

食品安全委員会

肥料・飼料等（第63回）／微生物・ウイルス（第37回）

合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）議事録

1. 日時 平成24年12月4日（火） 10：00～11：08
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について
 - ・飼料添加物サリノマイシンナトリウム
 - （2）家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について
 - ・飼料添加物ナラシン
 - （3）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、唐木専門委員、戸塚専門委員、田村専門委員、渡邊専門委員
 - （専門参考人）
荒川専門参考人
 - （食品安全委員会委員）
熊谷委員長、三森委員
 - （事務局）
本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、関口課長補佐、
小澤評価専門官、平岡係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 （案）家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
 - 資料2 （案）家畜等に使用するナラシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について追加資料1

追加資料 2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第63回肥料・飼料等、第37回微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）を開催いたします。

本日は、池、館田、細川、多田の専門委員が御欠席で、5名の専門委員と、専門参考人として荒川先生に御出席をいただいております。

それでは、議題に入る前に、事務局から議事、資料の確認をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事、資料の確認をさせていただきたいと思っております。議事につきましては、家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、それからもう1つが、家畜等に使用するナラシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、及びその他でございます。

本日配布している資料でございますが、御確認をお願いいたします。お配りしているものとしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表がつづつてある資料でございます。それから、資料1といたしまして、サリノマイシンの薬剤耐性菌に対する評価書案でございます。資料2につきましては、ナラシンの評価書案となっております。また、追加資料1といたしまして、サリノマイシンナトリウム関係の資料、それから追加資料2のナラシン関係の資料、以上でございます。

不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、続いて利益相反に関する確認ですが、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）」に基づいて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お願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等に参加します事項について御報告をいたします。

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ております確認書、こちらを確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定します調査審議等に参加しないことになる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんので、ご報告いたします。

以上でございます。

○唐木座長 ということで、きょう御出席の皆さんは、利益相反はないということでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、議題1の家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてを始めさせていただきます。事務局から資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、資料1の家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによ

る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてをごらんください。

まず、3ページに審議の経緯を記載しておりますが、これにつきましては平成15年に農林水産大臣から評価要請を受けたものになります。前回御審議いただきましたセンデュラマイシンとラサロシドと同様のポリエーテル系の抗生物質ということになります。

今回の審議につきましては、前回のワーキンググループで田村委員より審議の効率化ということでご意見をいただきましたので、この評価書中に網掛けで示しておりますところにつきましては、前回のセンデュラマイシンとラサロシドと同じ内容になりますので、それ以外のところについての御審議をいただきたいと考えております。

まず、6ページをごらんください。3行目から名称及び化学構造となりますが、一般名はサリノマイシンナトリウム、英名はSalinomycin sodiumとなります。化学名につきましては英名とCAS番号は記載のとおりとなります。

17行目から化学構造なのですが、科学式、分子量はこのとおりで、構造式に誤記がございます。修正が間に合わなかったのですが、真ん中のベンゼン環と右上のベンゼン環の間の黒い三角があるのですが、この三角は逆向きということになります。正しい構造につきましては、参考資料1を御覧ください。1枚めくっていただいた1ページに、メルクインデックスをコピーしたものがございますが、この右上の構造式で、これはナトリウム塩ではないものなのですが、基本的な構造は一緒ですので、正しい構造はこのような形となります。これにつきましては後ほど修正させていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

次、24行目から有効成分の系統なのですが、サリノマイシンは*Streptomyces albus*の培養によって得られるポリエーテル系抗生物質となります。このポリエーテル系抗生物質は分子中に多くのエーテル結合を有し、各種金属イオンとの親和性が高いことからイオノフォアと称されております。日本におきましては、飼料添加物としてナトリウム塩であるサリノマイシンナトリウムが指定されております。このサリノマイシンにつきましては、動物用医薬品又はヒト用医薬品としては使用されておられません。

関連する系統としましては、ほかのポリエーテル系イオノフォアとして、センデュラマイシンナトリウム、ナラシン、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウムがございます。

8行目から使用方法ですが、こちらに関しましては前回と同じ記載ということで、説明を省略させていただきます。

31行目から対象飼料及び添加量なのですが、サリノマイシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量につきましては次のページの表になりますが、鶏と牛に使われることとなっております。

8ページ9行目から同一飼料に2つ用いる場合の規制ということなのですが、これも説明を省略させていただきます。

これらの規制等を整理しますと、サリノマイシンと併用可能である抗菌性飼料添加物は

次の9ページの表のようになります。これらの飼料添加物と併用可能ということになります。

次、10ページの4行目から使用上の注意なのですが、こちらも少し修文させていただいておりますが、これは前回御審議いただいた製剤と記載を合わせたということで内容的な変更はございません。

ただ、10行目からは前回、田村委員から動物医薬品との併用のことについても記載したほうがよいのではないかとのご意見をいただきまして、追記させていただいておりますが、サリノマイシンナトリウム等のポリエーテル系抗生物質は重篤な副作用を起こすことがあるため、動物用医薬品のチアムリン又はバネムリンとの併用を避けることとされている、という内容を追記させていただいております。ただ、少しこの記載が。

○唐木座長 これでもわかることはわかりますが、もう少しわかりやすい文章があれば、そう変えた方がよいのかなというところで、後でまたこの点は御相談しましょう。

○小澤評価専門官 わかりやすいように修正させていただきます。

次に、22行目からは、サリノマイシンナトリウムの使用量ということなのですが、1978年に飼料添加物と指定されて以来、製造販売が行われております。指定以来の国家検定合格数量につきましては、昭和59年度の124 tをピークに年々減少し、近年は40 t前後で安定しているということになっております。

