屋先生としては評価できないといただいています。

ちなみに松本先生は、当時の状況はこんな感じだったけれども、これを公表した上でも、専門の先生が見られないとおっしゃるのであればそれはそれだし、先生方が御判断されるものとおっしゃっていて、もう一度繰り返しになりますけれども、古いから新しいからということで何か線を引けるというものではないというふうにして、これまで評価してきていただいたものでございます。

○八田専門委員

そうすると、確認なのですけども、今の一番新しいガイドラインを優先するという考え方はしなくてよろしいわけですね。例えばARfDで500とかカットオフ値というのが出てきたりするではないですか。そういうものは今のガイドラインにしかないから、それはそちらをとるし、だけれども、当時は2用量でよくて、今は3用量であるべきだといったときはどちらをとるかという話が出てきますよね。

○堀部課長補佐

評価できるかどうかということが重要です。

○八田専門委員

試験の成立にかかわってくると思います。

○堀部課長補佐

ですので、当時のガイドライン上の試験としては成立している。今のガイドラインから見ると確かに試験設計自体が不備なのかもしれないのですけれども、そこはガイドラインに合っているかどうかを判断するところではないので、出てきたデータを見ていただいて、

例えば繁殖毒性なり催奇形性というものが判断できるか否かという1点に絞って、御判断をいただければいいということだと思ふのです。

なので、仮に今の3用量でやった2世代の繁殖試験であったとしても、その試験が不備であった場合には、評価に使えないよねというケースもあり得るわけで、それはガイドラインに合っているから評価をしたのではなくて、科学的に見ていただいて、評価できないというのを常に御覧いただいているはずだと私は理解しています。同じことで、この試験というのは当時のガイドラインではきちんと合った試験であって、それで用量とかも見ていただいて判断ができるということであれば、それで受け入れていただければいいかと思ひますし、今、先生方から御意見をいただいているのは、そういう判断はしづらいよということだと思ひますので、そこが結論になるのかなと思ひておりました。説明にならなくてすみません。

○三枝座長

今、堀部さんがうまく整理してくれまして、先生方の御意見は、このデータでは判断できないというところは明らかだと思ひます。ですから、この部会としては、申請者に試験をやってほしいという要望を出したいと思ひますけれども、それでいかがでしょうか。繁殖の先生方は御賛同いただきしたけれども、ほかの先生、御意見はございますか、ないようですから、それをこの部会の結論としたいと思ひます。

事務局に伺いたいのですが、食品健康影響評価としては、例えばARfDだったら決めなくていいのではないかと先ほど結論は出たのですが、そういうところは全ての結果が出てからということになりますか。

○横山課長補佐

新しく試験を実施して、仮にとっても低い用量で何か影響が出るとか、単回投与による影響と思われるような胎児への影響が出てしまうといった場合には見直していただく必要がありますので、そういったことを前提に試験の実施を求めるものなので、今日はちょっと難しいと御判断をいただいたと理解いたしました。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員

最初の動態のところちょっと言い忘れていたのですが、9ページの5行目に37.6%の吸収率というのが出ています。ただし、この数字は冒頭で議論があったようにグルコースに依存している吸収率なのです。ほぼ全体で見ると3分の1強がグルコースなのです。この薬物部分はほとんど吸収されない。ほかのデータで分析をしたデータを見た場合に尿中排泄率を分析すると、大体2%ぐらいの非グルコース部分が体内に入っているということなのです。ほとんどのものは吸収をされていないのです。

そういうことを考える動態的な情報があつた上でも、再実験を要求するのか、そのへん

のところも含めて御判断をいただいたほうがいいのかなと。ほかの事実から見ると、ほとんど薬物が体内にない、もしくは入ったとしてもかなり早く出てしまっている動態があって、それなのに長期間の試験をやらなければいけないのか、ウサギだけのデータではある程度閾値が得られているわけです。それでもラットでやる必要があるのか、そのへんのところも先生、全体で御議論いただけるとありがたいです。

○吉田委員

先ほど、私が途中でADIの設定ということを申し上げたのは動態のことと、生殖発生毒性は置いておいて、一般毒性のプロファイルから見ても、100,000 ppmという一般的な農薬では考えられない10%の混餌も行われていて、余り激しい毒性が出ていないということもありましたので、あえて先生方に伺った次第です。

