

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第2回会合議事録

1. 日時 令和2年6月11日（木） 14:50～16:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（シフルトリン）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（バリダマイシン）の食品健康影響評価について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、佐藤座長代理、太田専門委員、楠原専門委員、小林専門委員、
杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、
本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、藤井専門職、瀬島専門職、町野専門職

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 シフルトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 バリダマイシン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 バリダマイシン参考資料（非公表）

机上配布資料2 シフルトリン参考資料（非公表）

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく

報告について

参考資料 2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

参考資料 3 抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第2回農薬第四専門調査会を開催いたします。

開催通知で御連絡いたしましたように、先ほどの会議と同様に、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づきまして、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方12名、専門参考人として納屋先生に御出席いただく予定でございます。

専門委員の太田先生ですけれども、後ほどまた御説明いたしますが、バリダマイシンの御審議のほうから御参加いただく予定でございます。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬シフルトリン、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。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、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、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、シフルトリン農薬評価書案、

資料3として、バリダマイシン農薬評価書案、

資料4として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料は2点となります。

1つ目が、紙媒体でお送りいたしましたバリダマイシン参考資料、

もう1つは机上配布資料2ですが、先ほど、お昼ぐらいにメールでお送りいたしましたシフルトリンの参考資料になります。

また、参考資料は3点ございまして、参考資料1といたしまして、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について、

参考資料2として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順、

参考資料３として、抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて、を御用意しております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し出いただければと思います。

○小野座長

先生方、資料はございましたでしょうか。大丈夫ですね。

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（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。

○横山課長補佐

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申し上げます。

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、農薬シフルトリンに関して、平成15年10月2日委員会決定の2の1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員からは既に確認書が提出されています。それ以外の先生方につきましては、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○小野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

そうしますと、ただいま説明がございましたように、同委員会決定2の（5）では、2の（1）に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。

したがって、太田専門委員はシフルトリンの審議には御参加いただかないことになりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬（シフルトリン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

事務局の町野でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、お手元に資料2、シフルトリンの農薬評価書案を御準備いただければと思います。

まず、審議の経緯を御説明させていただきます。評価書案をお開きいただきまして、5ページをお願いいたします。こちらは2019年の12月、それから、本年の1月に農薬専門調査会の評価第三部会におきまして御審議をいただいております、それから食品健康影響

評価の記載を整えるようにというところまで御審議をいただきまして、今回はその記載ぶりにつきまして御確認をお願いしたいというところでございます。

それでは、剤の概要を御説明させていただきます。10ページをお願いいたします。こちらのシフルトリンですけれども、用途は殺虫剤となっております。化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。開発の経緯に詳細を記載しておりますけれども、こちらのシフルトリンはピレスロイド系の殺虫剤となっております。神経系に作用いたしまして殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

ページをおめくりいただきまして、シフルトリンは国内では1988年に初回農薬登録されておりまして、暫定基準が設定されているものでございます。

また、海外ではシフルトリンに加えまして、異なる光学異性体比を有するbeta-シフルトリンが登録されております。こちらのbeta-シフルトリンもデータを得ておりまして、併せて評価をいただいたものでございます。

続きまして、12ページから試験の概要でございます。こちらは一度全ての御審議をいただいておりますけれども、今回、コメント、修正いただいたところがございましたので、そちらを御確認いただいた後に食品健康影響評価の記載について御確認いただければと思いますが、そのような進め方でよろしかったでしょうか。

刼小野座長

結構です。

○町野専門職

ありがとうございます。

それでは、コメントいただいた部分を中心に御説明させていただきます。

まず、14ページをお願いいたします。動物体内運命試験の排泄のところでございます。

こちらの13行目からのボックスのところにコメントを記載させていただいております。楠原先生からは、TARの定義は何かということで御質問いただいております。こちらの略称につきましては、評価書の後ろのほう、具体的には101ページに検査値等略称という形で、評価書に出てきた略称について記載をしております。そちらにTARも記載しているところでございます。

続きまして、ページをお進めいただきまして、16ページをお願いいたします。表8はシフルトリンのラットの代謝の試験でして、認められる代謝物を記載した表になってございます。

こちらの14行目のところに脚注といたしまして、抱合体のことを「グルクロン酸又は硫酸抱合体」という形で脚注を付しておりました。こちらは永田先生から、その抱合体というのが硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体のミックスであれば「及び」としたほうがよいのではないかとということでコメントいただいております。こちらは事務局で報告書を確認しましたところ、抱合体の詳しい同定まではされておりましたので、抄録の記載に従いまして「又は」としているところでございます。御確認いただければと思います。

続きまして、18ページでございます。こちらは楠原先生からTRRの定義について御質問いただいております、先ほどと同様でございます。

ページを飛んでいただきまして、34ページをお願いいたします。

7行目からは一般薬理試験を記載しておりました。こちらは申し訳ございません。事務局のほうで再度確認しておりましたところ、記載していない試験がございまして、そちらを追記しております。

具体的には35ページをおめくりいただきまして、下から2番目の「生体位子宮」への影響をみた試験でございまして、一般薬理試験の項は審議済でございますが、追記をさせていただきます。

また、併せまして、一部情報の記載がなかったところがございますので、こちらを併せて記載しております。御確認いただければと思います。

そのほか、各試験につきましては、コメント等いただいていないところございまして、食品健康影響評価の前まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

審議途中の剤ということで、今回から御参画の先生方は分からない部分がもしかしたらあったかもしれないのですが、追加のコメントをいただいた部分についてまず見ていきたいと思います。

14ページ目と18ページ目、楠原先生からTAR、TRRの定義について質問がありましたが、事務局から説明がありましたように、後ろのほうに略称表がついておりまして、そちらに記載がされております。御確認いただけたらと思いますが、楠原先生、いかがでしょうか。

○楠原専門委員

確認しましたので結構です。タームによっては括弧書きでスペルアウトされているところもありまして、そういう扱いをしないということも理解しましたので結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、その部分はよろしいということで、次に16ページです。永田先生から抱合体について硫酸とグルクロン酸のミックスと思いますがという質問で、事務局からは詳しい同定はされておりましたということですが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

前回の審議のときに、私がちょっとこの辺のところを見落としたというのがあって、同定されていないというのはやはり引っかけますので、ここの本文の中に、各抱合体については同定されていないというのを記入するべきではないかと。今回の御対応をいただいて考えても、そういう意見を申し上げたいと思います。

○小野座長

ということですが、事務局、どうでしょうか。

○横山課長補佐

抱合体について同定はされていないが、グルクロン酸または硫酸抱合体と考えられたぐらいいは書いてよろしいのか、同定されていないという事実だけ記載しておいたほうがよろしいのか、いかがでしょうか。