次、27行目から海外における評価状況につきましては、これも同じ記載ですので説明を省略させていただきます。

10ページの40行目から次のページにかけまして、生体の薬物動態ですが、11ページの1行目からマウス、ラット、鶏についての内容についてまとめさせていただいております。これは¹⁴C標識サリノマイシンをマウス、ラット及び鶏に経口投与し、その体内動態を調査したところ、いずれの動物種においても消化管内での分布が高く、移行が見られた肝臓においても投与後24～48時間に消失しております。他組織や血液への移行は極めて低く、投与後24時間にほとんどが消失しております。妊娠マウスにおいて胎児への移行は認められず、あといずれの動物種でも投与後48時間で消化管や肝臓で代謝されて90%以上が糞尿中に排泄されておりますが、鶏では未変化体が盲腸内容物や糞尿中に検出されております。

ここで2行目の「わずかに」を削除させていただいておりますが、これにつきましては肝臓の移行について元資料を確認したのですが、わずかとは言い切れないのではないかとということで削除させていただいております。

次に、8行目からマウスの試験結果で、10行目からなのですが、1回投与及び連続投与、いずれの場合も放射活性強度及び分布率は消化管内容物で最も高い値を示し、ここは細川先生から御修文をいただいておりますが、血液中の放射活性も低いことから比較的吸収されにくい薬物と推定されました。しかしながら、胆管カニューレによる胆汁中排泄試験を行っていないため、吸収されたサリノマイシンが肝臓で速やかに代謝された後、胆汁中に

排泄されたため、循環血中に到達しなかった可能性も否定できない。臓器では、肝臓、胃、小腸でやや高い値を示したが、その他の臓器、血液及び脂肪では極めて低い値であった。しかし、胆汁を含む胆嚢では分布率は低い、放射活性強度は高かったという結果となっております。

細川先生のコメントなのですが、糞中に未変化体が存在せずすべて代謝物であるという⑤の記述を見ると、すべて消化管で代謝されたと考えるのが自然なような気がしますというコメントをいただいております。

次に、25 行目からは 1 回投与と連続投与なのですが、その差異は肝臓及び消化管内容物での放射活性の減衰速度に見られ、全般的に連続投与の減衰速度が速かった。これは連続投与によって生じる代謝酵素の誘導が関与したものと推定されました。

次に、1 回投与及び連続投与のいずれの場合も投与後 24 時間では、肝臓、胆嚢、消化管及び消化管内容物に放射活性が残存するが、その他の臓器からはほとんど消失した。投与後 48 時間では肝臓、消化管及び消化管内容物に僅かに放射活性が認められた程度で、その他の臓器からは完全に消失し、蓄積は認められなかった。臓器内消失速度から見てサリノマイシンの半減期は約 4 時間と推定されました。

肝臓に到達した ^{14}C 標識サリノマイシンは比較的速やかに代謝され、未代謝と書いております。後で細川先生から御修文いただいておりますのですが、この未代謝は「未変化体」としていただきたいと思っております。サリノマイシンが減少して数多くの代謝産物が薄層クロマトグラフィー (TLC) で検出されました。体内に吸収されたサリノマイシンの代謝は主に肝臓で行われた後、胆汁を経て小腸内へ排泄されると推定されました。

消化管系統での代謝の状況を見ると、胃内容物では未変化体のサリノマイシンの割合が多く、代謝産物の種類も少ないが、小腸内容物では未変化体のサリノマイシンは比較的速やかに消失し、肝臓での代謝に由来する多数の代謝産物が TLC で観察されました。糞では未変化体のサリノマイシンは全く検出されず、すべて代謝産物であったという結果となっております。

次に、妊娠マウスにおける経口投与では、投与後 15 分で生殖器系組織中に放射能活性が僅かに認められましたが、投与後 6 時間では完全に消失し、蓄積は認められませんでした。また、胎子への移行も認められませんでした。

糞、尿及び呼気への排泄の中で、ほとんど糞からの排泄で、糞、尿、呼気を合わせた総排泄率は投与後 24 時間で約 90%でありました。48 時間で雄で 91.54%、雌で 93.72%となっておりました。排泄において特に雌雄の差は認められませんでした。

次、12 ページの 9 行目からラットの試験結果になります。この①の経口投与の場合なのですが、こちらにつきましても細川委員より御修文をいただきましたマウスと同様の内容となっております。血液中の放射活性は低いことから比較的吸収されにくい薬物と推定されましたが、胆管カニューレによる胆汁中排泄試験を行っていないため、循環血中に到達しなかった可能性は否定できないという修文をいただいております。臓器では肝臓で

12.40%~23.09%とやや高く、胃、小腸で数%の値を示しましたが、その他の臓器、血液では極めて低い値となっております。

投与後 24 時間では肝臓、小腸及び消化管内容物に放射活性が 0.84~3.00%残存しておりましたが、その他の組織からはほとんど消失しました。48 時間後では、肝臓、小腸、胃内容物及び小腸内容物のみに 0.05%未満ながら僅かに放射活性が認められた程度で蓄積はありませんでした。

消化管での代謝の状況を見ますと、マウスの場合と異なって、TLC で認められる未変化体のサリノマイシンの残存が長く、主な代謝産物も 1 種類でした。小腸内容物につきましてはマウスより未変化体のサリノマイシンの残存がなく、TLC によって、胃、肝臓に由来すると思われる数多くの代謝産物が認められました。糞では未代謝なサリノマイシン、こちらも「未変化体」と直していただきたいのですが、未変化体のサリノマイシンが僅かに検出されましたが、放射活性の大部分は代謝産物によるものでした。したがって、投与された ^{14}C 標識サリノマイシンは主に消化管、肝臓で代謝された後に胆汁中に排泄され、最終的に糞中に排泄される薬物であって、その他の臓器、組織での吸収、分布、代謝及び蓄積はほとんどないものと推定されました。

