食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会
第136回議事録

１．日時　平成30年7月26日（木）14:01～16:52

２．場所　食品安全委員会中会議室

３．議事

（１）動物用医薬品（バルネムリン、エコノア1%プレミックス、エコノア10%プレミックス）の食品健康影響評価について

（２）飼料添加物（*Komagataella pastoris*（*Pichia pastoris*）P-132株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について

（３）飼料添加物（*Trichoderma reesei* Morph ΔE8 BP17 4c株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について

（４）その他

４．出席者

（専門委員）

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、
桑形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、髙橋専門委員、
中山専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、永田評価専門官、中村係長、
橋爪技術参与

５．配布資料

資料１　　意見聴取要請（平成30年7月26日現在）

資料２－１　（案）動物用医薬品評価書　バルネムリン（第2版）

資料２－２　（案）動物用医薬品評価書　バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア1%プレミックス）

資料２－３　（案）動物用医薬品評価書　バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼

料添加剤（エコノア10%プレミックス）

資料３　（案）飼料添加物評価書　*Komagataella pastoris*（*Pichia pastoris*）P-132株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物

資料４　（案）飼料添加物評価書　*Trichoderma reesei* Morph ΔE8 BP17 4c株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物

６．議事内容

○今井座長　定刻となりましたので、ただいまより第136回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、菅井専門委員、宮島専門委員が御欠席で、14名の専門委員の先生方が御出席でございます。また、専門参考人として、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

食品安全委員会委員におかれましては、山本委員を除く6名が6月末で3年間の任期満了となられ、7月1日付で新任の3人の委員を含め6名の委員が任命されたと承知しております。

事務局から御紹介いただけますでしょうか。

○大倉課長補佐　はい、再任をされました佐藤委員でございます。委員長としても再任されております。

○佐藤委員長　佐藤でございます。あと3年、務めることになりました。引き続きよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐　委員に再任されました吉田緑委員でございます。

○吉田（緑）委員　吉田でございます。引き続きよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐　新たに委員に就任されました川西委員でございます。

○川西委員　川西でございます。いささか、薹（とう）が立っておりますが、新任です。よろしくお願いします。

○大倉課長補佐　ありがとうございました。

このほか、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任いたしました。なお、委員長代理には山本委員が指名されております。

佐藤委員長はほかの用務のため、退席されます。ありがとうございました。

（佐藤委員長退室）

○今井座長　それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認と「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。

○大倉課長補佐　それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品（バルネムリン、エコノア1%プレミックス、エコノア10%プレミックス）、飼料添加物（*Komagataella pastoris*（*Pichia pastoris*）P-132株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物）及び（*Trichoderma reesei* Morph ΔE8 BP17 4c

株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価についてとその他の4題です。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載をした資料の6種類でございます。

評価書案の参考資料等はタブレットにて、お一人に1台ずつお机の上に置かせていただいております。

また、机上配付資料として、バルネムリンの評価の経緯について資料の一番下に1枚紙として配付しております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけいただければと思います。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（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該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長　ありがとうございます。

御提出いただいた資料に関して、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。

事務局から、今回の進め方について御説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐　先ほど御説明しましたとおり、本日の議事は4題ございますが、内容は大きく分けて2つの審議でございます。審議時間は3時間を予定しておりまして、前半にバルネムリン及びその製剤、休憩を挟みまして後半にフィターゼ2種類についての御審議をお願いしたいと考えております。

事前に事務局から資料をお送りさせていただいております。その際に御連絡をしたとおり、バルネムリンにつきましては成分の評価書の改版に係る記載整備の御確認と製剤の評価書案の主に再審査期間における安全性に係る知見について御審議をいただきたいと考えております。

フィターゼ2案件につきましては、類似の案件ということで、本日は事務局からの質問及びポイントのみ、御説明をさせていただきます。先生方から本日いただいた御指摘等につきましては、次回までに事務局で整理をして、先生方に事前に共有をさせていただきまして、また改めてコメントをいただきたいと考えております。

肥料・飼料等専門調査会では、今回、前半に抗菌性物質の動物用医薬品を、後半に酵素製剤の飼料添加物を、といったように種々さまざまな案件を御審議いただいておりますので、案件によって今回のように複数回に分けて御審議をいただくなど柔軟に対応していきたいと考えております。

○今井座長　ただいま事務局から今回の進め方について御説明をいただきました。よろしいでしょうか。

それでは、議事（1）「動物用医薬品（バルネムリン、エコノア1%プレミックス、エコノア10%プレミックス）の食品健康影響評価について」です。事務局からバルネムリンの評価について、経緯等を簡単に御説明いただいた上で、まずは成分の評価書の改版案について審議をしたいと思います。

事務局から資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　それでは、バルネムリン評価書案の御説明の前に、バルネムリンの評価の経緯等について、御説明させていただきます。

まず、バルネムリン自体について、簡単に御説明させていただきます。

バルネムリンは細菌のタンパク質合成阻害を機序とする抗生物質で、塩酸塩製剤がスピロヘータという細菌を病原体とする豚赤痢、マイコプラズマを病原体とする豚マイコプラズマ肺炎、ローソニアという細菌を病原体とする慢性型豚増殖性腸炎といった豚の病気の治療薬として承認されているもので、飼料に混合して経口的に用いるものでございます。

次に経緯を御説明します。机上配付資料、最後にある資料をご覧ください。

こちらはバルネムリンに関する経緯を事務局でまとめた参考資料でございます。左から農林水産省に関する動き、厚生労働省に関する動き、右側に備考として海外の動きを記載しているところでございます。

バルネムリンを原体とする動物用医薬品であるエコノアは、1999年にEUの医薬品審査庁（EMEA）、ここは現在、医薬品庁（EMA）に改名されていますが、こちらで承認されましてEU域内で販売が開始されたものでございます。同年中に日本でも農林水産省へメーカーから動物用医薬品として承認申請がされました。

その後、後ほど御説明しますが、欧州の豚で副作用の事例がございまして、欧州で販売が一時停止されましたが、この副作用事例について検証試験が実施されまして、この検証試験の結果についてEMEAでの確認を踏まえて、EU域内での販売が再開されているというところでございます。

その後、2003年4月のところです。日本でも動物用医薬品として承認されたところです。

なお、その下、2003年7月に食品安全委員会が設置されていますので、食品安全委員会の設置の前に承認されたというものになります。

バルネムリンの残留基準については暫定基準が設定されていたところですが、2006年に厚生労働省から残留基準の設定に関する評価要請が食品安全委員会にありまして、当時、抗生物質製剤は動物用医薬品専門調査会が担当しておりましたが、そこでの審議を経て2008年に評価結果を、ADIを0.008mg/kg体重/日として厚生労働省に通知しております。

その後、厚生労働省はこの食品安全委員会の評価結果を踏まえまして、翌年、2009年に残留基準値を設定しているというところでございます。

今回御審議いただくのは、農林水産省において承認された2003年から再審査期間の6年が経過しまして2009年に再審査申請がされた製剤について評価を行うもので、製剤としての評価は今回が初めてとなります。この製剤の評価に合わせまして成分の評価書の見直し

も行うというところでございます。

いま一度、動物用医薬品の再審査制度について簡単に御説明させていただきたいと思います。動物用医薬品は医薬品医療機器等法に基づいて承認が行われて販売されるものですが、新薬で承認されたものについては、承認後、一定期間内に農林水産大臣の再審査を受けることが規定されています。

この再審査の際には、効能・効果及び安全性等について調査資料の提出が求められておりまして、この調査資料の評価の結果、必要に応じて見直しが行われる制度となっているところでございます。効能・効果については市販後の使用実績、論文等の資料、安全性については市販後の副作用情報、論文の調査等の資料が提出されることになっているというところでございます。

本再審査での食品安全委員会での審議に係る評価に係る部分については、食品安全基本法第24条第1項第8号において、承認、再審査、再評価等に際しては委員会の意見を聞かなければならないとされておりまして、再審査については提出される情報は限られているのですが、第7回の食品安全委員会において安全性の部分に関する新たな知見の有無については、委員会として検討することとされているところでございます。

ではまず、再審査に伴う成分の評価書の改版案について御説明します。資料2－1を御準備ください。こちらの5ページをご覧ください。

今回の見直しの概要についてですが、6行目から、今回は本物質を主剤とする動物用医薬品の再審査における評価の実施において提出された再審査申請書の添付資料、最新の知見等を用いて、参考情報の追加及び記載整備等の見直しを行いましたが、ADIの値などの結論の変更等はありません。したがいまして、今回は新たに記載した知見等を中心に御審議いただければと考えています。

今回、評価書を見ていただくと赤字が色々あると思うのですが、これは主として、現在の様式に合わせた字句的な修正部分でございます。こういう字句的な修正部分の御説明は省略させていただいて、内容に係る変更について御説明させていただきます。

9ページをご覧ください。中段で四角囲みであるところでございます。こちらですが、前の版であった「（2）投与試験（豚）」というところを2行、削除させていただければというところでございます。

こちらはEMEAの報告書で、各々の試験の前に急速に吸収、分布、排泄されたというようなことが1文ずつ記載されていたのをまとめて書かれているのですが、試験として個別にやっているものではないと考えられることから削除させていただいた次第でございます。こちらの内容はそれぞれの試験の記載に合ったところに戻してございます。

次、13ページをご覧いただけたらと思います。30行目からの遺伝毒性の記載ですが、後で見ていただければと思うのですが、19ページの遺伝毒性の結果をこちらに移動させていただいて内容を整理したものです。表が14ページにあるというところでございます。

中身なのですが、*in vitro*の結果として、前進突然変異試験及び2つ実施された染色体異

常試験の片方で弱い陽性が確認されたというところでございます。評価書の記載ぶりについては前回の評価書から主語を明確にする修正をしているところでございます。それが6行目からになっております。

下位先生からコメントをいただきまして、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会としての意見というところで*in vitro*及び*in vivo*の試験が実施され、*in vitro*では毒性が見られる濃度で弱い染色体異常誘発性が見られるが、*in vivo*では見られないことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会はバルネムリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えたとしております。

次、15ページ、急性毒性をご覧ください。初版では急性毒性のところは、消していますが下の14行目からの文章のように記載していたのですが、今回、11行目からの表2のように表形式にしてございます。

15ページの下から亜急性毒性試験ですが、誰の見解か明確になるようにということで、例えば31行目から「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」という形で主語が明確になるように結論を添えさせていただいてございます。