○永田専門委員

同定されていないというのでいいかと思うのですけれども、この評価書の文章を見ると同定されたようなニュアンスが伝わってくるので、やはり正確を期するところで、今言ったように「同定はされていないが」というふうなニュアンスで文章を書き換えたほうがいいかと思います。

○横山課長補佐

かしこまりました。

そうしましたら修文案を考えまして、後ほど、永田先生に御相談させていただいてもよろしいでしょうか。

○永田専門委員

了解しました。

○小野座長

ありがとうございます。

今のところは杉原先生、楠原先生は何か意見はございますでしょうか。

○杉原専門委員

それでよろしいかと思います。恐らく、抱合を加水分解して元のものを測定しているので、何かの抱合体だということで載せているのだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

動物代謝です。楠原先生、何かコメントがあれば。

○楠原専門委員

今、構造式を見ながら、抱合されるとして水酸基もないしなと思っていたところだったので、どういう根拠で抱合と決定されたのかというところが気になっただけです。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく、杉原先生が言ったような形で、ということなのだと思います。

○杉原専門委員

代謝物になってそちらのほうで抱合がいつているのだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでよろしいでしょうか。追加で何かコメントがある先生方はいらっしゃいますか。

○楠原専門委員

いえ、私のほうからは結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、植物代謝のほうは特に追加のコメントはないようですので、事務局から説明があった部分では、一般薬理試験の35ページ、36ページに、今回新しく追加がされておりますが、この部分で毒性の先生方から何かコメントがございましたら、挙手をお願いします。特にはよろしいでしょうか。

では、特に先生方のコメントはないようですので、今の事務局案でよろしいということにしたいと思います。

それでは、それ以外の部分は審議済みで、特に追加のコメントはいただいておりませんので、食品健康影響評価の部分について事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、79ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。こちらは御確認いただきたいところというのが、ADI、ARfDを決めていただきましたけれども、そちらについての書きぶりについて御確認いただければと考えております。

具体的に申し上げますと、80ページの21行目からが該当箇所になります。本剤ですけれども、24行目からの記載を御覧いただきますと、各試験の毒性試験におきまして、一部の溶媒を用いたときに、血中濃度が著しく高い条件となることで毒性症状が強く表れるという事例がございまして、そちらにつきましてはADI、ARfDの設定には用いない、適切ではないというふうに御判断をいただきまして、そちらをこのように記載をいただいております。

29行目からはADIのところでございます。今回、シフルトリン、beta-シフルトリンの各試験で得られた無毒性量のうち最小値につきましては、beta-シフルトリンのラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験におきまして2.02というのが得られておりますけれども、こちらにつきましては、最小毒性量で認められた所見といいますのが痂皮でございまして、一過性の変化ですとか、同試験の雌で認められておりますのが体重増加抑制、摂餌量減少でして、そちらも程度が軽度であったというところでも御考慮いただきまして、一方でbeta-シフルトリンに関しましては長期の試験というのは実施されていないのですけれども、シフルトリンのほうで長期の試験が実施されてございまして、そちらですとラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験におきまして無毒性量2.6というのが得られておりまして、こちらのラットにつきましては総合評価をする形で無毒性量2.6という記載をしております。

一方、イヌにおける最小値としましては、beta-シフルトリンを用いた90日間亜急性毒性試験におきまして2.38というのが得られてございます。こちらのイヌに関しましては、ほかに長期の試験も実施されてございますけれども、こちらに関しましては、所見の発現時期等試験間で比較しますと必ずしも一致していないということで、こちらのイヌにつつま

しては特段の総合評価は行わないという形でまとめた案とさせていただいております。このような書きぶりについて確認をお願いしておりました。

事前にいただいた御意見を御紹介させていただきますと、先生方いずれもこちらのADIの記載につきましてはこちらの案で御同意をいただいているというところでございます。

続きまして、ARfDに関しましてですけれども、81ページの6行目から記載をしております。こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値としましては、beta-シフルトリンのラットを用いた急性毒性試験におきまして1 mg/kg体重が得られておりますけれども、beta-シフルトリンのラットを用いた90日間亜急性毒性試験におきまして無毒性量9.5が得られており、この差は用量設定の違いによるものと考えられることから、ラットにおいて無毒性量は9.5が妥当と判断したという記載としておりました。

こちらに関しまして、小野先生のほうから、この用量設定の違いによるというところをコメントいただきまして、この説明には無理があるのではないかとというコメントをいただいております。急性毒性試験、先ほどの1 mg/kg体重が無毒性量といった試験でございますけれども、そちらは最小毒性量としましては10 mg/kg体重が得られておまして、投与方法が強制経口か混餌かというところの違いによるものではないかということでございます。

こちらの意見に関しまして、高木先生、石井先生のほうからも同様に、投与方法によるものではないかというふうにコメントをいただいております。

今回、このような形で用量設定の違いということで、少し毒性値と近い値でこのように記載させていただいたのですけれども、一方で、後ろのほうにございます単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響をまとめた、98ページの表78を御覧いただければと思います。こちらを見ていただきますと、無毒性量を各試験まとめてございますけれども、確かに1 mg/kg体重が無毒性量で10 mg/kg体重で影響がみられている試験となっている毒性試験がございますけれども、一方で急性毒性試験、10 mg/kg体重で無毒性量が得られているような試験もございましたのでこのような記載をしていたところでございますけれども、少しこの辺りを御議論いただきまして、まとめ方について御意見いただければと思います。

事務局からは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

ADIの設定とARfDの設定の記載ぶりについて、事務局からこれでよいかということですが、ADIの設定のほうに関しましては、先生方いずれも前回送付時で、今回いらっしゃらない先生もございますが、特には事務局には同意ということですが、ADIの部分については特にこの案でよろしいでしょうか。

高木先生、いらっしゃいますので。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生もよろしいでしょうか。

○佐藤座長代理

大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

石井先生は今回からということで、状況が分からない部分もあるかもしれませんが。

○横山課長補佐

今日は石井先生は御欠席です。

○小野座長

すみませんでした。了解です。

ADIのほうは現在の事務局案でよろしいということにしたいと思います。

続いて、急性参照用量のほうですが、前回コメントを出した際には私は特にコメントございませんと書いたのですが、よくよく見てみると、急性毒性試験 1 mg/kg体重の無毒性量ですが、10では神経影響が出ているという中で、90日の試験で9.5が無毒性量だというのはいささか乱暴過ぎないかという気がしたのでコメントを出させていただきましたが、恐らく、強制経口投与で一度に入れたときと、混餌で餌を経由して摂取しているときと血中濃度の上がり方が違って、結果がこのような形になっているのではないのかなというのが僕の見目ですが、記載ぶり等々について何か御提案等があればお願いします。

佐藤先生。

○佐藤座長代理

小野先生の御指摘はごもつともだと思います。それで、急性毒性試験で無毒性量10を取っているものもあれば取れていないものもあって、9.5をARfDの値にするのもちょっと危ないのかなということを感じます。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生、コメントをいただけたら。