肝臓での ^{14}C 標識サリノマイシンの代謝は TLC で比較するとマウスと類似しておりますが、未変化体のサリノマイシンの減少割合はラットの方が遅かった。

糞、尿及び呼気への排泄はマウスの場合と同様に大部分糞からの排泄となっております。糞、尿、呼気を合わせた総排泄量のうち 90.71%が投与後 72 時間までに糞中に排泄され、尿、呼気による排泄は僅かに 5%程度となっております。

ラットは胆嚢がないことから、生存状態で胆管からの胆汁経時的採取を行って、放射性物質の排泄状況を調べたところ、その速度は比較的穏やかであり、投与後 48 時間までの総排泄量は 30.5%となっております。

次に、6 行目から鶏の試験になります。鶏につきましては、放射活性強度及び分布率はマウス、ラットの場合と同様に消化管内容物で最も高く、サリノマイシンは比較的吸収されにくい薬物と考えられました。臓器では肝臓、胃、小腸でやや高い値を示しましたが、その他の臓器、血液、胸筋及び脂肪では極めて低い値となっております。

投与後 24 時間では胆汁及び消化管内容物に放射活性が残っておりましたが、その他の組織からはほとんど消失しました。48 時間では胆汁及び盲腸内容物に微量の放射活性が認められた程度で蓄積はありませんでした。72 時間ではほとんどの放射性物質が体外に排泄されました。

消化管での代謝の経時的状況を TLC により調べました。胃内容物はマウス、ラットと異なりまして、投与後初期から代謝産物の種類が多く、未変化体のサリノマイシンが経時的に減少するにつれ、さらにその種類が増えて強く検出されるようになりました。小腸内容物でもマウス、ラットの場合と異なりまして、未変化体のサリノマイシンが投与後初期から認められ、6 時間後でもなお残存しておりました。未変化体のサリノマイシンは盲腸

内容物及び糞尿中にも検出されました。これもまた細川先生からの御修文なのですが、この結果は、マウス、ラットに比べて、鶏においては吸収が極めて低い可能性を示している。この特徴がおそらく鶏コクシジウム症に対する効果と関連するものと推定されました。

細川委員からのコメントですが、肝臓での代謝が低い可能性も考えられるが、吸収された後肝臓で代謝されない場合、循環血中に到達するが、血中濃度が低いことから考えると、吸収率が低いと考えた方が合理的であるというコメントでございます。

次に、肝臓及び胆汁での代謝産物の状況から見て、吸収された ^{14}C 標識サリノマイシンは肝臓で速やかに代謝され、その代謝産物が胆汁により小腸へ排泄されることがわかりました。

排泄は主に糞尿から行われましたが、消化管内容物の放射能分布から見て、ほとんどが糞中と考えられました。呼気への排泄は僅かでした。総排泄率としては投与後 48 時間で 94.63%、72 時間で 97.03%であって、投与された ^{14}C 標識サリノマイシンの大部分が体外に排泄されました。

次に、14 ページの一番上からは牛の結果なのですが、牛につきまして ^{14}C 標識サリノマイシンを 0.9 mg/kg 体重/日経口投与した場合、腎臓、筋肉及び脂肪中の量は定量下限未満となりました。肝臓においては、最終投与後 12 時間後に平均 2,263 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当量、36 時間後に平均 1,548 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当量が検出されたという結果となっております。

ここで代謝物の抗菌活性につきまして前回のワーキンググループで荒川先生より、代謝物の抗菌活性についても検討した方がよいのではないかというご意見をいただいたのですが、このサリノマイシンナトリウムにつきまして代謝物の抗菌活性についての知見というものが見つけられないという状態でございます。そのあたりの取扱いについてご意見をいただければと思うのですが。

○唐木座長 では、後で審議のときにしましょう。

○小澤評価専門官 それでは、続いて御説明させていただきますが、14 ページの 7 行目からは抗菌活性の作用機序及びタイプですが、こちらにつきましては前回と記載がほとんど同じということです。少し記載を変更させていただいておりますのが 15 ページの 4 行目からになります。こちらにつきましては前回唐木座長より修文案をいただきまして、修正させていただいております。内容を読ませていただきますが、「通常、細菌は外部環境に対して細胞内の K^+ 濃度を高く、かつ Na^+ 濃度を低く保つことで恒常性を維持している。しかし、サリノマイシンは、細菌細胞内外の陽イオンの濃度勾配に従って K^+ の細胞外への移行を促進すると共に Na^+ の細胞内への移行を促進し、これらのイオンの濃度勾配を小さくする作用を持つ。細胞はこの異常な細胞内のイオン濃度勾配を是正するために ATP を利用するナトリウム・カリウムポンプを作動し、 Na^+ を細胞外に、 K^+ を細胞内に輸送するが、この状態が長時間持続すると、細胞内の ATP が枯渇し、恒常性が破綻して細胞活動が停止すると考えられている」という内容です。

あと、少し修文させていただいておりますが、こちらにつきましてはサリノマイシン自

体がイオンを直接運ぶのではなく、サリノマイシンがイオンを包み込むことによって、その濃度勾配に従って細胞内外への移行を促進するという記載が適切ではないかということで修文をさせていただいております。

次に、27 行目からコクシジウムに対する作用ということで、こちらにつきましても網掛けの部分につきましては作用機序ということで共通の記載となっております。

16 ページの 2 行目からはサリノマイシンのコクシジウムに対する作用で、実際に使った場合の効果についてなのですが、それぞれ効果が認められているという結果となっております。