次に慢性毒性/発がん性のところですが、17ページをご覧ください。こちらは慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないというところでございますが、下、四角囲みをご覧ください。

バルネムリンについては、今、申しましたとおり、慢性毒性/発がん性試験、実施されていませんが、初版では最後の食品健康影響評価で、初出でEMEAの見解をそのまま記載し、類似しているチアムリンの発がん性についても言及した上で、問題ございませんという形でまとめております。

当時、チアムリンについては、まだ食品安全委員会で評価されていなかったところですが、2013年に評価しておりますので、今回の改版の評価書の事務局案としては、チアムリンに関する話が、最後の食品健康影響評価で初出となるのもどうかというところで、参考情報として、ここの慢性毒性/発がん性試験のところに引用させていただいてございます。

これについて荒川先生から事前のコメントとして、記載不要ではないかなという御意見がありましたので、事務局の代案として、ここの四角囲みの①、②、③を考えさせていただきました。

まず1つ目が、なお書き以下のところを削除する案で、2番目として記載を修正しまして、EMEAが報告書で述べているよというところがわかりにくいというか書かれていないというところなので、EMEAの報告書ではバルネムリンの発がん性について、構造が類似しているチアムリンにおいて発がん性が見られないことも考慮した上で評価している。チアムリンについては食品安全委員会における評価でも発がん性は認められないとしているという形で修文する案。その修文案の修正も含めてその他の案。3つの案を作成したので、御検討をお願いします。

次に18ページ、生殖発生毒性ですが、こちらも主語の明確化を行っているというところ

でございます。

19ページ、先ほど述べました遺伝毒性のところは、こちらを前に持ってきたというところでございます。

次、21ページです。先ほど少し経緯で触れましたが、北欧における豚の副作用事例について、参考資料として掲載しております。こちらの知見については、先ほど申しましたとおり、日本での承認前に欧州で解決しているものでございます。

概要について御説明いたしますと、読み上げさせていただければと思います。1999年12月から2000年10月までの間、スカンジナビア諸国における特定系統の豚の特定血統、こちらは山中先生から御意見があって修文させていますが、特定血統での本剤の承認された用量・用法による使用例において、発熱、嗜眠、疼痛、死亡等を呈する副作用の発生が報告されている。

本事例の原因を究明するために、この副作用に感受性を有する豚群等を用いた代謝能力、内毒素の影響、消化管フローラの変化、消化管の役割に関する試験が実施され、欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会により評価が行われている。

当初、肝臓のシトクロムP450 2Aの活性がこの副作用の感受性へ関与していることが疑われたが、一連の試験の結果、CYP2Aの低活性は、副作用の結果生じたものであり、感受性の素因でないことを示唆することとされている。また、バルネムリンを筋肉内または経口投与した試験の結果から、消化管または消化管内フローラの副作用発生プロセスへの関与が示唆されている。その後、農場から感受性豚群が除去され、異なる豚群に入れかえられたことから試験の継続が不可能となったこと、本副作用の続発についての報告はないこと等の理由から、原因究明のためのさらなる追加試験を実施しないこととされ、これについてCVMPも同意している。

なお、欧州委員会は本副作用の報告を受けて、2000年12月にバルネムリンを含有する動物用医薬品の販売について、一時中止措置を命じたが、その後、CVMPでの評価を踏まえて販売中止措置は解除されている。我が国において、本副作用の発生は確認されていないとしています。なお、申請資料によりますと、この系統の豚が日本に輸入されて、この結果、同様の副作用が生じる危険性は低いというようにも言及されているところでございます。

21ページの下の枠囲みをご覧ください。初版の評価書では、EMEAで承認された時点の報告書、EMEAの報告書及び報告書に係る国内承認申請書の抜粋に基づいて評価を行っているところでございます。厚生労働省からそのときに提出された資料は、主に実験動物による毒性に関する知見で、フィールドでの副作用の詳細については、専門調査会でも資料がなかったというところで検討されていないようでございます。

今回の事務局案としましては、製剤の評価を行う上で再審査資料として提出された資料を踏まえて、副作用が生じて欧州で一旦は販売停止になったという事案に関して、その原因が何か。成分自体の問題なのか、製造上の問題なのか、動物の問題なのかというような

疑問がいろいろあると思うのですが、それが結論として主として動物側の問題だったことが示唆されるという知見があることについて、成分の評価書でも参考となり得る重要な情報だろうということで参考資料として追記させていただいているところでございます。

こちら、この副作用事例について、成分の評価書にも追加するということについて御検討いただければと思います。

この追記について、事前に荒川専門委員からは参考資料として追記することでよいと思うとコメントをいただいておりまして、山中専門委員からは、本副作用に対して感受性を持つ豚が今後出てくることについてどうかということでコメントがありましたが、事務局としましては、販売再開後もかなりの期間を経ておりますが、国内外で問題になっていないこと、国内でもしっかりと調査がされているという上で本副作用が報告もされていないことから、その可能性は低いのかと考えている次第でございます。

22ページの3行目の評価以降の知見でございます。本製剤なのですが、再審査期間から今回、食品安全委員会での評価までに時間が経過していることと、前回、成分のADIの設定で現時点ではと留意して書いているというところで、参考情報として事務局で新しい知見について調べたものを追加したところでございます。

その結果については事前に専門委員の先生方には要約を取りまとめた資料を送付させていただいていますが、特に毒性に関して成分の評価結果を修正するような新規の知見は事務局としては確認できないと考えているところでございます。

最後に、食品健康影響評価の部分ですが、こちらの修正も四角囲みのところにあるとおり、食安委の見解なのか、EMEAなのかというところが明確になるように直してございます。

具体的には、構造活性相関について言及されていますが、こちらはEMEAが行っているので、それを明記したというところでございます。また、チアムリンについては前回も記載しているところですが､初版では本文中にも出てこないので､先ほど申しましたとおり、慢性毒性試験のところで、なお書きで言及した上で、こちらで出すということでどうかとしてございます。

なお､毒性学的ADIなのですが､NOAELに追加の係数が必要というように前でもしておりますが、こちらについては初版の御審議の際もどうするか議論があった上で、係数を定めない表記になっております。微生物学的ADIを考慮して総合的にADIを算定していますので、記載の仕方としてはそのままにしているところでございます。

微生物学的ADIについては、こちらに書いてあるとおりで、24ページ、当時も今後の知見についてというところで言及されているのですが、特に新しい知見もないというところですので、現時点で適当であるというように記載を修正してございます。

最後の「3．ADIの設定について」は、慢性毒性/発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数1,000を適用したとしても毒性学的ADIと微生物学ADIは同じであり､微生物学的ADIは毒性学的安全性を十分に担保していると考えられることから、バルネムリンの

ADIとして0.008 mg/kg体重/日としています。

最後です。こちらで食品健康影響評価は終わりまして、25ページにEMEAと食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の無毒性量等の比較の表を前回から修正して記載しているというところでございます。

成分の評価書の改版案については以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

動物用医薬品の評価書案バルネムリン、第2版でありまして、事務局から説明のあったページに絞って確認と御議論をいただければと思います。

まず5ページにお戻りください。要約のところで、今回、再評価、再審査を踏まえての審議であることが追記されているということで特に問題ないかと思います。

次、説明がありましたのが9ページになります。こちらは豚の3つの試験に関して包括的に書かれている文章が削除されたということですので、こちらも特に問題ないかと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、次、お進みいただきまして13ページになります。遺伝毒性試験に関して、まずは第1版と比較しますと、記載されている場所が大きく移動されているということでありますけれども、それに加えまして14ページを見ていただきますと、前進突然変異試験と染色体異常試験におきまして、弱い陽性という所見があるものの、15ページにお進みいただきまして、最終的には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えたということで、一部、下位先生からコメントもいただいて修文されているところです。

この遺伝毒性の部分に関して、特に追加の御発言はございませんでしょうか。

山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員　済みません、事前に言わなくて申しわけなかったのですけれども、まとめの文章の下位先生の御修文はこれでいいと思います。場所を変えたので試験の名前が今と違っているのがあるような気がするので、確認してください。Ames試験はAmes試験と書いていなかったような気がするのです。あと、マウスリンフォーマ細胞を使った前進突然変異試験というのもこういう名前にしていなかったように思いますので、確認して統一してください。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で確認して修正をお願いいたします。

○永田評価専門官　ありがとうございます。承知しました。

○今井座長　そのほか、遺伝毒性に関して追加の御発言はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、15ページ目をご覧ください。次に急性毒性試験のところになりますけれども、こちらは以前、文章で記載されていた部分を表2として表におまとめいただいたということですが、最近の評価書の取りまとめの方法に変わったということで、こちらも特に問題ないかと思います。

次に、15ページの20行目からですけれども、亜急性毒性試験の記載になります。こちらに関しましては、16ページの31、32行目にありますように、今回の評価書第2版におきましては、主語を明確化するということで、本専門調査会ではということでNOAELが追記されています。こちらの8 mg/kg体重/日というNOAELが最後、食品健康影響評価に言及される結果となっています。よろしいでしょうか。

次、17ページにお進みください。こちら、慢性毒性/発がん性試験は実施されていないということですけれども、それを踏まえまして17ページ、17行目から19行目にかけて、構造が類似しているチアムリンでの食品健康影響評価ではということでチアムリンの評価書に関して記載されているのですが、こちらは下のボックスの中に事務局からのコメントに加えまして荒川先生から、生体内での代謝や毒性がバルネムリンとチアムリンとでは違う可能性があるので引用するのはよくないというコメントもいただいているところですが、事務局から全体の構成を御説明いただきましたときに、最後の食品健康影響評価のところになりますが、23ページ目をご覧いただけますでしょうか。

23ページ目の6行目から8行目にかけまして、あくまでもEMEAの評価でありますけれども、その評価書の中で既存の発がん物質の構造活性相関が確認され、それが認められなかったという記載がありますので、17ページにお戻りいただきまして、事務局で慢性毒性/発がん性試験にかわる記載として、こちらは言及されていませんが、構造活性相関に関して追記することでチアムリンの発がん性試験が実際実施されているということが生きてくるような気もいたすわけですが、発がん性に関して併記することでどうかと思ったのですが、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員　具体的にどういう内容になるのでしょうか。

○今井座長　申しわけございません。今、わかりづらい説明をしたのですけれども、17ページの17行目から19行目にかけて、慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、バルネムリンと構造が類似しているチアムリンという別の物質の食品健康影響評価において慢性毒性/発がん性試験が実施されていて、発がん性が認められないという結果が示されているということなのですが、あくまでも別の物質なので、ここに記載するのが適切かどうかというところが論点になっているかと理解しています。