○高木専門委員

小野先生の意見に賛成です。最低の無毒性量で、1 mg/kg体重というのが出てくるのですが、先ほどの説明にもあったように、複数の試験で10 mg/kg体重の無毒性量が得られているということと、亜急性の9.5は混餌ということでヒトが摂取するのと同様な経路で、急性毒性試験を採用するにあたっては、その違いを勘案してみなければいけないのかなと思っています。

以上です。

○小野座長

若干聞き取りにくかった部分がありますが、要するに、急性毒性の1まで下げる必要はないという理解でよろしいですか。

○高木専門委員

そうです。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、今の事務局案のような形で、用量設定の違いによるというのはちょっと説明として無理があるかなとは思いつつも、急性毒性試験で10で何も出ていないものももちろんあったりとか、ちょうど影響が出る出ないの境目ぐらいがその辺りなのかなという気もしなくもないということで、急性毒性試験の無毒性量の1まで下げる必要はないだろうというのが、多分、高木先生、それから、佐藤先生もそのような意見だったということであろうでしょうか。急性参照用量自体は今の事務局案のイヌを用いた試験の2.38という形でよろしいのではないかと僕は思うのですけれども、佐藤先生、どうでしょうか。

○佐藤座長代理

私もそう思います。

○小野座長

なので、あとは記載ぶりを用量設定の違いによるものという形ではなく、何か。ちょうどその10とか9.5とかその辺が毒性が出る境目であってというような形で書いていただくということで可能でしょうか。

事務局。

○横山課長補佐

小野先生から用量設定の差という説明は適切でないという御意見をいただいておりますので、本日のお昼ぐらいにメールで、修正案をお送りさせていただきました。机上配布資料2という資料としてお送りさせていただいておりますが、先生方、お手元に届いていらっしゃるでしょうか。

こちらの修正案のほうを御覧いただければと思うのですけれども、内容といたしましては、急性毒性試験、最小の無毒性量は1けれども、無毒性量10が取れているものもあるということと、90日の試験は混餌投与ではあるのですけれども、無毒性量9.5が得られていることから、25行目から26行目のところですが、「ラットにおける無毒性量は10 mg/kg 体重近傍と考えられた」というように案を記載してみました。

一方、イヌのほうの無毒性量が2.38ということのを考慮して、2.38のほうが小さい数字ですので、こちらで設定することとしてはどうかという文案としてみましたが、御確認いただけますでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

この資料が送られてきていたことを忘れていました。どうでしょうか。修正案のほうの記載ぶりで。

佐藤先生。

○佐藤座長代理

修正案のほうが科学的で、納得性を得られる差だと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先生方に御同意いただきましたので、修正案のほうで。急性参照用量に関しては、値自体は元の案と変わりませんが、記載ぶりに関しては修正案のような形にさせていただきたいと思います。

全体を通して、追加で何かコメントなりありましたらよろしくお願いします。特にはよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、シフルトリン及びbeta-シフルトリンの許容一日摂取量、ADIにつきましては、beta-シフルトリンのイヌを用いた90日亜急性毒性試験における無毒性量である2.38 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.023 mg/kg体重/日、また、急性参照用量、ARfDにつきましては、beta-シフルトリンのイヌを用いた90日亜急性毒性試験における無毒性量である2.38 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したARfD、0.023 mg/kg 体重としたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

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。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案ですが、本日修正がございましたが、代謝物の抱合体の記載の件につきましては、永田先生と御相談の上修文させていただきたいと思います。

そのほか、食品健康影響評価の部分は御確認いただいておりますが、いかがでしょうか。もう一度評価書案をお送りしたほうがよろしいですか、それとも、事務局のほうで整えてしまってよろしいでしょうか。

○小野座長

恐らく、変更になるのは先ほどの抱合体の部分だけだと思いますので、永田先生の御確

認をいただいた後は、事務局で最終化していただいて結構だと思いますが、先生方、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

では、そのようにお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

そうしましたら、本剤につきましては、動物用医薬品の用途もございますので、この後、動物用医薬品専門調査会でも審議をした上で、食品安全委員会に報告するという予定でございます。ありがとうございました。

○小野座長

了解しました。よろしくをお願いいたします。

それでは、第1の議題のシフルトリンについては終了させていただきます。

本日、議題の2としてバリダマイシンがありますが、このまま進めてよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。太田先生にはバリダマイシンの議事に入る旨、事務局からお伝えいたしますので、始めていただければと思います。

○小野座長

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を始めたいと思います。

経緯も含め事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、引き続きよろしくお願いいたします。事務局の町野でございます。

資料3をお手元に御用意いただければと思います。農薬評価書案バリダマイシンでございます。

審議の経緯を御説明させていただきます。おめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。こちらのバリダマイシンにつきましては、2016年に農薬専門調査会評価第二部会におきまして御審議をいただいております。その際、追加資料要求事項としまして2世代繁殖試験、それから、ラットの発生毒性試験につきまして追加で実施するようということで、今般、提出がありましたので、そちらの追加された試験につきまして御確認いただくとところでございます。併せまして、引き続き、食品健康影響評価まで御審議をいただければと存じます。

剤の概要について御説明させていただきます。8ページをお願いいたします。こちらのバリダマイシンは殺菌剤となっておりまして、化学名、分子式、分子量は記載のとおり

でございます。

ページをおめくりいただきまして、構造式の記載をしております。こちらのバリダマイシンにつきましては、グリコシド系の殺菌剤でございます、*Rhizoctonia*属菌及びその近縁の糸状菌に対しましてトレハラーゼ阻害活性により殺菌効果を発現すると考えられているものでございます。日本では1972年に農薬登録されまして、暫定基準が設定されているものでございます。海外では韓国等で登録がございます。

続きまして、試験の概要に入らせていただきます。10ページからでございます。こちらは追加の試験以外は審議済みではございますけれども、今回コメントをいただきましたので、併せて御説明させていただきます。

まず、動物体内運命試験でございます。10行目からラットの試験でございます。

今回コメントいただきましたところでございますが、10ページから11ページにかけて吸収率を記載してございます。

こちらは11ページの4行目から楠原先生から御質問をいただいております、吸収率の計算方法を確認したいとコメントいただいております。投与量から回収された未変化体と代謝物の総和との差なのかというところでございます。代謝物Dが微生物によって分解されるという経路の記載もありまして、代謝物Dの吸収もバリダマイシンの吸収率としてよいのかというところで御質問いただいております。

こちらの吸収率といたしましては、15ページからの「尿、糞及び胆汁中排泄」の試験の結果から得られました胆汁、尿、呼気、カーカス中の放射能の合計の割合で記載をしてございました。そういうところでございますので、未変化体、代謝物等の区別は特段していないところかと存じます。