16 ページ 12 行目から、抗菌スペクトル及び感受性菌の分布ということで。標準株及び実験室保存株について最小発育阻止濃度（MIC）を測定した結果、下の表 1 に示すように、サリノマイシンはほとんどのグラム陽性菌に 3.12 µg/mL 以下、抗酸性菌に 25.0 µg/mL 以下で有効となっております。あと、一部のカビを除いては、グラム陰性菌、酵母及びカビ等には抗菌力は認められておりません。

次に、17 ページの 5 行目から、対象とする家畜等の病原体に対する最小発育阻止濃度の分布となります。サリノマイシンにつきましては飼料添加物ということで対象とする家畜等の病原菌はありませんが、諸外国ではイオノフォアは抗コクシジウム剤として広範に使用されておまして、対象とする病原体は鶏に寄生するコクシジウムとなります。

日本における家畜由来 *Eimeria* 野外株のサリノマイシンナトリウムに対する薬剤感受性試験については以下のような報告があります。全国でポリエーテル系薬剤が使用されている養鶏場から分離された *E.tenella* につきまして、抗コクシジウム剤に対する感受性をバタリー試験で検討した結果、サリノマイシンが極めて有効な株は 3 株、中程度有効は 5 株、効力の少ない又は無効は 6 株となっております。

次に、18 ページの 1 行目からはドイツでの報告ですが、これも抗コクシジウム剤 8 剤に対する感受性をバタリー試験で調査した結果、サリノマイシンに対して 5 株が部分的あるいは完全耐性を示しました。サリノマイシン、マデュラマイシン、モネンシン間の交差耐性は 5 株に認められました。

次に、オランダの養鶏場の結果なのですが、これにつきましては 9 薬剤に対する感受性をバタリー試験で評価した結果、*E.acervulina* はマデュラマイシンとサリノマイシン以外には耐性を示しました。1999 年の株も同様の傾向でしたが、2001 年の株ではモネンシン、ラサロシド、サリノマイシン、ナラシンで感受性が低下しておりました。*E.tenella* では 1996 年と 99 年株はサリノマイシンに耐性を示したが、2001 年株の 1 株に感受性がみられたという結果となっております。

14 行目から指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布で。サリノマイシンを使用することが可能である家畜等に由来する食中毒菌としましてはカンピロバクター、サルモネラ、*Clostridium perfringens* 及び *S.aureus* があります。また、薬剤感受性の指標細菌として重要なのは大病菌及び腸球菌となります。しかし、カンピロバクター、サル

モネラ及び大腸菌等のグラム陰性菌につきましてはイオノフォアに耐性を示すということになります。

一方、家畜に由来する腸球菌及び *Clostridium* 属の野外株に対するサリノマイシンの MIC 分布は次のとおりになります。こちらにつきましては荒川先生から御修文をいただいております。

23 行目から腸球菌の結果で、まず 2000 年に報告された日本での腸球菌の薬剤感受性試験なのですが、これは養鶏場から分離された *Enterococcus faecium* に対して、サリノマイシンの MIC 値が 3.13 µg/mL より大きい菌株を耐性とした場合、耐性率は 12.4%となっておりました。また、*Enterococcus faecalis* につきましては、耐性率は 41.0%となっておりました。

この後の調査で 2000 年～2011 年に農林水産省動物医薬品検査所及び農林水産省消費安全技術センターが各都道府県の協力の下で抗菌剤感受性調査を実施しております。この結果を次の表 2 に示しております。腸球菌に対するサリノマイシンの MIC 値の分布は二峰性を示さなかったため、ブレイクポイントは設定されておりませんが、先ほどの結果で MIC が 3.13 µg/mL より大きい値を示す菌を耐性としていることから、MIC が 6.25 又は 8 µg/mL 以上の値を示す菌を低感受性菌とした場合、低感受性菌が検出されております。それが表 2 の MIC6.25 又は 8 µg/mL 以上を示した菌株数になります。ただし、その表 2 に示しますように、MIC₅₀ と MIC₉₀ の値の変化は小さく、低感受性菌が、こちら増減と書いておりますが、「増加」に訂正していただきたいと思っております。低感受性菌が増加する傾向にはありません。

ここで、値の変化は小さくというように修文させていただいておりますが、最初はほとんど経年変化しておらずと記載したのですが、表 2 において MIC₅₀ と MIC₉₀ で 2000 年、2001 年あたりと 2010 年、2011 年あたりを比較しますと、若干増加しているような傾向もございますので、この「経年劣化しておらず」というのは適切ではないということで、値の変化は小さくということで修文させていただいております。

次に、19 ページの 4 行目からはベルギーにおける報告ですが、これは野外でイオノフォアを使用している養鶏場の鶏と、野外で成長促進剤としてイオノフォアを使用している養豚場の豚から分離した *E. faecium* 32 株及び *E. faecalis* 33 株を用いて、イオノフォアに対する感受性試験を行っております。

こちら荒川先生から御修文いただいておりますが、サリノマイシンの MIC 値の範囲は、*E. faecium* に対しては 0.12～8.0 µg/mL であり、*E. faecalis* に対しては 0.25～4.0 µg/mL となっておりました。*E. faecalis* に対するサリノマイシン及びナラシンの MIC 値の分布範囲が同様であったため完全交差耐性があると考えられました。ただ、このふたつのイオノフォアとラサロシド及びモネンシンとの間には交差耐性はありませんでした。

次に、デンマークにおける肉用鶏由来腸球菌のサリノマイシンに対する感受性調査におきましては、次のページの表 3 に示しますように、*E. faecium* 及び *E. faecalis* を対象と

した耐性のブレイクポイントは 2006 年までは 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、2007 年以降は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と設定されておりまして、MIC の範囲は 2~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となっております。