私のほうから問題提起といいますか、付記したらどうかと申し上げましたのが最後の食品健康影響評価、23ページ目の6行目から9行目のところにEMEAの報告書、EMEAでの評価として既存の発がん物質の構造活性相関の解析が行われていて、そちらでも発がん性はないであろうという推察がなされているということを17ページにもコピー・ペーストしたらよりわかりやすいのではないかというような気がしたわけであります。

○中山専門委員　構造的に似ていると言っても違う物質なので、そういうように言い切っていいかどうかということですね。むしろ、この文章が入ることによって危険な気がするのです。

○今井座長　唐木先生、お願いいたします。

○唐木専門参考人　原文の構造が類似しているから大丈夫というのは、皆さんの御意見のように余り科学的ではないということで、座長がおっしゃるように既存の発がん物質との構造活性相関が認められないというのが事実でしたら、これはかなり確定的な証拠ですから、こちらのほうを21ページに記載すればいいのではないでしょうか。
○今井座長　ありがとうございます。
今、唐木先生から、現在の17ページ、17行目から19行目の文章は削除した上でという理解でよろしいですね。こちらを削除しまして食品健康影響評価、23ページ目の6行目から8行目に記載されている文章をこちらにかわりに記載するという御提案をいただきました。
先生方、ほかにいかがでしょうか。今、中山先生からもチアムリンの記載については荒川先生と同様に余りよろしくないのではないかという御意見でしたので、吉田先生、いかがでしょうか。
○吉田専門委員　記載の仕方だけだと思うのですが、過去にも発がん性試験がない試験もあったと思うのですけれども、そのときに発がん性の部分の記載と食品健康影響評価のところの記載をどうされたか、もし可能であれば確認していただいて、少しすり合わせをされてもいいかなと思いました。
○今井座長　ありがとうございます。
お願いいたします。
○髙橋専門委員　それに関連していることなのですけれども、このEMEAの評価書で構造活性相関が見られないという言葉で書いてあるのですか。
○大倉課長補佐　確認しますが、通常structural alartという書き方で、EMEAは構造活性相関を見ている場合が多いと思います。
○髙橋専門委員　structural alartだと構造活性相関という言葉で使っていいのかなという感じがするのです。
○大倉課長補佐　構造活性相関という言葉を使っているかは確認し御相談をさせていただきますけれども、EMEAの評価書で発がん性を懸念させるような構造を持つようなものではないというような書き方がある場合に動物用医薬品専門調査会でそういう書き方をしたことはございます。
○髙橋専門委員　その件に関しては納得します。ですから、先ほどの話にもありましたように、どういう言葉でそれを表現したらいいかというのは調べていただいたほうがいいのではないかなと思うのです。
○大倉課長補佐　わかりました。構造活性相関と言うと確かにスペシフィックな名称を指すということはわかりますので、そこら辺の用語の使い方は注意させていただいて、こちらはEMEAのほうでバルネムリンの構造に発がん性を懸念させるものがないという判断をしたことを本専門調査会でも御支持いただくという形で整理をさせていただければよろしいでしょうか。
○今井座長　今、事務局からお話がありましたような方向でお進めいただければと思いま

す。

荒川先生、元々コメントをいただいていましたけれども、今の話の流れで御了解いただけますでしょうか。

○荒川専門委員　それで結構だと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で言葉の選択も含めて修正いただきまして、また先生方にご覧いただくということでよろしくお願いいたします。

引き続きまして、18ページをご覧ください。生殖発生毒性試験です。こちらも主に14行目、15行目あるいは28行目、29行目にありますように、主語を明確化するということで追記をいただいているところです。特に問題ないかと思います。

次に19ページ目にお進みください。事務局から特に御説明はなかったのですけれども、5行目からのウサギの発生毒性試験の用量の記載について、小林先生から事前にコメントをいただいていて、14行目から17行目のコメントですが、こちらを小林先生から簡単に御説明いただいていいですか。

○小林専門委員　これは私ではなくて、事務局の修正ですね。私の修文は、12行目のEMEA Reportの10という指摘だけです。

○今井座長　ありがとうございました。

そうしましたら、先生も今、御確認いただければと思いますけれども、用量の記載、何日目から毒性が出ているかという記載に関して事務局で修正されていますので、御確認いただいて、特に問題なければ先に進めさせていただきたいと思います。

そうしましたら、次、21ページになります。新たな文章として、参考情報として記載された特定系統の豚における副作用についてということで、事務局のほうで読み上げていただいて御説明いただきましたので、それを繰り返すことは避けたいと思いますけれども、私が少し思いましたのは、3行目のところ「スカンジナビア諸国における特定系統の豚」というのと5行目にまた「特定血統」という言葉があって、そこが同じ4文字の言葉で若干わかりづらいという気もしました。

次のところ、22ページ目のボックスの半ばに事務局という文章が始まっていますが、その2行目に特定の種豚場由来の血統でということで、より具体的に書いてあるので、戻っていただいて21ページの5行目の「特定血統」というところを特定の種豚場でもよいのですけれども、また追加で話させていただきますと、21ページの18行目のところで、こちらでは「農場」という言葉が使ってあるので、特定の農場の血統でとか、5行目に少し言葉を加えていただくことで文章がわかりやすくなるかという気がいたしましたので、少し事務局で御検討いただいて、必要に応じて追記いただければと思います。

もう一つですけれども、22ページのボックスのところ、荒川先生から、この豚の副作用について参考資料として追加することでよいと思いますというコメントをいただいており、また、山中先生からデンマーク・ランドレースもスウェディッシュ・ランドレースも広く

用いられている系統だけれどもというようなことでコメントをいただいているところ、申しわけありません、山中先生から追加の御発言、御説明をお願いいたします。
○山中専門委員　最初にこれを読んだときに、再現試験のときに特定系統がいなくなってしまったので再現できなくなったということですけれども、多く使われている血統であれば、また別のところでそういう変異が出てくることもあるかと思ったことと、実はこの副作用の中身が悪性高熱という豚の病気、多くは麻酔薬なのですが、そういうものを当てたときに熱が上がって死んだりする、これは特定の変異を持っているものが起こす病気なのですが、人間にもこれと似たものがあるのです。人間もやはり麻酔薬などでそういうことがあって、確か同じような変異が原因になるのです。
　そういうことになると、このような知見は、記載は当然必要であるということ。ただし、もちろん、これは食品ですので、豚に餌をやったことによって残留した量をヒトが食べて、それで悪性高熱のような症状が出ることはないとは思いますけれども、記載は必要ということも含めてこういうコメントをいたしました。
○今井座長　ありがとうございました。
　荒川先生も参考資料として記載したほうが良いということで、山中先生も同様に記載したほうが良いという御意見をいただいたところです。
　私自身も参考情報として記載したほうが圧倒的に良いと思っていまして、というのは、よくこの専門調査会でも議論になりますけれども、あくまでもヒトが食したときの安全性をこの中では議論しているわけですが、事務局から、動物の問題なのか、成分の問題なのかというお話もございましたが、もしも日本国内で特定の豚種で血中濃度が非常に上がる、組織中濃度が上がるようなことがあって、この評価書案の中で議論されている項目だけでヒトの安全性を確保できるかという場合も起こらないとも限らないので、あくまでも参考情報ではありますが、こういう記載を加えて、いざというときに備えておくというようなことでいかがと思いますが、吉田緑委員、いかがでしょうか。
○吉田（緑）委員　今回は再評価という部分ですので、それ以降に追加したことを記載してくださるのはいいと思ったのですが、多分、獣医学的には非常におもしろい。例えば特定の犬の犬種である遺伝子だけを持ったもので非常に感受性が高いというもの、イベルメクチンあるいはアバメクチンというようなものが大変有名でございますけれども、そういうこともあるので、獣医学的には非常に興味のある部分だなと思って私は拝見していました。
　ただ、ここの部分、ここの記載が毒性になるのか、そのほかの情報になるのかということは先生方に決めていただければいいのかなと思ったので、私は獣医学的には、本当にこれをもし特定の系統だけだったらどんな遺伝子が起こしたのかなというのを考えて、今井先生のお顔を拝見していただけでございます。済みません。
○今井座長　ありがとうございました。
　幾つかの視点からの考え方があると思いますけれども、概ね参考資料として記載いただ

くということに関しては大きな御異論はないかと理解しております。

書く場所なのですけれども、今回の評価書案に関しては、前半部分、薬物動態試験のデータがあって、残留試験のデータがそれに続いて4項目ほどございます。こちらに記載するか、今のままで毒性試験の後に記載するかということですけれども、事務局としては追記いただいた場所に関して、何かお考えがあればお聞かせいただけますでしょうか。

○大倉課長補佐　先ほど吉田委員からもありましたように、ヒトへの外挿性を考えた意味での毒性というよりは、特定の豚種の血統で起こったというあくまで参考情報としての位置づけという趣旨で、20ページから始まる「その他」という項目に収めさせていただいているところです。

○今井座長　ありがとうございます。

今、御説明がありましたように毒性試験の一部ということではなくて、その他という大項目を立てる。

○大倉課長補佐　既に20ページの13行目に「9. その他」という項目が立っておりまして、ここの（5）が今、追記している部分になります。

○今井座長　承知しました。

そうしましたら、今の場所のままでということで、この文章を記載していただくということで取りまとめさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

そうしましたら、22ページ、3行目ですけれども、評価以降の知見ということで、特段追記すべき毒性影響に関する新たな知見は認められなかったという御報告があったということ。

引き続きまして、23ページ、食品健康影響評価ですけれども、先ほどの6行目から8行目のEMEAの既存の発がん物質の関連性についての記載は事務局で修文していただくとして、18行目から始まる微生物学的ADIの計算式も含めまして、最終的な結論としては24ページ目、12行目からになりますが、仮に安全係数を大き目に1,000を適用したとしても微生物学的ADIと同じであるということで、第1版と同じ、ADIとしては0.008mg/kg体重/日ということでまとめていただいております。

このADIに関して御異論はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

○永田評価専門官　1点、確認をさせていただければと思います。

23ページの食品健康影響評価の4行目からの「化学構造が類似しているチアムリンがマウス及びラットでは発がん性を示さないこと」、これを残すかどうかというところです。先ほどの御審議では、ここの部分はというようなお話があったので、こちらのところ、残すか消すかについて確認させていただきたいと思います。

○今井座長　私としては、先ほどの議論によりますと、チアムリンに関しての記載は削除するという方向で理解していますけれども、先生方、それでよろしいでしょうか。そこは削除ということでお進めいただければと思います。お願いいたします。