先生の御質問いただきましたところから、11ページの1行目、バリダマイシンの吸収率と記載していたところ、そちらを削除する修正でどうかというところを御確認いただければと存じます。

続きまして、コメントをいただきましたところで12ページをお願いいたします。3行目から代謝の試験でございます。こちらにつきまして、楠原先生からのTARの定義に関しましては、先ほどの剤と同様でございます。

永田先生のほうから、呼気中に認められているところも記載すべきというところで、12行目、13行目、それから、7行目のところに、呼気中にCO₂が記載のとおり認められたというところで、今回御追記をいただいております。

続きまして、ページをおめくりいただきまして、14行目からの記載でございます。こちらはバリダマイシンの主要代謝経路について記載をしていたところでございまして、楠原先生から御質問をいただいております。こちらは主に腸内細菌による代謝物A及びDの生成というふうに記載をしていたところでございますが、次の14ページの表4のところにも、本文中にも代謝物Dに関する記載がないというところで御指摘をいただいております。また、非線形性を説明できるほど生成しているのかということでコメントをいただいております。

ます。

こちらに関しましては杉原先生から、2016年の審議の際のコメントを御紹介いただいております。こちらのバリダマイシンAを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ことから、「主に腸内細菌による」を入れていただいたものでございます。こちらは審議済みの箇所ですが、代謝に関してより詳しく修文をしたということでいただいております。そちらは14行目から16行目の記載のところでございます。

また、非線形に関しましては、腸内細菌の加水分解能の飽和とされていますというコメントをいただいております。こちらの主要代謝経路につきまして御修文いただいておりますが、このような記載でよろしいか御確認いただければと存じます。

動物体内運命試験につきましては、コメントいただきましたところは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方から質問いただいたところを中心に見ていきたいと思えます。

まず初めに11ページです。楠原先生より吸収率の計算について確認という質問がございましたが、今の事務局の説明でどうでしょうか。

○楠原専門委員

化合物名がかかっていたので、未変化体も分けているのかと思ったところで質問させていただきましたので、今の説明で納得いたしました。

○小野座長

ありがとうございました。

次に12ページのほうです。TARの定義については結構ですよね。先ほどと同じです。

○楠原専門委員

はい。

○小野座長

永田先生から、呼吸中への排泄についても記載すべきであるということで、事務局で修文いただいておりますけれども、永田先生、これでよろしいでしょうか。

○永田専門委員

結構です。見てわかるように、非常に生体物質として最終的には分解されて二酸化炭素に出る量が多いので、ここはここで一回きちんと量を書いたほうが。以降の書きぶりはそれでいいのですけれども、一度書いたほうがいいと思います。

○小野座長

ありがとうございました。

では、今の事務局案でよろしいということですね。

次に、14ページのほうに楠原先生より、表4に代謝物Dに関する記載がないということですが、これについては事務局の説明はどうでしたか。

○楠原専門委員

すみません。口を挟んでもよろしいですか。

○小野座長

はい。

○楠原専門委員

杉原先生に代謝物Dのことを追加していただきまして、CO₂の生成につながるということが記載されていますので、私のコメントに関してはそれで結構です。

○小野座長

13ページの修文案で大丈夫ということですね。

○楠原専門委員

はい。資料中に代謝物Dという言葉が一切ないのに突然代謝物Dが出てきたので驚いたというところが理由でしたので。

○小野座長

了解いたしました。

○杉原専門委員

グルコースで検出されていないのですよね。

○楠原専門委員

なるほど。

○杉原専門委員

ですので、代謝マップでは括弧になっているようです。

○楠原専門委員

承知いたしました。

○小野座長

杉原先生、どうぞ。

○杉原専門委員

楠原先生に御指摘いただいて間違いが修正できましたので、本当にありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございました。

永田先生もこれでよろしいでしょうか。

○永田専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございました。

そうしますと、動物代謝の部分は以上だと思imasuので、この先について、事務局説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、15ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。今回、植物、土壌中、環境中の運命試験に関しまして、中山先生、腰岡先生、本多先生から、コメントない旨いただいておりますが、事務局から1点御確認いただきたい点がございまして、先ほど、動物体内運命試験のところでの主要代謝経路につきまして、親化合物から代謝物Aに分解する経路につきまして、グリコシド結合の加水分解によるというふうに御修文をいただいたところでございますけれども、17ページをお願いいたします。24行目からのところで、植物体における主要代謝経路を記載しておりまして、そちらもグルコシル結合の開裂によるという記載を今はしているのですけれども、こちらも同様の記載としたほうがよいか。また、環境中のところも、19ページの10行目、そちらの好氣的土壌中における主要分解経路につきましても同様の記載がございまして、こちらも記載を統一したほうがよろしいかどうか御確認いただければと存じます。よろしくをお願いいたします。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

17ページと19ページの「グルコシル結合の開裂」というのを「グリコシド結合の加水分解」というふうに、動物代謝と同じ記載にするべきかという質問だと思いますが、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

これはグルコースの何かが取れたということですよ。グルコシルでもグリコシドでもどちらでもいいかなとは思っているので、合わせていいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

本多先生、コメントありましたらお願いします。

○本多専門委員

動物と合わせるほうがよいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、恐らくどちらでも間違いではないのかなとは思っておりますけれども、わざわざ違う記載にする必要はないと思いますので、動物代謝のほうと記載を合わせることでお願ひします。

事務局、よろしいでしょうか。

○町野専門職

承知いたしました。

○小野座長

では、植物代謝の部分は以上だと思いますので、その先の部分の説明をお願いいたしま

す。

○町野専門職

それでは、21ページをお願いいたします。

16行目からは毒性試験でございまして、一般薬理試験から記載をしております。小野先生、美谷島先生からは、前回送付時ですけれども、追加のコメントはない旨いただいております。

コメントいただいたところとしましては、亜急性毒性試験の、ページとしましては27ページをお願いいたします。3行目からに記載しておりますイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらはARfDのエンドポイントとするところで、前回の審議の際に御審議をいただいたところでございます。表24を御確認いただきますと、500 mg/kg体重/日以上で軟便が認められておりますけれども、こちらをエンドポイントにするかどうかというところで御議論いただきまして、発現頻度と時期なども御考慮いただきまして、毒性としましては500以上となりまして、ARfDのエンドポイントとしましては1,000 mg/kg体重/日という形で御議論をいただきました。そちらが分かるように、今回、脚注のほうにも500はエンドポイントとしなかったというところを追記していたところでございます。佐藤先生、美谷島先生から御確認いただいております。

小野先生のほうからは、再度確認したいということでコメントを今回いただきましたので、机上配布資料としましてデータのほうを御準備しております。

机上配布資料1をお願いいたします。今回、イヌの試験、90日間の試験と1年間の試験に関しましても軟便が認められておまして、そちらの発現初期のデータをまとめたものでございます。書式としましては、投与1週のデータを1ページ目にまとめております。