その結果が 20 ページの表 3 になります。こちらにおきまして 2007 年から耐性率が非常に上昇しておりますが、これにつきましては先ほど御説明したとおり、2007 年からブレイクポイントを 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に下げられておりまして、その結果見かけ上耐性率が高いという状況になっております。MIC₅₀ と MIC₉₀ の方を見ていただきますと、それほど変化がないということがわかると思います。

以上の内容について、19 ページの 16 行目から追記させていただいております、「なお、2007 年より耐性率の大幅な上昇が認められているが、これはブレイクポイントを変更したためであり、MIC の分布に大きな変化はない」という記載を追記しております。

次に、20 ページの 4 行目から *Clostridium* 属の報告になります。野外の養鶏場において壊死性腸炎で死亡した肉用鶏から採取した消化管内容物を調べたところ、そのすべてから *C. perfringens* が検出されました。その検体から分離された 88 株を用いまして、22 種類の抗菌性物質に対する感受性を *in vitro* で評価しました。こちらで「レシチナーゼ活性及び」の記載を削除しておりますが、これは特に薬剤感受性試験の結果とは関係ありませんので、削除させていただきました。

サリノマイシンの MIC 値の範囲は 0.10~12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となっております。イオノフォアに属する他のラサロシド及びモネンシンもサリノマイシンと同様に低濃度で抗菌効果を示しております。一方、テトラサイクリンに対しては 90%株が、アミノグリコシド系のストレプトマイシンに対してはすべての株が耐性を示しております。

以上のところまでで御審議をお願いいたします。

○唐木座長 それでは、前の方に戻っていただきまして、6 ページの構造式は後ほど訂正をしたものと入れ替えさせていただきます。

それから、11 ページに細川先生からのコメントがありまして、二重線の部分が訂正部分です。要するに血中濃度が低くて消化管内濃度が高いというのは吸収が悪いという場合と、それから一旦吸収されて肝臓で急速に代謝された場合と両方あるだろうという、後者の方を付け加えていただいているということですが。

少し気になったのは、11 ページの 16 行目、排泄されたため、循環血中に到達しなかったと書いてありますが、これ到達しなかったのではなくて、到達をしているから肝臓に行っているのであって、血中濃度が低いということですから、循環血中濃度が低いあるいは、排泄された可能性も否定できないという、循環血中に到達しなかったというところは取ってしまってもよいのかなと思います。これは 12 ページも同じですが。この点、何か先生方から御意見ございますか。意味はこれでほとんど正しいのですが、少し正確に後で書き換えさせていただきたいと思います。

それでは、よろしければ、次が 13 ページ、14 ページのあたりに記載を入れなくてはいけないことは、この代謝物の抗菌活性を加えるべきであろうというご意見を荒川先生から

いただきましたが、この剤については代謝物の抗菌活性のデータが全くないということで入れようがないということですが、それでよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、そのほか、大きな問題はそんなところだと思いますが、先生方からご意見ございますか。どうぞ。

○熊谷委員長 12 ページの先ほどご指摘いただきました部分の二重線について、胆管カニューレによる胆汁中排泄試験を行っていないためという文言があるのですが、13 ページの⑥がありますので、おそらくこの⑥はカニューレを用いていると思うのですが、です。この文言が少し矛盾を生じますので、削除してもいいのではないのでしょうか。つまり、「胆管カニューレによる胆汁中排泄試験を行っていないため、」のみを削除してもよいのではないかと思うのですが、いかがでしょう。

○唐木座長 ありがとうございます。そのとおりですね。これは要らない文章ですね。胆汁排泄を調べているわけですから、何らかの方法でこの胆管カニューレあるいはそれに近い方法で調べているのだらうと思いますので、それでは、11 ページ、12 ページ同じですが、11 ページの 14 行目、しかしながらの後、「胆管カニューレによる胆汁中排泄試験を行っていないため」という 1 文は削除すると。

○熊谷委員長 すみません、11 ページの方はマウスで、こちらは……

○唐木座長 ごめんなさい。マウスはないのですね。

○熊谷委員長 試験を行っておりませんので。まあ削除してもよいのですが。

○唐木座長 マウスの方も、これ要らない文章ですね。どちらも要らない文章だと思うので、両方ともこのところは削除してもよいと思います。

それから、両方ともそれから 2 行下の循環血中に到達しなかったというところは直さなくてはいけないということも共通していると思いますので、少し事務局でその辺直してみてください。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○田村専門委員 表 1 なのですが、これの *Bacillus megaterium* をどのように解釈をするのですか。MIC が 100 µg/mL 以上ですよ。このみが突出しているので気になります。

○唐木座長 事務局、何かありますか。これはもともとのデータがこうなっているのですね。

○小澤評価専門官 試験に供している株が標準株及び実験室保存株ということなのですが、文献からはその由来等が確認できないということで、前回のときも *Staphylococcus* などで MIC 値が高い株がございまして、それにつきましては何か特別な耐性機構があるのではないかというようなことで確認するようということだったのですが、やはり用いる株によってはこのような株が混ざってきってしまうこともあるということではないかと思いま

す。

○唐木座長 要するに原因不明ということですが、田村先生、何かお考えありますか。

○田村専門委員 いえ、特にありませんが、株の差なのか、それともこの菌種の差なのかなど思ったのですが、その辺の何か見解があれば知りたいと思ひまして。

○唐木座長 グラム陰性菌はきれいに 100 µg/mL 以上が並んでいます、そうでもないか、2 つばかり 25 から 50 µg/mL があるか。しかし、確かにグラム陽性で 1 つのみ 100 µg/mL 以上。