○永田評価専門官　ありがとうございます。
○今井座長　お願いいたします。
○唐木専門参考人　少し戻ってしまうのですけれども、21ページの先ほどの参考情報のところですが、最近もそういう事例がありましたが、評価書の一部だけ取り上げて問題にするような状況が今、起こっておりますので、なぜこの参考情報を入れたのかを説明があるといいのではないか。これは先ほどの考えのように毒性試験の毒性として我々は取り上げたわけではなくて、特定の豚においての情報があるので単なる参考だということがわかるように、しかも、これは今回の毒性の評価に入るものではないというようなことがわかるようなものを加えておいたほうが良いような気がしますが、いかがでしょう。
○今井座長　ありがとうございます。
　そうしましたら、脚注のような形で記載することになるかと思いますけれども、その文章案に関しましては、唐木先生にまず御確認いただきながら事務局で作成いただいて、それで全体として全専門委員にその文章を提示いただくということでお願いいたします。
○大倉課長補佐　かしこまりました。（5）の脚注という形で記載をして、また御相談をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。
○今井座長　ありがとうございました。
　お願いいたします。
○川本専門委員　済みません、今回の審議の対象ではなかったのですが、よろしいでしょうか。
○今井座長　はい。お願いします。
○川本専門委員　20ページなのですけれども、微生物学的影響に関する試験のところですが、ヒト臨床分離菌株というように書いてあるのですが、一般的に臨床菌株というと例えば疾病があって患者さんからとられた株ということで使う場合が多いのですが、参考資料のEMEA Reportを見ますとそのような文言はなくて、詳しくは書いていないのですが、その後ろにある説明を見ると、恐らくヒトの正常細菌叢、正常とは書いていないのですが、ヒトの腸内細菌叢の代表的な10菌種で90菌株以上というように書いてあるので、臨床分離菌株とすると病原菌のような印象があって、翻訳としては正確ではないのかなと思いました。事前に説明できなくて済みません。
　それと、この微生物学的影響に関する試験の3行目のところに非感受性株を除いたとあるのですが、18のところにはそのような言葉がなかったので、これは間違いないのかということと、あと幾何学的平均なのですが、幾何平均という言い方を一般的にするのではないかなと思いまして、それを検討いただければと思います。特にこれで審議の結果に何か影響を与えるものではないのですが、文言としてということです。
　あとは23ページの微生物学的ADIのところの2行目、MICの後の0.053なのですけれども、小さい修正なのですが、0.053とμgの間にスペースが抜けているということで、以上です。
○今井座長　ありがとうございます。

23ページに関しては事務局で御修正いただくとして、20ページの9行目から始まる文章で御指摘いただいた非感受性株を除いたというところは事務局で原文を確認いただいて削除の方向で検討するということ。「幾何学平均」は「幾何平均」ということも同様です。

1つ、川本先生に御助言をいただければと思いますのは、ヒト臨床分離菌株に関しては、例えば全て原文から読み取れるかどうかわかりませんけれども、例えば臨床分離菌というと病態のということになります。ヒト由来株とか、何かそんな曖昧な書き方でも大丈夫でしょうか。

○川本専門委員　参考資料のReportの18のところには、ヒトの腸管に存在する代表的な10菌種から90菌株と書いてあるので、その後の文章にもfloraと書いてありますから、意図としては代表的な腸内細菌株ということなのだと思います。clinicalという言葉は全くないので、これは入れるのは誤解を招くのかと思いました。

○今井座長　ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○大倉課長補佐　最近の評価書ではヒト腸内細菌叢分離菌とか、そういった言葉を使っているのですけれども、そういった言葉でよろしいでしょうか。

○川本専門委員　それでも良いと思います。

○大倉課長補佐　ありがとうございます。

○今井座長　ありがとうございました。

全体を通して、そのほか、先生方からコメント、追加はございますか。

お願いいたします。

○荒川専門委員　21ページの参考情報の記載なのですけれども、これは今、気がついたので原文を確認できていないのですが、上から5行目の死亡等を呈する副作用の発生がというようにかなり断定的に書かれていますが、これは本当に副作用というものなのか、副作用が疑われるような事例の発生が報告されているというのか、本当に副作用と断定したものが報告されているのか。それによって大分意味が違ってくると思うのですけれども、その後にも何か所か副作用という言葉は使われているので、この副作用がどの程度評価されるか。断定的な副作用なのか、疑わしいレベルのものなのかというのを確認されて記載をされたほうが良いかという気がするのです。

○今井座長　ありがとうございます。

今の点につきましては事務局での御検討をいただくことは必要ではありますけれども、私の理解としては、EMEAとして実際に一時的にでも販売中止に至るような議論もなされた上での文章をもとにして記載されていると思いますので、あくまでも評価書評価というような位置付けになるかと思いますが、ここの文章につきましては副作用の発生というように記載してもよいような気もしておりますが、事務局で再度検討いただきまして、最終的に結論付けていただければと思います。

○大倉課長補佐　原文を確認して、もし副作用という用語が不適切なようであれば適宜修

正をして、元々の英文がside effectなどという文言であれば、このままという形でさせていただきたいと思います。
○永田評価専門官　日本で売られている本製剤の添付文書、これは薬機法に基づくものですが、そこに対象動物に対する注意というのがありまして、本使用によりスカンジナビア諸国において、嗜眠、抑鬱、紅斑、浮腫、発熱、運動失調、食欲不振、または疼痛等の副作用の発生が報告されているというように書かれて、いるので、メーカー自体も副作用ということ認識し、ユーザーもこの添付文書を見て使っておりますので、副作用という記載で良いかと思うところです。
○今井座長　ありがとうございます。
　どうぞ。
○唐木専門参考人　追加でもう一つ。私ももう一つ気になったのは、今のところの25行目で、CVMPでの評価を踏まえて販売中止が措置された。そのCVMPがなぜ販売中止措置を解除していいと言ったのかが一言あるとわかりやすいのかな。特定の豚種だけで現れるとか何か理由があるはずなので、それが一言あったほうが良いような気がするのです。
○今井座長　ありがとうございます。
　今、御指摘いただきました点、唐木先生、背景のいろいろな説明不足であるところに対する理解を促進するということで御助言いただいておりますので、若干上の文章と重複する部分もあるような気もいたしますけれども、追記する方向で事務局で御検討いただくようにお願いいたします。
　以上、よろしいでしょうか。
　お願いいたします。
○佐々木専門委員　議論点と違うのですけれども、この剤の特徴につながるかもしれないので。9ページの豚の試験があって、（5）の動態試験なのですが、これはEMEAのものを翻訳されているわけなのですけれども、事前に気づかなかったのですが、投与量が例えば5倍になってAUCが十何倍になっている、要するに投与量に依存していなくて増えているのですが、原文を見ますとそのまま書いてありますので、EMEAのさらに生データを見ることが可能でしたら見せていただけないかと思い、お聞きします。
　もし、これが本当にこういうことであれば、消化管から出て腸管循環しているとか、そういう剤の特徴につながるので、気づかなかったのですけれども、このEMEAのさらに大もとがもし見られるのであれば、何か良いコメントが追加できるかもしれないということで、原文のまま訳されているのでこれが悪いとかそういう話ではないのですが、もし可能だったら教えていただけるとプラスになるかもしれないということです。よろしいでしょうか。
○今井座長　ありがとうございます。
　こちら、評価書案の記載という意味ではEMEA Reportを引用して記載されている評価書案ですので、これ以上の追記は恐らくする方向では検討しないと思いますけれども、場合

によってはEMEAに問い合わせいただくことになるかもしれないですが、もし事務局で原文に戻ることができるようであれば、佐々木先生にその資料をご覧いただくことも御検討いただくということでよろしいでしょうか。
○大倉課長補佐　記載としてはこのままお認めいただけるというよう承知をしておりますので、記載としてはこれでさせていただいて、一応、事務局でもEMEAに問い合わせるか、メーカーにという形になるかもしれません。念のため、原著が入手可能かどうかはお調べしますが、これまでの感触だと恐らく入手はできない、難しいのかなという感触は持っておりますが、一応事務局でお調べをして、佐々木先生に御回答させていただきたいと思います。
○今井座長　どうぞ。
○吉田（緑）委員　これは基本的に評価書評価ですね。なので、これをもって由々しきというか、例えば著しくこれがないとADIの評価ができないといったようなものにおきましてできれば、というように思っておりますので、そのあたりは評価書評価の限界というものもある程度あわせて持って御議論いただけると大変ありがたいと思います。
○今井座長　コメントありがとうございます。
今、吉田委員からありましたように、あくまでもこの評価書案としてはこの文章でいくという方向ですけれども、佐々木先生の御参考になるようなデータがもし事務局として入手できるようであればということで御理解いただければと思います。よろしくお願いいたします。
○佐々木専門委員　評価書に関しては、もちろん、これで結構です。ただ、腸管循環があるということがわかるのであれば、それはプラスだろうと思ったので、そういうことでコメントさせていただいて、そういう記述はどこにもなかったのでということで、そういう意味ですので、これで結構だと思います。
○今井座長　少し時間が押してまいりましたので先に進めてまいりたいと思いますけれども、引き続きまして動物用医薬品エコノア1%プレミックス及びエコノア10%プレミックスの製剤のほうの食品健康影響評価について、事務局から資料の説明をお願いいたします。
○永田評価専門官　では、説明させていただきます。
本製剤ですが、今、御紹介ありましたとおり、1%及び10%、濃度違いで2製剤が承認されておりまして、それぞれ評価書案を作成しております。これら2つの評価書、資料2－2と2－3になりますが、内容は異なるところもあるのですが、ほぼ同一でございますので、本日は10%のほうの資料を用いて御説明させていただければと思います。資料2－3です。御準備いただければと思います。
こちらの4ページをご覧ください。こちらが動物用医薬品の概要を記載させていただいているところでございます。1から3は成分や効能・効果について記載しておりまして、4において添加剤等について記載しているところでございます。
枠囲みですが、それぞれ添加剤についての目的とか成分、濃度等について記載しており

ますが、各成分については脚注にありますとおり、具体的な名称は最終的な評価書には知財の関係がありまして記載しないこととしておりますので、こちらの枠囲みのところは評価書には記載しないという方向でございます。特に過大だったり何かしら問題があるというような成分はないのかなと思われるところでございます。