2ページ目以降は、各試験の個体別表をつけさせていただいております。

1ページ目を御覧いただければと思います。

まず、90日の試験ですけれども、データとしましては500から発現をしているところがございますが、発現頻度を御覧いただきますと、1,000では明らかに1週間のうちに6日ですとか5日とかなり高頻度で出ていて、発現時期としても投与の初期から出ているということが確認できております。そちらのほうを前回のときにも確認をいただいたところでございます。1年間のほうは、1,000はなく500が最高用量となっておりますけれども、データとしましては90日とあまり変わらない頻度となっております。

こちらは事前に毒性の先生方には御送付していたところございまして、小野先生からは御確認をいただきまして、事務局案のとおりでよいとコメントいただいております。御確認をいただければと存じます。

亜急性毒性試験につきましては以上でございまして、慢性毒性/発がん性試験に関しましても今回追加のコメントはいただいていないところでございます。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

27ページのイヌの90日の試験です。これをARfDのエンドポイントとするかしないかという部分で、軟便の発現頻度について再度確認したいとコメントを出させていただきましたが、多分、僕は以前もこの剤を見ているので、そのときも確認したのだと思うのですが、ちょっと忘れてしまっていたので、改めてデータを送ってもらって確認したところ、このとおりで、今の事務局案で問題ないと判断しましたのでよろしいかと思います。

佐藤先生、何か追加のコメントはありますか。

○佐藤座長代理

特にございません。

○小野座長

高木先生もよろしいですか。

○高木専門委員

これで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、反復毒性の部分はそれ以外には質問等は出されておられませんので、先に進みたいと思います。生殖発生の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、30ページをお願いいたします。

5行目から生殖発生毒性試験でございます。こちらは追加の資料要求事項が出されておりました、新たな2世代繁殖試験と発生毒性試験のラットの試験を実施するようにということで求められておりました、今回新たに提出がされております。

まず、1つ目の試験でございますけれども、6行目から（1）としまして、2世代繁殖試験でございます。

認められた毒性所見は表28にまとめてございます。毒性としましては、最高用量の20,000 ppm投与群の親動物、児動物で体重増加抑制等が認められてございまして、無毒性量としましてはいずれも6,000 ppmと記載しております。繁殖能に対する影響は認められなかったと記載しております。

こちらにつきまして、事務局から事前に2点の御確認をお願いしておりました。

1点目ですけれども、31ページの4行目から記載しておりますボックスでございます。2,000 ppm以上投与群の親動物の雄におきまして、統計学的に有意な肝比重量増加が認められておりましたけれども、用量相関性が認められないことですか、病理組織学的検査におきまして、20,000 ppmでも影響は認められていないことから、検体投与の影響としていないというところ。また、20,000 ppm投与群のP世代の親動物雌におきまして、統計学的に有意な肝絶対重量及び比重量増加は認められておりますけれども、対照群と比べて軽微な変化であるということですか、世代間で再現性がないということから、こちらを検

体投与の影響としないという案で御検討をお願いしておりました。納屋先生、八田先生、藤井先生からは御同意の御意見をいただいております。

それから、2点目といたしまして、その下のボックスでございますけれども、20,000 ppm 投与群の親動物の雌雄におきまして、肉眼的病理検査で盲腸の膨満というのが統計学的有意に増加をしております。今回、盲腸の重量というのはこの試験では測定はされていないのですけれども、亜急性毒性試験ですね、ラットやマウスの試験におきまして、盲腸重量増加というのが認められてございまして、同様の所見とも考えられることから、毒性所見とするべきかどうかについて、扱いの御検討をお願いしておりました。藤井先生からは、重量増加を毒性所見としているので、毒性所見でよいと思いますという御意見。納屋先生からも、亜急性毒性試験は重量を測定し毒性と判断しているところで、繁殖試験では重量測定を実施せずに、肉眼所見である膨満を所見として記録しているということで、膨満は重量増加を反映していると考えられることから、毒性と判断してよいと考えますとコメントをいただいております。

表28を御覧いただければと思いますが、このような修正になるかと思いますので、確認をお願いできればと考えております。

続きまして、もう一つ追加の試験がございまして、32ページ18行目からの発生毒性試験、ラットの試験でございます。

こちらの結果としましては、次のページの3行目から記載しておりますが、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は本試験の最高用量の1,000 mg/kg体重/日と考えられたという記載としております。また、催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの試験につきましても1点御確認をお願いしております。高用量の胎児におきまして腎臓欠損や精巣位置異常などの所見が認められておりますけれども、報告書の中でこれらの所見が認められたのは1腹の母動物のみに発現しているということで、遺伝的要因によって生じたものと考察されておきまして、こちらは本評価書案でも毒性影響としない案としておりました。こちらにつきましても、納屋先生、八田先生、藤井先生から、その考察は妥当であり御同意というふうにコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましてコメントいただいたところは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は2つ試験が追加されておきまして、1つ目は、30ページからの2世代繁殖試験です。こちらについては事務局から、肝臓の重量については毒性としないということで、納屋先生、藤井先生に御同意いただいております。

それから、盲腸の膨満については重量測定はしていないということですが、これは毒性として記載するというので、これも納屋先生、藤井先生から御同意いただいております。

小林先生、この辺りでコメントがもし追加で何かあったらよろしくお願いします。

○小林専門委員

肝臓の重量が一部の動物群のところで増加しているということですが、偶発的な増加ということだと考えてもいいと思いますし、また、世代を超えて影響を引っ張っていないということで、投与の影響と考えていないことに同意します。

それと、盲腸の重量増加につきましても、これは明らかに大きくなってきているということで、薬物の投与による影響ということで同意でして、毒性の影響と取っていいということに対しても同様に同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、藤井先生、何か追加でコメント等ありますでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

特に追加はございません。事前にコメントしたとおり、32ページに記載していただいているとおりでございます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もよろしいですか。

○藤井専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、今の試験はこれで御同意いただけたということで、次に、32ページの発生毒性試験、ラットのものですが、こちらは特に影響は認められておりませんということで、事務局からは腎臓欠損などについて遺伝的要因ではないかということで、こちらも納屋先生、藤井先生ともに事務局案に同意ということです。

これも小林先生はいかがでしょう。

○小林専門委員

ラットの遺伝的バックグラウンドによるごく僅かな頻度での出現ということで、毒性影響とは考えないということで、納屋先生や藤井先生と同意見でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、先生方に御同意いただきましたので、今の事務局案で結構だということにしたいと思います。