まあ、こういうことはあるということですか。原因不明ということで、この記載はそのままにしておくということによろしいでしょうか。

はい。

ほかに何かございますか。

それでは、よろしければ説明を続けてください。

○小澤評価専門官 それでは、続けてご説明させていただきます。

20 ページ 14 行目の交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性につきましても、これも前回と同じで、サリノマイシンにつきましてもこれまでヒトの医療では使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示す物質はないということについて記載させていただいております。

21 ページの 5 行目から、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報で、まずは耐性獲得に関する試験ということで、*in vitro* の試験になります。6 菌株、*S.aureus* と *B.cereus*、*B.subtilis* を用いてサリノマイシンに対する耐性獲得試験を実施した結果、15 代継代後の MIC 値はいずれの株に対しても 2~4 倍とその上昇はわずかという結果になりました。

12 行目から交差耐性に関する試験で、これは *in vivo* の試験となります。これはサリノマイシンナトリウムを餌に添加した肉用鶏から分離された大腸菌又は大腸菌群におきまして、アンピシリン、セフトロフル、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン等について耐性率の上昇が認められるという報告がございます。

ただし、これにつきましてはサリノマイシンが基本的にはグラム陰性菌である大腸菌には抗菌効果は示さないということから、サリノマイシンを投与したことが直接的に大腸菌又は大腸菌群に対するこれらの抗菌性物質の MIC を上昇させたのかということについては不明であるというように記載させていただいております。

22 行目からは薬剤耐性決定因子に関する情報ということなのですが、こちらにつきましても共通の記載ということで説明は省略させていただきます。

22 ページの 28 行目から以上の内容をまとめまして、ハザードの特定に係る検討となります。サリノマイシンナトリウムにつきましては 1978 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使用されている抗生物質でありまして、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておりません。あと、当該物質と化学構造が類似したヒト用

抗菌性物質はありません。交差耐性に関する試験につきましても、サリノマイシンを投与した鶏において、大腸菌又は大腸菌群で一部の抗菌性物質に対する耐性の増加は認められましたが、サリノマイシン投与との関係は確認されておりません。2000年に報告された日本での腸球菌の薬剤感受性試験では、養鶏場から分離された腸球菌について、耐性菌が報告されております。しかし、その後の2000年～2011年の調査におきましては、腸球菌で低感受性菌が検出されておりますが、MIC₅₀及びMIC₉₀の値の変化は小さく、低感受性菌が明確に増加する傾向は認められておりません。また、養鶏場において分離された*C. perfringens*に対する抗菌感受性調査におきましても、明らかな耐性菌は認められておりません。

サリノマイシンに関する耐性決定因子の存在につきましては、現在までのところ関連する知見はなく、耐性機序の詳細は不明となっております。しかし、サリノマイシンの細菌への作用は、特定の標的部位に対する作用でないという点等からサリノマイシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考えられました。

このように、サリノマイシンは家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と明確に交差耐性を示したという報告がないこと、野外で家畜由来耐性菌が認められた報告はありますが、経時的な報告で低感受性菌が増加する傾向にはないことから、サリノマイシンを家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌、つまりハザードはないと判断しました。

次、11行目から結論の食品健康影響評価ですが、サリノマイシンの家畜等への使用によりサリノマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、サリノマイシンがヒトに使用されていないこと、サリノマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と明確に交差耐性を示したという報告がないこと等から、特定すべきハザードがないと判断しました。したがって、サリノマイシンを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられました。

なお、最後なのですが、薬剤耐性菌に関する詳細な情報につきまして、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えるという記載をさせていただいております。

以上でございます。

○唐木座長 それでは、この部分につきまして何かご意見ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、幾つかの文言の訂正はありますが、家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、家畜等にサリノマイシンナトリウムを使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるということ。それから、なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時

点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えるという結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、事務局、作業をお願いします。

○小澤評価専門官 ありがとうございます。

それでは、本日ご意見いただいた内容につきまして事務局で評価書案の内容を修正いたしまして、必要に応じてまた御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

修正した評価書案につきましては、委員会に報告後、意見情報の募集の手続きをすることとなります。

ありがとうございました。

○唐木座長 それでは、引き続き議事 2、家畜等に使用するナラシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、に入らせていただきたいと思います。資料 2、事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 資料 2 でございます。家畜等に使用するナラシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございます。

ポリエーテル系でございますナラシンの評価書案でございますが、こちらにも既に評価されましたポリエーテル系の抗生物質、あるいは先ほどのサリノマイシンと記載が重複いたしますので、その説明につきましては省略をさせていただきたいと思っております。

資料 2 の 3 ページをお開きいただきたいと思ひます。審議の経緯でございますが、ナラシンにつきましても先ほどのサリノマイシン等と同様に飼料添加物として使用されております抗菌性物質ということで、平成 15 年 12 月に農林水産省より薬剤耐性菌の評価要請を受けまして、本日御審議いただくものということでございます。

次に 6 ページをごらんください。ナラシンでございます。一般名、化学名、化学構造等についてはごらんとおりでございます。

下の(4)の有効成分の系統の①でございますが、内容につきましてはこちらの下から次の7ページに続く形です。ナラシンにつきましては *Streptomyces aureofaciens* の培養によって得られるナラシン A を主成分といたしますポリエーテル系の抗生物質でございます。こちらは先ほどのサリノマイシンと同様に、モノバレントのイオンフォアとなっております。ナラシンにつきましては日本では飼料添加物として指定されておまして、動物用医薬品あるいはヒト用医薬品としては使用の実績はないものでございます。

次に 8 ページでございますが、こちらが一番上の表にございますとおり、ナラシンにつきましても鶏、あるいは同じ使用法でうずらに使用できる飼料添加物として指定をされているものでございます。