個々の成分については、6ページ、一番上に主剤及び添加剤の2パラ目から●●、●●で記載しておりまして、こちらの黄色のところは削除、評価書完成時には消させていただくというところなのですが、特に問題があるようなところというのはないのかなと思われます。

最後､結合剤の●●については､●●として使用されていますというところなのですが、●●とかでもよく結合剤という形では使われているもののようでございます。

次、5ページに戻っていただいて開発の経緯及び使用状況というところをまとめさせていただいて、先ほど述べました6ページのところで主剤、添加剤、承認後の安全性に関する研究報告という形で記載させていただいているということでございます。

こちらの安全性に関する研究報告、承認後ですが、2パラグラフ目のところに、先ほど述べました承認以前である1999年から2000年の豚の副作用の事例について知見がありますという形で書かせていただいているところでございます。この報告自体、2004年にあった知見というところで提出があるのですが、今回の再審査での評価書をまとめる上で概要の記載としたというところでございます。

最新の研究報告で（2）のところですが、事務局で作成した知見のまとめを引用してございます。

7ページに行っていただいて、3の副作用報告というところでございます。こちらは1%と10%に製剤は分けられているのですが、再評価期間中に10%の販売実績がなかったところでございます。最終的に餌に混ぜて豚の口に入る際の濃度は1%も10%も一緒というところなのですが、1%製剤の実績を参照するために今回、（2）の15行目から案では参考資料という形で生物学的同等性試験を記載しております。

この生物学的同等性試験なのですが、これまで評価書で余り引用した例がないというところでございまして、参考資料とするのか、それとも参考資料という文言を外して正規の資料とするか、御確認いただければというところでございます。

次、「4．その他」として先ほどの報告における豚の副作用事例ということで記載させていただいています。こちらは書いている内容は一緒ですので、先ほどいただいた御意見を踏まえて修正等を今後させていただければという形でございます。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

こちらの製剤の評価書案につきましては、今回、初めてということですので、最初から1ページ目ずつ確認の上、進めていきたいと思いますけれども、まず4ページ目にお戻りいただいて、事務局から主に説明がありましたのは添加剤等に関する説明でした。それ以外

のポイントも含めましてコメントがなければ先に進んでまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、5ページ目、開発の経緯及び使用状況です。こちらについても事前のコメントは特にいただいていませんけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、6ページにお進みいただいて、主剤及び添加剤の説明があり、また、23行目からの再審査期間における安全性に関する研究報告で、先ほどの豚の副作用の発生に関して記載されているところですけれども、私からこの点について質問なのですが、6ページ目、29行目から30行目、シトクロムP450 2Aの低活性は本副作用の要因ではなく、消化管内の作用が原因であることが示唆されるとしているという文章が先ほどの成分の評価書案の書きぶりと若干違うような気がして、そこが気になったので、もし違っているようであれば成分の長い文章の要約版として理解できるような形で少し検討いただけたらと思いました。よろしいでしょうか。

ほかに先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、7ページ目につきましては、承認後の再審査期間における副作用報告ということで、4行目の（1）につきまして、製剤としての1%プレミックスの使用実績はあったけれども、この10%に関してないということで、15行目から製剤の生物学的同等性試験について参考資料という括弧づきで、今、事務局で参考資料として入れるべきかどうかということで御提案をいただいたのですが、この再審査における副作用情報、非常に重要なポイントですので、生物学的同等性試験については（1）の副作用報告とセットでということで「(参考資料)」を取るという方向で御提案させていただければと思いますが、先生方、この点について御意見はよろしいでしょうか。ありがとうございます。そうしましたら、事務局で「（参考資料）」は外していただくようにお願いいたします。

同じく7ページ、28行目、その他ということですけれども、やはり参考情報、先ほどの文章が記載されているところで、8ページ目で事務局の説明が終わったところですが、特にコメントがないようでしたら、事務局で引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　では、引き続きまして食品健康影響評価について説明させていただきます。最後、9ページをご覧ください。よろしいでしょうか。「Ⅲ．食品健康影響評価」のところです。

こちらの最初のパラグラフで成分の評価書を引用しまして、次にこれまでの知見を整理して、4パラグラフ目、12行目から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じ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たという形で結論としております。内容としましては、1%、10%とも同じでございます。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございます。

ただいまの食品健康影響評価に関する御説明で先生方からコメント、修文案、ございましたらお聞かせいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、最終的な結論としましては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度、そういう取りまとめでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、これまでの審議をもとにしまして、バルネムリン並びにエコノア1%及び10%プレミックスに係る評価をまとめていきたいと思います。繰り返しになりますけれども、バルネムリンに係る食品健康影響評価については、第1版の結論と同じ、すなわちADIとして0.008 mg/kg体重/日を設定するということ。また、エコノア1%プレミックス及びエコノア10%プレミックスに係る食品健康影響評価については、食品を通じ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いうことで、資料2－1、2－2及び2－3をもとにして評価書案を取りまとめていきたいと思います。

最終的に一部修正をされた評価書案については、再び先生方にメールを通じて御確認いただくことになると思いますけれども、どうぞ、その節はよろしくお願いいたします。

事務局では作業をお願いいたします。

○永田評価専門官　承知しました。本日いただいた内容について、座長、委員の先生方の指示をいただきながら事務局で内容を修正し、必要に応じて照会させていただきまして、その後、委員会に報告、意見・情報の募集の手続をしたいと思います。

意見募集で寄せられた国民からの御意見の対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長　ありがとうございました。

それでは、引き続きフィターゼの審議をしていただきますけれども、10分程度ですけれども、休息をとりたいと思います。そちらの壁の時計で、15時30分から再開させていただきます。よろしくお願いいたします。

（休　　憩）

○今井座長　それでは、再開させていただければと思います。よろしくお願いします。

議題の（2）飼料添加物（*Komagataella pastoris*（*Pichia pastoris*）P-132株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物）に係る食品健康影響評価です。本日は、まず全体を説明していただき、論点を整理したいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　それでは、資料3「飼料添加物評価書案　*Komagataella pastoris*（*Pichia pastoris*）P-132株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物」の資料を御準備いただければと思います。

3ページ、こちらに経緯を記載しておりますが、今般、農林水産大臣から飼料添加物の基準及び規格並びに飼料添加物を含む飼料の基準の改正に係る食品健康影響評価について

要請がありました。

なお、フィターゼについては2016年に*Schizosaccharomyces pombe* ASP595-1株が産生する6-フィターゼの評価を行っておりまして、この評価書をタブレットにも参考に入れております。また、前回、このフィターゼと同様、今回も成分については厚生労働省から評価依頼されておりません。

では、5ページを開けていただけますでしょうか。フィターゼなのですが、こちらは今回、原体の名称の記載方法について、これまでの飼料添加物の酵素製剤の書き方から変更しております。具体的には、これまで化学名として酵素活性に基づく酵素名を記載していました。例えば6-フィターゼといったような表記でございます。

今回、事務局案では、発現系、遺伝子を踏まえた記載方法としております。枠囲みにその理由を記載していますが、要約しますと、酵素活性は作用に基づく名称で、個々の物質としての区別がつかない。同一活性の酵素ごとの評価の区別がつかないというところでございます。6-フィターゼについては、遺伝子の由来によって安定性等、科学的性状も異なるというところでございます。

また、提出資料では、配列等の情報をこれまで我々のほうではいただいていませんが、遺伝子配列についてインターネットのデータベースで検索しまして、その推定アミノ酸配列について本日、御審議を別にお願いしているもう一方のフィターゼ、こちらは大腸菌由来のフィターゼになりますが、そちらの相同性について確認しましたが、類似性で62～65ぐらい、相同性で46～47%といったところでございました。今回、記載方法を変更することについて、こういう形で良いかという御確認をいただければと思います。なお、以降、今回のフィターゼについてはフィターゼP-132ということで御説明させていただきたいと思います。

次に6ページ、この組換え6-フィターゼP-132の発現系の宿主名についてでございます。今回、規格基準の設定、農林水産省に要望した企業は、宿主名として、*Pichia pastoris* GS115株として資料を提出しているところでございます。この*Pichia pastoris* GS115株なのですが、近年、分類が*Komagataella pastoris* GS115株ということで名称が再分類されているというところでございます。

そこで、本評価書の記載の方法について事務局で検討したところなのですが、まずEFSAの評価書では、*Komagataella pastoris*としまして、括弧して*formerly known as Pichia pastoris*としまして、また、EUの管理当局の公文では、*Komagataella pastoris*のみの表記となっていたところでございます。

今回の案としまして、この評価書案としましては、我が国おけるカルタヘナ法の遺伝子組換えの法律の別表でGS115株の表記が日本語で*Komagataella pastoris* GS115とされておりまして、その下に英学名で*Komagataella pastoris* GS115（*Pichia pastoris* GS115）とされているというところで、*Pichia pastoris*の分類、異論や慣用使用もあるのですが、この酵母の分類の経緯等、色々あるところを踏まえまして、カルタヘナ法の別表に基づき

まして括弧書きの併記の案としたところでございます。

これについて、荒川専門委員から初出以降は*Pichia*については略名として、*Pichia*ということの表記については、その前に「（旧名）」というような形でつければどうかということで御提案がありました。事務局でも検討させていただいたのですが、*Pichia pastoris*の再分類で株ごとにいろいろ経緯がございまして、*Komagataella pastoris*や*phaffii*というところで、株毎で差があったというところで分類されていった経緯があって、この酵母をどういうように扱うかもあったり、かなり*Pichia*酵母という名前は広く使用されていることとか、今回、農水省からの評価依頼でも*Pichia pastoris*という形で行われているというところから、先ほど述べましたとおり、分類が固まっているGS115株についても、この告示どおり、括弧書きで、併記でどうか。最初の短縮名については、先生御提案のとおり、1つ目が完全に書いて、以降は*K. pastoris*としたいと考えているというところで、荒川専門委員にもこちらの案について御確認いただき、御了解を得ているところでございます。

ページをめくっていただいて、本製剤の剤形や対象の飼料の添加物量等について記載しているというところでございます。

使用目的及び状況ですが、こちらも基本的に前回のフィターゼを踏まえた記載としているというところでございます。

本飼料添加物の目的なのですが、飼料中のフィチン酸をこの酵素で加水分解して無機リンを遊離させて飼料の有効な活用、リン分の活用ということを目的としているということを記載しているというところでございます。以降、作用機序や国内のフィターゼの飼料や食品添加物としての利用状況等を整理して記載しているところです。