それでは、生殖発生毒性試験の部分は特にほかにはコメント等いただいておりますの

で、遺伝毒性試験の部分、審議済みではあります。

事務局、こちらでは何か追加はありましたか。

○町野専門職

それでは、34ページをお願いいたします。追加につきましては先生方からコメントない旨いただいております。

○小野座長

ありがとうございます。

特にこちらは先生方からコメントの追加はございませんということですが、太田先生、よろしいですか。

○太田専門委員

太田です。

総合的に見ても問題はないということの補足説明をさせてください。

○小野座長

はい。

○太田専門委員

染色体異常のほうは複数の試験でやっておりますので、これは総合的に判断して問題ないと言えます。

もう一方の遺伝子突然変異ですね。復帰突然変異試験ですけれども、40年以上前の非常に古い試験なのです。これが一番現行ガイドラインと離れているというのは、最高用量がちょっと低いということなのです。これ1本だけで問題ないと言えるのかどうかということをちょっと補足させてください。

現行ガイドラインでは、5,000 µg/プレートまではやることになっております。そうしてみますと、-S9のほうは3,000までやっておりますのでこれは問題ないだろうと。そして、+S9のほうは代謝活性化のほうで1,000までしかやっていないのです。これでもっと高い濃度で大丈夫かということはどう担保するかなのですが、この化合物はグルコースがついた配糖体です。代謝でまずこのグルコースが外れてアグリコンができるのですけれども、これが代謝物Aになります。

表の32を見ていただくと、この代謝物Aがこの試験でやってみまして、5,000 µgでやってあって陰性だと。ということは、このバリタマイシンのほうの親化合物は+S9で仮に5,000まで上げたとしても、そこで変異原性が出てくるということは考えがたいということで、問題ないのではないかと判断しております。

以上です。

○小野座長

大変丁寧な説明をありがとうございました。特に問題がないということです。

安井先生もよろしいでしょうか。追加でもし何かあれば。

○安井専門委員

特に私からはありません。

○小野座長

ありがとうございます。

では、遺伝毒性の部分は事務局案で結構だと思います。

では、この先の説明、その他の試験は特にコメント等いただいていないと思いますので、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、38ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

4行目から、まず、ラットの動物体内運命試験の結果につきましてまとめております。

10行目からは、植物体内運命試験の結果につきましてまとめてございまして、10%TRR以上が認められた代謝物としまして、代謝物Aが認められております。

続いて、14行目から16行目のところは作物残留試験の結果を記載しております。

17行目からが、各種毒性試験結果から得られた主な影響について記載をしております。現在では体重、消化管、盲腸に認められた神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったと記載しております。

こちらの盲腸の記載につきまして、事務局からコメントをお願いしておりました。盲腸につきまして、盲腸の腫大、今回ですと重量増加、膨満等というところで認められておりますけれども、こちらは腸内細菌叢に対する影響によるものと考えられるかというところで御質問をしております。

今回、得られている情報といたしましては、38ページの24行目からのボックスにまとめておりますけれども、まず、その他の試験の（1）といたしまして腸内細菌叢、盲腸への影響をみた試験がございまして、マウスでは対照群と比べて糞中細菌数に大きな差はないということ。盲腸重量増加につきましては盲腸内容物の水分含有量の増加によることが示唆されているという結果が得られております。

また、バリダマイシンの活性範囲につきましては、抄録には抗菌の範囲は限られるとの記載もございすけれども、ヒトの腸内細菌叢に対する影響についての詳しい情報というのは認められていないというところでございます。

また、②といたしまして、盲腸が大きな実験動物、ラット、マウスですけれども、こちらではその盲腸の絶対重量増加というのが本剤で認められておりまして、一方で、イヌでは影響が認められないというところでございます。

また、草食動物でありますウサギに関しましては、発生毒性試験の結果を見ますと1,000 mg/kg体重/日以上で死亡が認められておりまして、2,000 mg/kg体重/日では急性腸炎による死亡というのが1例認められているという情報が得られております。このような形で種差につきまして、それから、ヒトへの外挿性というのを考えたときにどのように考えたらよろしいのでしょうかということで、確認をお願いしておりました。

先生方からコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

まず、小野先生からですが、腸内細菌叢に関しましては、試験の結果からは腸内細菌叢に対する影響とは言えないと思いますという御意見。

また、②につきましては、いずれの動物種でも認められている種差はあまりないのだと思いますとコメントいただいています。いずれもかなり高用量での作用なのでヒトへの外挿性はそれほど気に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。

また、高木先生からは、農薬の評価でも食品安全委員会の、こちらは肥料・飼料等専門調査会でまとめられております「抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて」を参考にすべきだと思いますということでコメントいただいております。

こちらは今回、参考資料3といたしまして御準備をしております。こちらを少し御説明させていただきます。こちらは肥料・飼料等専門調査会決定としましてまとめられているものでして、盲腸の膨満等の食品につきましてはどのように判断するかということでまとめられております。

5ページ、6ページを見ていただきますと分かるかと思います。今後の取扱いにつきましてはまとめられておりまして、1パラ目の最後ですが、「実験動物の盲腸所見を直ちにヒトの腸内細菌叢に対する影響に外挿することは適当ではない」というところでまとめられておりまして、「実験動物の腸内細菌叢の変動に伴うと考えられる盲腸所見については、原則としてヒトへの毒性影響と判断しない」というところで扱われております。

3パラ目としまして、一方ですが、下痢、軟便、さらには、電解質の異常や脱水等の所見につきましては、盲腸所見に伴う一連の変化であるかどうかについてはその都度確認の上、十分に注意して評価をして毒性影響とみなすかどうかを判断するということでございます。

最後のパラのところでは、本取扱いについては、微生物学的ADIを設定することにより腸内細菌叢への影響について、別途評価があることを前提とするという扱いとなっているところでございます。

高木先生からは、この盲腸の腫大につきましては、ウサギやげっ歯類に特有でヒトへの外挿性はあまりないような気がしますということでコメントいただいています。一方としまして、軟便につきましてはイヌでも生じていることからヒトで起こる可能性は否定できないと考えますとコメントいただいております。

続きまして、佐藤先生からは、盲腸重量増加につきましては記載しておいてよいという御意見。消化管のくぐりに入れてしまってもよいのではないかとということで、消化管の影響としまして、今は下痢及び軟便を記載しておりますけれども、そちらに盲腸を入れるという案を御提示いただいております。なおとしまして、抗菌剤投与におけるげっ歯類やウサギの盲腸重量の増加・拡張等は腸内細菌叢の変動に伴う場合は毒性学的に意義に乏しい所見と考えられることが多いと思いますということです。しかし、下痢や軟便などを盲腸拡張の延長上の所見と位置づければ、種差なく見られている所見ですので、下痢、軟便といった消化管症状はヒトでの発現が危惧されると思いますとコメントいただいております。