次に、9 ページでございますが、こちらの(3)の使用上の注意に先ほどのサリノマイシンと同様に前回のご指摘を受けまして、チアムリン、バルネムリンとの併用を禁止する

記載をさせていただいております。先ほどサリノマイシンのときに文言について検討というお話がございましたので、こちらの表現についてご意見をいただければと思っております。

それから、次の(5)のナラシンの使用量でございますが、ナラシンにつきましては2001年に飼料添加物として指定されまして、検定数量は2006年に26.6 tとピークとなっておりますが、その後は20~25 t前後で推移をしております。

次に10ページでございますが、10ページから12ページまでナラシンの鶏あるいはラットでの薬物動態試験について記載しております。これら一連の結果について取りまとめた内容については10ページの23行目から記載してございますが、ナラシンについては緩やかに吸収され組織に分布し、血中濃度はほとんど上昇しないこと、広範に代謝され活性を有するのは親化合物のナラシン A のみであるということ、投与されたナラシンのほとんどが糞中に速やかに排泄されること、糞中の活性成分については平均3.2%とわずかなこと等が判明したとなっております。こちらナラシンにつきましては代謝物の抗菌活性については基本的にないことを記載しております。

こちらの記載につきまして、荒川先生よりご意見をいただいております。先ほど説明いたしました10ページの24行目の、「広範に代謝され、活性を有するのは」という部分の「広範に代謝され」という部分の記載について適切ではないのではないかとご意見をいただいておりますので、こちらの表現につきまして御審議をいただければと考えております。

また、こちらの27行目の(1)以降の試験につきまして、本日ご欠席の細川委員よりご意見をいただいております。ご意見といたしましては、(1)の①の吸収試験、33行目でございますが、こちらの「緩やかに上昇し」という表現は削除すべきということでございます。コメントにつきましては10ページの36行目でございます。資料でございます図2を見る限り、緩やかに上昇というような表現は適切ではないというようなコメントをいただいております。

また、こちらの11ページの19行目からの鶏における排泄の部分につきましても、細川先生からご意見をいただいております。こちらの試験に使用されました1例について「回収率が66%と低く、不完全な糞便採取が要因と考えられた」という記載をさせていただいておりましたが、こちらにつきましては27行目からの委員コメントにございませとおり、資料5のP2~3に、「予備試験の結果、回収率にバラツキが認められたため、本試験ではケージ及び回収トレイを徹底的に洗浄して糞を定量的に回収し、総回収量」、回収の字が誤っていますが、「回収量を向上させた。」と書いてあり、本試験の結果に関しては「明確な理由は不明である」とされているので、ここで不完全な糞便採取が原因というのは、おかしいということで。こちら不完全な糞便採取が要因という部分は削除して、明確な理由は不明という記載を追加していただいております。こちら細川先生のご意見、御修文内容についても御審議をいただければというように考えております。

次に、資料飛ばしていただきまして 15 ページでございますが、こちらの 6 の (1) で、ナラシンの抗菌スペクトルについて記載をしております。代表的なグラム陽性菌及び陰性菌に対しますナラシンの MIC について、15 ページから 16 ページでございます表の 1 と 2 に記載をしております。ナラシンにつきましては他のイオノフォアと同様にグラム陽性菌あるいはマイコプラズマ等に抗菌活性を有する一方で、グラム陰性菌には活性を示さないということを記載しております。

次に 17 ページでございますが、指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布でございます。鶏由来の食品媒介細菌及び薬剤感受性の指標菌ということで、それぞれナラシンが抗菌活性を有しておりますグラム陽性菌として、*Clostridium* と腸球菌の MIC の分布について記載をさせていただいております。

しかしながら、17 ページの 11 行目からございますとおり、腸球菌及び *Clostridium perfringens*、こちらの野外分離株につきましては、直接ナラシンを測定したデータは非常に少ないということで、この検討の参考といたしましては、作用機序が類似いたしますモノバレントのイオノフォアでございますモネンシン、それからサリノマイシン、こちらも参照させていただいております。

まず 17 ページの 17 行目から①の腸球菌でございますが、結果については 18～19 ページの表 3 に取りまとめております。こちらの表でございますが、ナラシンにつきましてはベルギー、それから *Enterococcus spp.* について、ノルウェー、こちらの成績を記載させていただいております、その他デンマークのモネンシンとサリノマイシンのデータ、それから日本におけますサリノマイシンのデータを記載しております。

こちらのデンマークのサリノマイシンのデータでございますが、事前にお送りした評価書案では 2000 年～2004 年までのデータを記載させていただいたのですが、先ほどのサリノマイシンの表 3 で新しい知見が出ておりますので、そちらの部分参照させていただきまして、そちらから 2008 年～2010 年のデータを転記をさせていただいております。

こちらの表 3 の成績でございますが、鶏及び鶏肉由来分離株に対するナラシンの感受性試験の結果で、鶏の腸球菌について、ナラシンに対する高度獲得耐性をうかがわせるような所見は認められていないという考察をしております。

また、17 ページの 39 行目でございますが、事前にお送りした評価書案ですとナラシンについては諸外国と同等のレベルというような記載をさせていただいておりますが、こちら国内のデータに関する内容で、国内のデータについてはサリノマイシンのデータしかございませんので、サリノマイシンについては MIC について耐性増加の傾向は認められていないという記載に事務局で修正をさせていただいております。

それから、次に 19 ページの②で、*Clostridium* について記載をしております。19 ページの表 4 でございますが、ベルギーと米国における *Clostridium* 属菌についてナラシンまたはモネンシンの薬剤感受性試験を取りまとめたものでございます。結果につきまして