9ページから安全性に係る知見の概要を記載させていただいているところです。

まず体内動態試験ですが、こちらは実施されておりません。これは前回のフィターゼも同様でございます。なお、こちらは（1）参考資料ということで、消化がどうかということでpHの影響の確認試験を記載させていただいているというところでございます。この結果、pH 3.0で活性が最大で、pH 2.5～5.0で60％の活性が維持されたとしているというところでございます。

その下、9ページの31行目から遺伝毒性試験でございます。

10ページに表2として結果をまとめております。*in vitro*で復帰突然変異試験や染色体異常試験が実施され、いずれも陰性、*in vivo*で小核試験も陰性ということでございます。こちらの結果をまとめまして10ページの4行目から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会のまとめということで、*in vitro*復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに*in vivo*の小核試験の結果は陰性であったことから、フィターゼP-132に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したというように記載させていただいております。この判断の書きぶりについて問題ないか、御確認をお願いします。

次、下です。8行目から急性毒性試験で、11ページに急性毒性試験の結果というようになっております。

その下、3行目から亜急性毒性試験でございます。こちらは90日間の試験が実施されております。結果については、今回、この試験の原本の報告書が読みにくいというところがあって、14ページの下の8行目から20ページにわたって提出されました資料を個々の内容について検証用資料としてまとめております。この中でコントロールと異なるというような所見を14ページの表4としてまとめてございます。ということで、こちらの表4については毒性ではなく違いがあるところについてまとめているだけでございます。

15ページの上から見ていただければと思いますが、まずこちら、全体を説明させていただきます。一般所見として投与過誤によると思われる死亡例が7匹確認されているところでございます。

次、体重ですが、雄で高いという傾向があって、ただ、被験物質との関連は明らかにできなかったと試験者は考察しています。

摂餌量は有意差なしというところで、眼科検査も特別な変化なし。血液学的検査は雄でHt、ヘマトクリット値等で変化が見られますが、これらは赤血球数の変化と関連しているだろうということでしたが、赤血球数自体には有意差はなかったというところでございました。また、白血球数の変化は正常の範囲内、分画変動も正常の範囲内だったというように記載されています。

こちらについて本文に戻っていただいて11ページ、17行目から、この体重の話とか摂餌量の話というところが書いてあるのですが、右側のページの枠囲みのところで、山中専門委員からEFSAの評価書での記載と内容が異なるのではというコメントをこちらについていただいていましたが、メーカーに確認しましてEFSAへの提出資料を入手しましたら、我々への提出資料と同じでございましたので、こちらはEFSAの表記の誤記と考えられたところでございました。

また、文献の内容が結果を適切に反映していないのではということもありまして、最初に先生方にお送りさせていただいたものから修文をさせていただきました。特に毒性影響に関連しないということでしたら、後でも申しますが、全体的にもっとここでの記載、簡略化してもいいのかなというように思っております。

次、16ページ、また表に戻っていただいて、骨髄の分画のところなのですが、いずれも正常範囲内で、次、めくっていただいて、尿検査、いずれも特に何かしら用量依存的な変化というようなものはないのかというところでございます。

次に死亡例、7匹の病態所見も、対照群でも肺出血等が見られていたり、ほかの用量でも色々得られていますが、特に投与に関連した法則性といったものはないのかといったところで、病理学的検査の結果も同様でございます。

18ページに行っていただいて、投与に関して臓器重量等というところなのですが、肝臓重量の変化などか見られますが、有意な変化であるが、用量依存的なものではないといったところで、血液学的、臨床生化学的、病理検査結果と関連する変化は見られなかったとされているところです。

このように、19ページ、20ページでも色々記載しているというところなのですが、こちらをまとめたものが、14ページの表4というところでございます。先ほど申しましたとおり、毒性ととれるようなものは事務局としてはないのかなというような気がしておりますが、違いについて記載しているというところです。

これを踏まえまして、13ページの下、39行目、以上の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験のNOAELは投与最高用量である1,000 mg/kg体重/日と判断したとしているところでございます。

今回、事前に資料をお送りさせて御検討いただいているところですが、結論部分の記載について御確認いただきまして、結論として問題がなく、特に毒性所見と判断しないということであれば表4を削除の上、内容をもっとコンパクトにまとめ直したいと考えておるというところについて14ページの枠囲みで書いてございます。一方で、参照資料も含めてさらにもっと検討が必要だということでしたら、次回調査会に向けて御検討をお願いしたいと考えております。

次、飛んでいただいて21ページ、耐容性試験、飼養試験の結果でございます。事前に送付させていただいておりますとおり、各試験の概要について整理した資料を別途作成しておりまして、事前にお送りさせていただいておるところでございます。評価書では各資料を参照した上で毒性影響が見られたかどうかについて概要を記載しているということで、いずれも毒性影響は見られなかったという形でまとめています。

次に29行目、製剤に含まれる成分についてですが、液状製剤についてはショ糖及び安息香酸ナトリウムを含有しており、それぞれショ糖は食品に通常に含まれる物質であること、安息香酸ナトリウムについては食品添加物として指定され、JECFAで、脚注にありますとおり、グループADIが設定されていますというようなことを記載しているというところです。

固形製剤ではこのような成分を含有しておりまして、こういうものは既に使用が認められているものというところでまとめまして、以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤に含まれている物質は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたとしているところでございます。

次に、その他の試験としまして、皮膚刺激性試験等を記載していますが、特に問題はないとしているところでございます。

24ページに行っていただいて、国際機関等における評価ですが、EFSAによる評価結果をここでまとめております。結論として消費者へのリスクはないとされているというところで、次に、米国、カナダ、豪州の状況を参考資料として記載しております。それぞれ使用が認められているというところです。

26ページ、食品健康影響評価でございますが、今の知見等をまとめまして、通常記載している内容を整理して書いてございまして、最後に遺伝子組み換え専門調査会での評価が

必要である旨、記載しているところでございます。

以上が1つ目のフィターゼの説明になります。

○今井座長　ありがとうございました。

今回からの審議の進め方として、こちら、*Komagataella pastoris*が生産するフィターゼについては、継続審議ということになっていますので、本日は全体を通して先生方から忌憚のない御意見をいただいて次回につなげるということですので、その点、御理解いただければと思います。

そうしましたら、5ページにお戻りください。こちらについては、原体の名称など、一昨年に審議いただきましたフィターゼに関しては、原体の名称については6-フィターゼという記載でしたけれども、今回から、評価書案にありますような記載に統一していくということであります。その背景については事務局から詳しく説明がありましたけれども、食品添加物を初めとしたほかの専門調査会でも今回のような記載に統一していく方向ですので、先生方から特段の御異論がなければ事務局案で進めてまいりたいと思います。

また、荒川先生から事前にコメントをいただいておりますけれども、それに対して事務局からのコメントに対して、荒川先生からも全体的に御了解いただいているということで理解しております。荒川先生、特に追加の御発言はよろしいでしょうか。

○荒川専門委員　特にありません。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、この原体の名称等についてはお認めいただいたということで、先に進んでまいります。ありがとうございます。

そうしましたら、6ページ、4行目、原体の製造方法の概要などに続きまして、7ページ目には製剤に関する記載がございます。16行目から、使用目的及び使用状況、こちらに関しましても特にコメントがなければ先に進んでまいります。よろしいでしょうか。

8ページ目にも進んでまいりますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、9ページ目をお開きください。安全性に係る知見の概要ということで6行目に体内動態試験と項目がございますけれども、こちらは実施されていないということであります。また、続きまして、参考資料ではあるが、胃酸に対するフィターゼP-132の影響に関する*in vitro*の試験が実施されていて、そもそも活性を維持したまま腸管に達するということが重要であるということもありまして、pH3.0での活性が最大であって、少なくともpH2.5～5.0では60%以上の活性が維持されているということが記載されています。

その下、26行目のところに表1として、豚及び鶏の消化管内pHが参考として記載されていますけれども、このような状況を見ますと、家畜の経口投与によって完全に失活することはないという状況が考えられます。特にコメントがなければ進めてまいります。

次、9ページの31行目から遺伝毒性試験の結果、10ページ、表2に取りまとめられています。こちらは*in vivo*の小核試験も実施されておりまして、各試験項目、陰性という結果でありますけれども、遺伝毒性の専門の先生方からのコメントはありますか。

山田先生、お願いいたします。
○山田専門委員　細かいことなのですけれども、10ページの染色体異常試験のところで、結果のカラムに陰性、陽性以外のことが書かれているのですが、確かここは陰性、陽性だけ書いて、それ以外のことは脚注にするというようなことだったと思いますので、よろしくお願いします。
○今井座長　ありがとうございます。
事務局での対応をよろしくお願いいたします。
そのほか、よろしければ10ページ、8行目から始まる急性毒性試験ですけれども、11ページ、表3にその結果がまとめられています。
特に問題がなければ11ページ、3行目から亜急性毒性試験です。こちら、ラットでの90日間亜急性毒性試験の結果ですが、事務局でとても頑張っていただいて、20ページのところまで全ての所見をまとめられた表と、その手前にその中で対照群には認められていないようなもの、用量反応性を特に考慮しないで抽出されたものが14ページの表4にまとめられたりしていますけれども、全体としては体重への影響は一部認められて、また摂餌量に関しては少しばらつきがあるが、原本を見ますと摂餌量が体重に直接影響を及ぼしたかどうか明らかではないというような記載もあります。
いずれにしましても、体重、摂餌量以外は被験物質の投与に起因するような変化がないということですので、私としては、これは継続審議ですので次回までに毒性の専門の先生方を中心に各項目、今、申し上げたように体重、摂餌量以外の変化については特に影響としなくてよいということが確認されましたら、この専門調査会におきましては被験物質の影響ではないことを特段記載することをしない方向で評価書案を取りまとめておりますので、事務局から御提案もございましたが、大幅に圧縮する方向で事務局のほうでも次回、案を御提示いただくような形にしていただければと思います。
このラットの亜急性毒性試験に関して、今のような方向性並びにそれ以外のところで先生方からコメントがありましたらお聞かせいただければと思います。よろしいでしょうか。
山中先生、具体的なコメントをいただいておりましたけれども、今みたいな方向性でよろしいでしょうか。
○山中専門委員　それでいいと思います。
○今井座長　ありがとうございました。
そうしましたら、21ページ目にお進みください。1行目に慢性毒性試験/発がん性試験、4行目に生殖発生毒性試験の項目が示されていますけれども、いずれも実施されていないということで、7行目から項目として、対象動物における飼養試験に関する結果が示されています。飼養試験に関しての記載を事務局のほうで御提案いただきましたのは、実験動物を使った毒性試験の結果が十分ではないということで、こちらを記載いただいたと理解していますけれども、そのような位置づけでよろしいでしょうか。
○永田評価専門官　こちらは実験動物の結果が足りないからということで記載しているの