○三枝座長

そういう親委員の先生からの御意見が出ましたけれども、納屋先生、いつも申しわけないです。最初にいかがでしょうか。

○納屋座長代理

繁殖毒性が不明であるということと、ラットの催奇性の評価ができていないということで、追加の係数を100ぐらい掛けるのだったらいいのかなという個人的な見解はありますが、それが適切かどうかということがあるので、試験をやり直したほうが私としてはいいと思います。

○三枝座長

八田先生、いかがですか。

○八田専門委員

ラットのデータはなしということで、ウサギだけしか使わずに今まで先へ進んだことはあるのでしょうか。参考ということにして、私が最初に出していたのはそういう意図ではあったのですが、そういうことがあるのであれば、要は、感染の問題もきちんと書いた上でですが、そういう前例がございますか。

○納屋座長代理

奇形では、ラットとウサギで片方がないからということは今までなかったと思いますが、ラットの発がん性試験はあったけれども、マウスの発がん性試験がなかったという剤が1剤だけありました。ただ、先に進んでADIも決めたという例はありました。

奇形に関してはありません。

○三枝座長

中島先生、いかがですか。

○中島（裕）専門委員

吸収が低いということと、抗生物質ということで何となく奇形が出にくいかなというのはあるのです。ただ、試験の形として、これは正式なものとするにはふさわしくないと自分は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今まで議論してきまして、生殖の先生方の皆様が適切な試験成績を持って判断し直したいという御意見でございますので、この部会としましては、いろいろディスカッションはありましたけれども、申請者に新たに試験を要求したいと思います。

それをこの部会の結論としたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

先生、その際にこの試験とこの試験をと要求する試験種を座長から明確にしてくださいますか。

○三枝座長

それは、納屋先生と相談しながら。

○納屋座長代理

2世代試験とラットの発生毒性試験です。

○三枝座長

今、おっしゃいましたけれども、2世代試験とラットの発生毒性試験です。

○横山課長補佐

最新のガイドラインに沿って実施することですか。

○納屋座長代理

今、やるのであればね。

○三枝座長

これからやるのですから、そのほうがいいと思います。

○堀部課長補佐

例えば、先ほど少し原体の純度という議論がありましたけれども、せっかく試験をやっただけなのであれば、例えば留意点とか、もし何かあるようであればサジェストしておいていただけると、多分申請者としてはよくわかると思うのです。

○納屋座長代理

最近の試験では、純度91%以上のものをよくお使いなので、少なくとも90%以上の純度のものでやっていただくのがよろしいかと思います。

○横山課長補佐

念のためです。2世代繁殖試験ですよね。

○納屋座長代理

2世代繁殖試験です。

○三枝座長

八田先生と中島先生、追加はございますか、よろしいですか。

そういう要求で、事務局から連絡していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

本日の審議はここまでとなりますが、先生方、何か御意見はございますでしょうか、ど

うぞ。

○中山専門委員

審議とは関係ないのですが、1点だけ今後の参考にお聞きしたいのですが、最初にバリダマイシンが腸内細菌によって、グルコースが生成されるということが議論されたと思うのですが、その根拠はどういう、なぜ腸内細菌と言えるのか、ちょっと教えてもらいたいです。

○永田専門参考人

グルコースの分解酵素は生体にはあるかもしれないですが、ほとんど腸内細菌なのです。

○中山専門委員

そういうことなのか、動物もそういう。

○杉原専門委員

腸内細菌で、グルコースが分解してくるという試験がどこかでやってありました。

○中山専門委員

それがぱっと見てもよくわからなかったもので、ありがとうございます。それだけです。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかに先生方からございますか。

ないようですので、本日はこれで審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

○横山課長補佐

本日は、御審議ありがとうございました。

評価書(案)は、今日御審議いただいたところまでの御意見を踏まえて修正したものと、要求事項をどういった文案にするかを念のため、もう一度メールでお送りさせていただきますので御確認をお願いいたします。

あと、日程でございます。本部会については、次回は8月3日水曜日、幹事会は7月13日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

以上