は、ナラシンに対する耐性は認められていないとなっております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○唐木座長 それではまた戻っていただいて、10 ページ、荒川先生から広範に代謝する、確かに広範に代謝され、これは広範というのは、原文は何でしたっけ。

○関口課長補佐 こちらは農水省から提供された資料を参考にそのまま記載をしているのですが、おそらく代謝物として 12 ページの(4)の鶏の代謝物の単離、同定とございますように、NM-1 から NM-7 までの 7 種類という代謝物が生じているということでおそらくこういう広範という記載をしているのではないかと考えております。

○唐木座長 ということで、代謝されて様々な代謝物が出てくるというそういう意味を言っているということですね。

○関口課長補佐 そうですね、はい。

○唐木座長 だから、もしこのまま使うのであれば、広範な代謝物に代謝されというような意味ということなのですかね。あるいは。

○関口課長補佐 広範という表現が不適切なのかなという気がいたします。

○唐木座長 広範はよくないですね。多くの代謝物に代謝されということですか。そのような意味がわかるような修文をするということにさせていただきたいと思います。事務局でそんなことでよい文章を考えてみてください。

○関口課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それから、9 ページでご意見をいただくのも何かありましたか。

○関口課長補佐 使用上の注意の追加させていただいた重篤な副作用を起こすことがあるため、チアムリン、バルネムリンとの併用を避けることという記載の表現についてご検討いただければと考えております。

○唐木座長 何行目ですか。

○関口課長補佐 14 行目からですね。

○唐木座長 はい。これは先ほどと同じところですね。重篤な副作用を起こすことがあるから併用を避けるというようなことですので、これはこれでよいですね。はい。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 それから、11 ページの 28 行目には細川先生からの修正のコメントをいただいています。これはこのとおり修正していただいたとおりでよいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それから、そのほかに先生方から何か御意見ございますか。どうぞ。

○田村専門委員 これも表 1 なのですが、15 ページなのですが、この *Staphylococcus aureus* と *Enterococcus faecalis* のグラム陽性菌が 100 µg/mL という MIC が記載されますよね。その次のデータだと、*Enterococcus faecalis* は非常に低い MIC ですよ。ではこれは耐性と見なしてよいのですか。

○唐木座長 どう考えたらよろしいでしょうか。

○田村専門委員 これ表 1 のこの菌種の場合の株名などが書いてないのでわからないのですが、このようにこの菌種の一般的な意味で書かれると少しまずいのではないかなと思います。後のデータと整合性がとれないという気がしますがいかがでしょうか。

○関口課長補佐 こちらについては原文にも株名等の記載はございません。原文のとおり記載させていただいております。こちらは 1977 年に公表された論文をもとに記載をしております。この表の取扱いについては、これを削除するか、また異なるデータを集めるのか、あるいはこの表を載せて何らかの考察をするのか、少し検討させていただきたいと思っております。

○唐木座長 そうですね、最低限何かの説明を加えるということは必要ですね。また田村先生にもご意見をいただきながらこれを修正してください。

ほかに何かございますか。

よろしいですか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○関口課長補佐 それでは続きまして、19 ページの交差耐性を生じる可能性があるヒト用抗菌性物質及びその重要性でございますが、こちらにつきましては過去にご検討いただいた内容でございますので省略させていただきます、次 20 ページでございます。

8 の薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報のうち、(1) の *in vitro* での薬剤獲得及び交差耐性に関する試験についてでございます。こちらはナラシンの存在下で *S. aureus* 等のこれらの菌について 40 代まで継代いたしまして継代株と親株のナラシン並びにこちらにございます 13 種類の抗生物質に対する感受性を比較しております。その結果、ナラシン存在下での 40 代継代後であっても、ナラシン及び他の抗菌剤に対する感受性に変化はないか、あってもおおむね 2~3 管の範囲であったということから、ナラシンの存在下での 40 代継代であっても、ナラシン及び他の抗菌性物質に対する有意な耐性獲得のないことが示されたと記載をしております。

次に 21 ページのハザードの特定ということでこれまでの知見をまとめた部分でございます。こちらにつきましては先ほどのサリノマイシンあるいは以前に御審議いただきましたポリエーテル系の抗生物質と同様に、40 行目からでございますが、ナラシンにつきましては家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないこと、野外で家畜由来耐性菌がほとんど認められていないことから、ナラシンを家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断したとしております。

最後に 22 ページの食品健康影響評価でございますが、こちらにつきましてもサリノマイシン等と他のポリエーテル系の抗生物質と同様に、こちらの 9 行目からございまして、特定すべきハザードがないと判断されたことから、ナラシンを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるとしております。

また、こちらも他のポリエーテル系と同様でございますが、最後に 12 行目から、薬剤耐性菌に関する詳細な情報につきましては、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えるというようにしております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○唐木座長 そういう結論でございますが、何かご意見ございますか。

よろしいでしょうか。

はい。それでは、よろしければ、幾つかの文言の修正はありますが、家畜等に使用するナラシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、家畜等にナラシンを使用することにより選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考える、ということにしたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、事務局で作業をお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。本日のご意見につきましては座長のご指示をいただきながら、事務局でまた修正をさせていただきまして、専門委員の先生方にも御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

また、修正した評価書案につきましては委員会へ報告後、意見情報の募集の手続きをいたします。寄せられた意見についてでございますが、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございます。

○唐木座長 委員の先生方からそのほか何かございますか。よろしいですか。

事務局からは何かありますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の予定について御説明いたします。次回でございますが、来年の話になってしまうのですが、平成 25 年 1 月 22 日の火曜日の午前中、また 10 時からということになると思っておりますが、こちらの日程で予定しております。議題等固まりましたらまた改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございます。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして閉会をしたいと思います。

ご協力ありがとうございました。