ではなくて、健全な動物がと畜場に行って、それが食品になるというところも、確認する必要がありますので、動物に対して何かしら影響があるかないかというようなところも踏まえて飼養試験とか耐容試験で毒性影響について確認しているという項目でございます。
○今井座長　ありがとうございました。
そのような背景を踏まえての記載なのですけれども、山中先生に御相談してよろしいでしょうか。この飼養試験あるいは耐容試験の結果のまとめで、少し感じますのは、一部、投与量は記載されていますけれども、投与期間が書いていないというのはどのように読み込んでいいのかというところがあるものですから、一般的に飼養試験、耐容試験、投与期間などは記載できる範囲でしても構わないですね。
○山中専門委員　そうですね。ここに文献がありますので、そちらを見ていただいて、耐容試験、もしかすると出荷までの期間というようなことでずっとということもあるかもしれませんけれども、それは見ればわかることなので確認しておいたほうが良いかもしれません。
○今井座長　ありがとうございます。
そうしましたら、また次回までの事務局での作業になりますけれども、投与期間と出荷までの休薬期間など、もし追加可能な項目がありましたら追記していただく方向でよろしくお願いいたします。
ほかはよろしいでしょうか。
荒川先生、お願いいたします。
○荒川専門委員　21ページの飼養試験のところの上から4行目に「BP-17」と書いてあるのですが、これは「P-132」の間違いですね。多分後ろのものの文章をコピペしたときに直すのを忘れたのではないかと思うのです。
あと、これは細かい点ですけれども、その前にフィターゼP-132という表記とフィターゼP-132製剤という言葉が随所に使われているのですが、製剤はほかのものをまぜた、実際に製剤だと思うのです。フィターゼP-132というのは物質としての名称だとした場合に、例えば11ページのところに亜急性毒性試験の２行目「フィターゼP-132（濃縮液）」と書いてあるのですが、これはP-132製剤、ここに製剤というのを入れるのか、このP-132というフィターゼの酵素のそのものの濃縮液なのか、そこら辺がわかりにくいので、製剤なのか、物質としての影響を見ているのかを全体に通じて少しチェックをして整理していただいたほうが読みやすいかなという気はするのです。
○今井座長　ありがとうございます。
７ページにお戻りいただきますと、1行目の製剤というところに液状製剤と固形製剤という記載があって、それぞれ添加剤なども記載されているところですけれども、事務局で毒性試験を初めとした各試験の使用された被験物質、製剤と荒川先生からお話があった原体とが区別できるようであれば区別していただいて、区別できないようであれば用語の統一を図っていただくという形での修文をお願いできればと思います。よろしくお願いいた

します。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。そうしましたら、21ページです。29行目から製剤に含まれる物質に関する安全性ということで、それぞれ詳細な記載がなされていまして、22ページ、15行目からその他の試験ということで、ウサギの皮膚刺激性試験、ウサギの眼刺激性試験、モルモットの皮膚感作性試験と続いております。こちらももしよろしければ先に進んでいきますけれども、よろしいでしょうか。

そうしましたら、24ページ、国際機関等における評価ということでよろしいですか。

お願いいたします。

○荒川専門委員　この24ページの上から6行目「（appA）」、これは遺伝子なのでイタリックにしておられたほうがいいかなと思うのです。

○今井座長　ありがとうございます。

斜字体への変更をお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、25ページ、オーストラリアにおける状況も参考資料としてございますけれども、26ページ、食品健康影響評価です。

そうしましたら、何度も申し上げておりますけれども、この件に関しましては継続審議となりますので、一部、亜急性毒性試験の圧縮などに関しての作業を事務局で進めていただきますが、並行して先生方のほうでも次の審議までに御確認いただくところは御確認いただくということで、本日はこれまでとさせていただければと思います。どうもありがとうございました。よろしくお願いいたします。

そうしましたら、次に、*Trichoderma reesei* Morph ΔE8 BP17 4c株が生産するフィターゼを原体とする飼料添加物に係る食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　では、資料4を御準備ください。

3ページ、4ページというところで、経緯、物質、概要等、使用目的等については先ほどのフィターゼと同旨ですので省略させていただきます。

8ページをご覧ください。ここから安全性に係る知見の概要となります。

まず体内動態試験を記載させていただいているところで、消化試験について御確認をお願いしたいと思います。本フィターゼについてなのですが、2種類のpHの異なるペプシン液を用いた人工胃液消化試験が実施されているところです。その結果なのですが、pH1.2では分解されて消化されているというところなのですが、pH3.5では安定していたという結果でございます。これについて、フィターゼの性状やそもそもの飼料添加物としての目的を考えますと、胃で簡単に失活すると消化にかかわる酵素の飼料添加物としての有効性もあるのかというところだと思われます。

これについてなのですが、ほかの酵素の飼料添加物でも同様かと思いますが、このフィターゼBP-17については、ここの取り扱いについて検討が必要かと事務局で考えていると

ころでございます。それを説明させていただきます。下の枠囲みをごらんください。

こちらは以前､同じようなタンパク質の酵素の製剤で評価を確認したところなのですが、JPBL株プロテアーゼの評価について見ましたところ、遺伝毒性についての評価において後述のとおり、*in vivo*の試験結果がなくて、残留試験、体内動態試験の結果もないというところで、消化試験の結果を引用した上で問題ないと判断したという経緯がございます。この際、消化試験のpHの確認をされていないというところでございます。この状況を御認識いただいた上で説明の都合上、9ページに行って、遺伝毒性試験を先に御説明させていただければと思います。

9ページ、真ん中から遺伝毒性の結果になっておりますが、ここでまとめていますとおり、本フィターゼ、*in vivo*での試験が実施されていなくて*in vitro*の試験が2種類実施されて、いずれも陰性の結果が得られてございます。この結果をどう踏まえて評価するかについてというところでございます。

10ページの枠囲みをご覧ください。過去の酵素製剤の評価書での評価について、ここでは整理してみました。過去のタンパク質製剤の例を確認いたしますと、フィターゼについては赤字でありますが、*in vivo*、小核試験も実施されておりまして、ここで書かれているとおり､いつものような書き方で遺伝毒性試験については*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験並びに*in vivo*のマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果、いずれも陰性であった。以上から、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたとしておりますが、今回と同様に、先ほども述べましたが、*in vivo*の小核試験がなくて*in vitro*の2種類の試験の場合というところで、プロテアーゼですが、ここでは、並びに消化試験の結果から本プロテアーゼは消化管では消化されると考えられることから、本アルカリ性プロテアーゼは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたというように消化試験の結果をあわせて食品に残留する可能性を踏まえてというところなのだと考えますが、生体に対する遺伝毒性を判定した経緯がございます。

この試験で用いた人工的な胃の状態におけるpHなのですが､このプロテアーゼは先ほど申しましたとおり、確認していないというところですが、人工腸液では分解しないことが確認されてございます。今回のフィターゼBP-17ですが、pH1.2の人工胃液では分解しますが、pH3.5では分解しないというように試験結果の報告が来ております。

タンパク質と言いましても一律に家畜の消化過程で消化されるというところは言えないと思うのですが、タンパク質性の飼料添加物について注射剤のようにそのものが直接体内に分布するわけでもなくて、また、食品の添加物のように直接ヒトがとるというわけでもないので、仮に残留するとしても対象動物、家畜の消化・吸収を経て体内に分布し、この場合、タンパク質がそのままの形態で残留するというのは考えにくいのかなと思われるところでございます。

以上を踏まえまして、本酵素について残留を意図した消化試験が実施されていないとい

うところなのですが、飼料添加物として用いられることを考慮すると、畜産物を介してヒトが通常摂取することによる遺伝毒性については、事務局としては無視できる程度なのかなというところで案を作成してございます。

この結論の案ですが、前の10ページの5行目から記載させていただいているところでございます。食品安全委員会では、フィターゼBP-17がタンパク質であり、かつ飼料添加物として使用されることを考慮し、畜産物を介したばく露ではヒトにおいて特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えたという形でまとめているところでございます。

フィターゼBP-17の遺伝毒性の本調査会の見解についても、このような案で前提条件を付することで問題ないかというところで確認をお願いしたいと考えております。こちらについては、12ページ、上のところで下位専門委員からこういう前提条件を付すことで問題ないのかなと考えますとコメントをいただいてございます。

なお、参考として過去の動物医薬品・飼料添加物におけるこういうタンパク質性の物質の評価について経口のものをまとめているところでございます。説明は重複するので省略させていただきます。

ここで、先ほど中断しました8ページの消化試験の途中のところで戻っていただきたいのですが、枠囲みの内容の続きなのですが、多くのアレルゲン性の試験ではよくpH1.2の消化試験が実施されているというように承知しております。家畜への残留について検討する場合、ヒトの空腹時のpHでの消化試験のみでは判断できませんよという考えでよいかというところについても御検討いただけたらなと思います。

こちらについて、宮島専門委員からpH1.2、3.5の人工胃液による消化試験だけでは家畜への残留について判断は不十分で、参考資料という形でとどめておくのがよいと思いますとコメントをいただいているところです。

次、その下ですが、今回のフィターゼの評価とは切り分けたいと考えているところなのですが、今後の課題としまして、こういうタンパク質性の酵素の飼料添加物の消化試験等の扱いについて検討が必要なのかと考えられてきたというところでございます。

ここに書いていないのですけれども、御承知のとおり、昨今、ヒトの医薬品の内服の酵素製剤で消化・吸収後に作用することが期待をされる医薬品、例えば風邪薬とか副鼻腔炎の消炎酵素剤というものについて販売が終了しているところでございます。これについて、酵素として体内に吸収されてその効果を測定することが困難だというようになっているためだと承知しているところです。

一方で、家畜用の飼料添加物で考えた場合、家畜の消化管への作用とか少量が吸収される可能性が全くゼロ、もちろんゼロリスクということはないと思いますが、それ自体が家畜へのアレルゲンであったり何かしら作用がある反応性というのがないとは言えないとは思いますが、先ほど申しましたとおりタンパク質のまま吸収されるのか、されたとして、一旦家畜の体内に吸収されて残留し、それが畜産物を介してヒトが摂取した場合、どう考えるのかというところかと思われます。