また、藤井先生からもコメントをいただいております。ウサギの発生毒性試験の個体別データを確認いただきまして、ウサギの盲腸は特に機能的に活発で大きいこと、用量も高かったため、主として盲腸への影響が原因の消化管症状が高じて全身状態が悪化したと思われるかとコメントいただいております。盲腸所見については種差がありますが、軟便の発現には種差がないようですので、消化管への影響の中にまとめる、佐藤先生の御意見に賛同しますといただいております。

また、石井先生からも腸内細菌叢に対する影響ではないのではないかという御意見。それから、盲腸の腫大についてはげっ歯類で認められていますが、下痢、軟便はいずれの動物でも認められるので、消化管に対する影響は種に差があるわけではないという御意見をいただいております。

小林先生から、重量増加につきましては、毒性影響と考えてよいと考えますといただいております。

納屋先生から、毒性担当の先生方の御判断に従いますとコメントをいただいております。

先生方のコメントを拝見させていただきますと、腸内細菌叢に対する影響は認められないのではないかという御意見をいただいているかと思えます。

それから、盲腸につきましては、げっ歯類のみ認められているというようなところが多いのかなというところがございます。

一方で、消化管への影響と考えると、種差なく認められているのではないかというところが主な御意見だったかと思えます。そのようなところがございますけれども、御議論いただきまして、今、記載しておりますような形で、本剤の影響としまして記載をしてよいか御議論いただければと思います。

続きまして、39ページの2行目からお願いいたします。こちらは催奇形性についての記載でございますけれども、ウサギを用いた発生毒性試験におきましては、母動物で著しい毒性が見られる用量で胎児に影響が認められておりますので、その旨を記載しております。

また、ラットにつきましては、今回追加された試験での結果を踏まえまして、催奇形性は認められなかったという記載をしております。

次の3行目からは暴露評価対象物質の記載でございますけれども、10%TRRを超える代謝物としましてはAが認められておりますけれども、ラットでも検出されることから、暴露評価対象物質としましてはバリダマイシン（親化合物のみ）と設定したという案にしております。

続きまして、その下からADI、ARfDの記載でございます。今回は、9行目からと19行目からで2案を記載してございます。といいますのも、40ページ29行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。1回目の審議の際に、ADI、ARfDの設定について議論する前に、各試験の検体摂取量を検体純度で換算する必要があるか議論することといただいております。こちらは今回、その原体の投与量をそのまま用いた場合と検体純度による換算値を用いた場合を記載しております。

まず、通常ですけれども、農薬の毒性試験で実施する場合に用いる検体というのが農薬原体という形でして、今回、バリダマイシンの原体の規格につきましては、抄録に記載がございまして、そちらを見ますと、今回用いている毒性の原体については全て満たしているというところがございますけれども、ボックスに記載のとおり、各試験に用いている原体の純度の幅が大きいというところがございますして、純度換算の扱いにつきまして御検討をお願いしておりました。

佐藤先生、納屋先生、小野先生、高木先生、石井先生からコメントをいただいております。ばらつきがかなりあるようですので純度換算値を用いるのがよいのではないかとコメントをいただいております。

事務局からは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

まず初めに、38ページの主な所見のところでは盲腸の記載をどうするかという部分ですが、それに合わせて【事務局より】に、この影響は腸内細菌叢に対する影響であるかという質問がありましたが、腸内細菌叢に対する影響をみるためのその他の試験が実施されていいますが、影響は認められていませんので、腸内細菌叢への影響とは判断できないだろうというのが僕の意見ですが、高木先生からは、抗菌性物質投与における盲腸所見の取扱いを参考にするという意見が出されていますが、先ほど、事務局から御紹介がありましたように、抗菌性物質投与における動物実験のという、こちらは腸内細菌叢への影響による場合の取扱いが規定されているものだと思いますが、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

一つ気になったのは、腸内細菌叢に影響はないという14の（1）です。ちょっと読んでみると、培養可能な細菌数の低下がみられなかったと。そうすると、培養不可能な細菌数についてははっきり確定していないということで、細菌叢に影響がないとは言い切れないのかなと。

それから、盲腸所見の取扱いについては参考資料3を参考にしたらよいと思います。ただ、解釈のときに、本取扱いは、微生物学的ADIを設定することにより、別途評価が行われることを前提とするという考え方は、この剤ではヒトへの影響が、微生物学的ADIについては考慮していないので、評価に当たってはそういったところを加味する必要があるかと思います。

○小野座長

先生、最後のほうがちょっと聞き取れなかったのですが、微生物学的ADIを設定するべきだという意見ですか。

○高木専門委員

いや、微生物学的ADIをこの剤では設定しないで、飼料添加物で行われるような評価ということにはならないということです。

○小野座長

培養可能というコメントがありましたが、培養不可能な細菌への影響はみていないので分からないといえは分からないですけれども、それを言い出すと何も判断ができなくなってしまいますので、今得られているデータからは腸内細菌叢への影響であるとは判断できないので、その辺はどうかという気がしなくもないのですけれども、佐藤先生、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

佐藤先生は学務により退出されております。

○小野座長

了解しました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

吉田です。御議論ありがとうございます。

皆さん、ぜひ最後の表33の全部の無毒性量を見ていただきたいのですけれども、この剤のプロファイルはどうでしょう。確かに動物薬や肥飼料では微生物学的ADIと毒性学的なADIを比較して低いほうを取るということをもちろんやっているのですけれども、今回はそれをすべき剤ではございませんし、まず、盲腸の影響が出たのが100,000 ppmとか10,000 ppmという、我々は農薬をそのまま飲む場合の毒性評価をしているわけではなくて、食品を介して摂取する可能性がある残留農薬の評価をしているということをぜひ思い出していただきたい。

それで、成書にも、毒性の解釈という、interpretation of the toxicological pathologyという本がございまして、最近はもう5版ぐらいになっているのですけれども、それにはヒトの腸は比較的イヌと類似するというのがちゃんと記載があるのです。

先ほど、町野さんが丁寧に御説明したとおり、非常にこれでもそれがよく出ていて、草食動物で盲腸の大きなウサギは1,000で死んでしまっ、そのほかはけろりとしている。そして、雑食であるやや盲腸の大きいげっ歯類はやや出てくる。そして、イヌは出てくるのは軟便だと。

ですから、イヌの所見を毒性として取るということについて、特に反対はないのですけれども、先生方、それぞれの表においては実験動物での毒性を拾っていただいたと私は解釈しております。でも、ここの食品健康影響評価はヒトへの食品健康影響評価なので、そこにげっ歯類のことを書きますかというのが、私の先生方へ考えていただきたい点なのです。消化管のことを書くことについて私は反対はしませんが、数万ppmで出る所見を書くのでしょうかということをもう一度考えていただきたいと思います。

私からのアドバイスとしては以上です。私は個人的にはそれは要らないのではないかなと。そんな盲腸が腫れるような量を我々は摂取することはあり得ないというのが私の意見です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それは、38ページの18行目のグレーの部分の話とっていいですね。

○吉田（緑）委員

はい。そこだけです。

○小野座長

ということで、ここは僕も盲腸というグレーの部分は削除して、消化管への影響はイヌでも認められていますし、全ての動物で共通で認められていますので、それは残す形でよろしいのではないかと思います。納屋先生、何かコメントはありますか。

○納屋専門参考人

納屋です。御指名でございますので、お答えいたします。

おっしゃるとおりだと思います。そうなのです。盲腸はそういうこともあって非常に高いところの用量でもありますことだし、特にこの食品健康影響評価のところであえて記載する必要もなかったかと思います。

ちょっと違うのですけれども、ウサギでちょっと吉田委員がコメントをなさいましたので、ウサギの発生毒性試験についてちょっとだけ補足をさせていただきますと、あれは投与量設定が悪過ぎます。2,000 mg/kg体重/日というガイドラインの上限を2倍以上超えているような用量で実験をやって親動物が死亡しております。その下で1,000 mg/kg体重/日を追加したときには、1,000 mg/kg体重/日でもやはり死んでいるのです。ですから、1,000 mg/kg体重/日を上限とした試験というふうに考えれば、2,000 mg/kg体重/日で胎児に奇形が出たということは全く意味のないことなのです。

だからこのようにですね、いろいろとやはりウサギは感受性が高過ぎる動物、抗菌剤に対して感受性が高過ぎる動物に対して、オーバードーズの毒性試験をやってしまったというふうなこともあります。ですから、盲腸の膨満ですとか重量増加というのも非常に高用量で行われているということは、あえてヒトのリスク評価をする上で必要なアラートにはならないのではないかと。吉田先生の御意見に同意いたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もそれでよろしいでしょうか。

○藤井専門委員

藤井です。

今、納屋先生がおっしゃられたように、私も抄録を読んでおまして、投与用量設定根拠で予備試験で何らの影響がみられなかったというのは、非妊娠動物を使ったのではないのだろうかと思います。それで本試験で用量を上げているのが理解できなかったのですが、

感受性の高いウサギでは先生方がおっしゃるように消化管への影響は、オーバードーズと考えられる高用量でのみみられているということだと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生はいかがでしょう。

○小林専門委員

小林です。

吉田緑先生がおっしゃったように、最初に私はそのことをちょっと飛ばして、いろいろなマウスですとかラットだとかで、やはり盲腸の増加があるということでこれも毒性と取るべきだと最初は考えましたが、吉田緑先生の御意見や納屋先生のお話を聞いてみて、やはりかなり高い用量の投与をしており、しかもげっ歯類だというところで、最初に私もコメントを書きましたが、その部分はそんなに強くはやはり言えないかという考えになりました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、盲腸という記載は健康影響評価の本文からは削除ということで、消化管というのは残しておくことにしたいと思います。

次に、40ページです。この剤は、もともとの試験に使われている原体の純度に幅がありまして、通常は純度換算をしていないのですが、どちらにしたほうがよいかということで事務局から問合せがありまして、佐藤先生、私も納屋先生も、先生方はみんな純度換算をしたほうがよいという意見ですが、これで何か追加のコメントのある先生はいらっしゃいますか。特に追加はないでしょうか。

では、純度換算をする形でADI、ARfDを計算するということがよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

では、皆さんに御同意いただいたということで、純度換算をした換算値を用いたADI、ARfDの設定という形にさせていただきたいと思います。

ということで、根拠となる試験自体は変わらないですが、40ページの純度換算による換

算値を用いた場合という形になるということで、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

では、皆さんに御同意いただけたようですので、この剤、バリダマイシンに関しましては、本日の審議を踏まえ、バリダマイシンの許容一日摂取量につきましては、純度換算をした無毒性量である36.8 mg/kg体重/日を根拠としてADI、0.36 mg/kg体重/日（バリダマイシンA換算値）、また、急性参照用量、ARfDにつきましては、イヌを用いた90日亜急性毒性試験におけるバリダマイシンA換算の無毒性量である327 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したARfD、3.2 mg/kg体重（バリダマイシンA換算値）としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

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。

○横山課長補佐

楠原先生から挙手があります。

○小野座長

どうぞ。

○楠原専門委員

38ページの食品影響評価の部分のバリダマイシンの吸収率のところなのですが、そこらは確認が漏れていまして、先ほどの「バリダマイシンの」というところの吸収率のところを削除していただいたのですが。

○横山課長補佐

申し訳ございません。こちらも併せて修正いたします。御指摘ありがとうございます。

○楠原専門委員

よろしくお願いします。

○小野座長

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書ですが、もう一度きれいにしたものをお送りしたほうがよろしいかどうかお聞かせいただければと思うのです。

○小野座長

今赤くなっているところが黒くなるだけではないのですか。

○横山課長補佐

そうです。もしかしたら先生方が見にくいかとも思ったのですが、基本的には反

映していくということで、今日は大きな修正はなかったものでございます。まずは事務局のほうで修正して、特段疑問点がなければ先生方にはお送りしないということでよろしかったでしょうか。

○小野座長

僕はそれで結構だと思いますが、先生方で一度送ってほしいという先生はいらっしゃいますでしょうか。いらっしゃったら挙手を。特にいらっしゃらないようですので、事務局のほうで整理して最終化していただければと思います。

○横山課長補佐

すみませんでした。ありがとうございます。そのようにさせていただきます。

○小野座長

それでは、この剤についてはそのようにお願いします。

○横山課長補佐

はい。

では、評価書案を整えまして食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○小野座長

お願いします。

次の議事に進んでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

お願いいたします。

○小野座長

それでは、食品健康影響評価の議事はこれで終了しまして、その他の議事に移りたいと思います。

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○宮崎係長

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について御説明させていただきます。参考資料１と２を御覧いただければと思います。

本件につきましては、参考資料２の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料１の上の表では各集団におけますTMDIまたはEDIのADIに対する比率、下の表では推定摂取量に対するARfD比の最大値をお示ししております。

今回、上の表１の剤のカルバリルにつきまして、EDIがADI比で幼少児の48.4%以下となっていること、また、下の表１の剤につきまして、最大でARfDの100%以下となっていることの報告が来ております。もし、問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

以上、事務局から説明がありましたが、先生方から何か御意見、御質問等がございますでしょうか。ARfD比100%というのは、ARfDぴったりということだと思えるのですけれども、これは問題はないのですか。

○横山課長補佐

ARfDの範囲内ということでございます。

○小野座長

了解しました。

ということです。では、以上ですが、よろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程をお知らせいたします。本調査会につきまして、次回は7月10日金曜日の開催を予定してございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、ほかに何かございますでしょうか。調査会をWebでやる日が来るとは夢にも思いませんでしたが、おかげさまで順調に進んだことを感謝いたします。

本日の会議はこれをもって終了させていただきます。ありがとうございました。

以上