例えば製剤においては限外ろ過がされているなどで、微生物や培地由来の小さい分子量の不純物が除去されているとか、組換え体の評価が終わっているようなものという場合についてどうするのかについて、投与試験とか耐容性試験、先ほど申しましたが、そういうような試験がされている中でこういう消化試験とか残留試験の必要性というのがどうかというところの検討が必要なのかなとも思っているところです。

以上が今後の検討課題というところでございます。

次に12ページ、亜急性毒性試験に移らせていただきます。こちらなのですが、先ほどと違ってシンプルにまとめておるところでございます。資料に基づく所見を記載していますが、何かしら毒性を示すような所見は見られなかったというように記載させていただいています。

このことから、13ページの7行目から調査会での所見という形で書かせていただいておりまして、NOAELを最高用量の144.0 mg総タンパク質/kg体重/日というような形で判断したと書かせていただいているところでございます。

慢性毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験はいずれも実施されていないというところで、次、耐容試験、飼養試験については先ほどと同様、資料をまとめたものを御確認いただきまして、概要を記載することとしたいと考えています。先ほど御議論があったとおり、投与期間については整理の上、整備させていただきたいと思います。

製剤に含まれる成分です。14ページのところですが、固形製剤ではポリビニールアルコールが含まれていますというところですが、こちらはASP595-1株が産生する6-フィターゼの第2版で評価済みでございまして、その他、特に検討するような事項というのは事務局としてはないかと考えているというところでございます。

次、17ページです。海外のところでEFSAについても特に議論を要する点はないかと考えておりまして、19ページから食品健康影響評価というようにまとめさせていただいていて、先ほどと同様の記載というような形で、同様に最後に遺伝子組み換え専門調査会での評価が必要であるという旨でまとめているというところでございます。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

先ほどと同じ6-フィターゼではありますけれども、議論のポイントが幾つか違っているところがありますので、先生方から忌憚のない御意見をいただければと思います。

まず5ページ目にお戻りください。原体の名称などは先ほどと同じ様式で提案されているところです。

引き続き製造方法の概要等に進んでまいりまして、6ページ目には使用目的及び使用状況ということです。

さらに進んでいただきまして、1つのポイントになるのが8ページ目の体内動態試験が実施されていないということで、参考資料ではあるが、胃酸に対するフィターゼBP-17の影響に関する*in vitro*試験が実施されていて、その結果としては、pH 1.2では40分間処理後、

フィターゼは消化されたが、pH 3.5では360分間処理後においてもフィターゼタンパク質は安定していたということであります。

こちら、宮島先生からpH 1.2またはpH 3.5の人工胃液による消化試験だけでは家畜への残留についての判断には不十分で参考資料にとどめておくのがよいと思いますということで、こちらもほかの評価書との横並びということもあり、消化試験に関しては参考資料ということで特に異論がなければ取り扱っていくということでよいかと考えております。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そして、事務局から今後の検討課題ということで、今回の剤とは切り離してということで御説明がありましたけれども、ボックスの一番下から3行目のところになります。タンパク質製剤の飼料添加物のヒトへの健康影響について検討する場合、タンパク質のまま家畜の消化管から吸収され、畜産物に残留する可能性は低いと考えられるということでありますけれども、これに関しましても一般的な内容になりますが、概ねそのように考えて良いであろうという前提で、さらに次の文章に進みますと、消化試験・残留試験を必須とするのかどうか検討の余地はあると考えているということであります。

こちら、ざっくりとしたお問いかけで恐縮なのですが、この点に関して少し自由な形で先生方のお考え、印象も含めてお聞かせいただけるとありがたいと思うのです。特にタンパク質製剤の場合に消化試験、残留試験が必須という考え方でいくかどうかです。

意見がもし出にくいようであれば、事務局のほうでも遺伝毒性試験の結果を先に紹介していただきましたので、11ページのボックスの中の一覧表をご覧いただければと思います。今回の剤の作用でありますフィターゼに関して、BP-17も含めまして3種類、上に列記されていまして、そのほか、JPBL株プロテアーゼ、その下に賦形剤として濃縮大豆タンパク、最後に牛用経口ヒトIFNαということですけれども、これまではいろいろADME・残留・消化試験等遺伝毒性の結果をあわせて、特に遺伝毒性の場合は*in vivo*の試験結果が陰性であるということをあわせて評価されてきたところでありますが、それを踏まえて話を振って恐縮なのですが、この一連の議論の中で12ページ、ボックスの上のところ、下位先生からコメントをいただいていて、2行にわたって事務局で文章を記載していただいておりますが、下位先生からこのコメントをいただきました背景ですとかお考えをお聞かせいただけるとありがたいと思います。

○下位専門委員　タンパク質ですので、例えば*in vivo*の小核試験を行ったとしても吸収されにくいのではないかと考えられますので、なくてもいいかと考えました。ですので、事務局の提案の文章でコメントつきになっていますけれども、それが付されていれば問題ないかと判断しました。

○今井座長　ありがとうございます。

下位先生だけではなくて、遺伝毒性の御専門の山田先生、髙橋先生も含めまして、タンパク質の遺伝毒性を評価するのに当たって、もちろん*in vitro*、*in vivo*のデータをベースに最終的には評価していくことになるのだと思いますけれども、例えばフィターゼのよう

な酵素と、あるいはタンパク質によっては染色体ですとかDNAそのものに対して何かしら作用するタンパク質あるいは酵素もあるのだと思いますが、そういうタンパク質の作用というのは特に考慮しないで、下位先生からいただいたコメントのように*in vivo*に吸収されて体内に入るかどうかというところをベースに議論すべきことなのか、そのあたり、教えていただければありがたいと思っていますが、いかがでしょうか。

○山田専門委員　実際、分子量がある程度以上大きくなると細胞の中に入らないので、言いにくいのですけれども、ほかの実施されている試験自体もどうなのでしょうか。陽性に出た場合のほうが、むしろどのようなメカニズムで陽性になったのかがわからないというところもありますので、今の状況では、この事務局にまとめていただいたような記載しか書きようがないかというように考えます。

○今井座長　お願いいたします。

○唐木専門参考人　この問題は結構慎重に書かなくてはいけないのは、例えば今、巷に広がっている機能性表示食品などの中には、コラーゲンを飲んだら効くなどというのがたくさんあるのです。ですから、一般的にタンパク質を飲んだら消化されてアミノ酸になってしまうのだからと我々はそう思いますけれども、社会の多くの人がこういう製品が出ているのだから、タンパク質は吸収されて効くはずだと思っている人もたくさんいる。そういう人たちが納得できるような記載を簡単にするのは極めて難しいけれども、何かそれを考えないといけないだろうと思います。

○今井座長　大変貴重なコメントをいただいたと承知しております。そのようなことも踏まえて、何かこの場を整理しつつ、議論をいただければと思うのですけれども、11ページの表に戻っていただいて、今までの評価書の書きぶりからしますと、あくまでも今までの流れでありますが、基本的には消化試験で消化・分解されて、そのままの酵素の活性を持った形では吸収されることはないというevidenceを基にするか、あるいは*in vivo*で遺伝毒性がないということが確認されていることを基にして、特に遺伝毒性試験の試験結果の取りまとめとしては、特段、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという記載でその後の評価が進んでいたというように理解しています。

ただ、一方で、山田先生、下位先生からコメントをいただきましたけれども、そもそも吸収されるかどうかという問題もありますし、酵素という大きなタンパクの状態で細胞の中に入ること自体が考えづらいということになりますと、今までの評価とは少し違う方向で今後考えたほうが良いのではないかという少し強い印象もあるわけですが、ここで唐木先生からのコメントは、今は念頭に置いた上ということにさせていただいて、今の点につきまして、もしも意見がいただけるようでしたらありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

川西先生、お願いします。

○川西委員　参考までに、私は、タンパク質性の医薬品のほうでこのあたりをいろいろ議論したときに参加しておりました。ヒトのバイオ医薬品では、どのように考えられている

かということで、ガイダンスでどう書かれているかをご紹介いたします。これはICH-S6というタンパク質性医薬品の安全性評価ガイダンスの一節ですが、今現在は、医薬品のほうでは、例えば核酸医薬はどうだろうかとか、そういうことの議論をしている真っ最中なのですけれども、タンパク質性の医薬品の場合は、「従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオ医薬品に対しては適切なものではなく、必要とされない」と書いてあります。だけれども、「また、大量のペプチドまたはタンパク質を投与した場合、解釈不可能な結果が起こる可能性もある。もとより、このような成分がDNAや他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい。遺伝毒性について懸念のあるバイオ医薬品（例えば複合タンパク製剤内に有機性の結合分子が存在するような場合）では、新しく開発された方法なども含めて実施可能かつ適切な試験系で試験を行わなければならない。製造過程での混入物の遺伝毒性を評価するためには、標準的な遺伝毒性試験の実施は適当ではないと考えられる。しかし、このような目的のためにこの試験を実施する場合には、その妥当性を明らかにすべきである。」となっています。

ヒトのバイオ医薬品の場合、血中に投与する場合が多いので、初期の製剤は、念のため遺伝毒性試験がされていました。しかしこの頃は妥当性がきちんと説明できるときはやらないという製剤が相当数あります。それでも、懸念があるときは念のためやるという場合もしばしばあります。ただ、この飼料の場合は基本的には経口なので、それも考えた上で、唐木先生がおっしゃるような意味も考慮しながら最終的に決めていけばと思います。以上はあくまで参考です。

○今井座長　大変参考になる御意見、ありがとうございました。

今、川西先生からいただきました詳しいお話の中で重要なポイントと思いましたのは、1つは製造過程において何らかの遺伝毒性物質が混入する可能性があるということは我々も考慮しなければいけないのではないかということです。

あと、もちろん、複合製剤の場合、低分子がくっついているようなタンパク質の場合は、それは間違いなく我々の中でも議論になると思うのですけれども、そういうことを踏まえまして、議論のベースを10ページの5行目から始まります今回の遺伝毒性試験の取りまとめとして事務局で作成していただいている文章に視点を向けたいと思いますが、今回は*in vivo*の遺伝毒性試験は実施されていないが、少なくとも*in vitro*の復帰突然変異試験とヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では陰性であるということで、製造工程で何かしらの不純物が混入する可能性もほとんど考えられないと思いますが、そういうことが万が一あったとしても、2つの*in vitro*の試験で陰性であることは確認されているということは事実だと考えています。

また、従来は先ほどの一覧表、これまでタンパク製剤を評価してきた一覧表で消化試験の結果に関して結構前面に出すような取りまとめをしてきておりますけれども、一般的な我々の認識として、ここが1つポイントになろうかと思いますが、大きなタンパク質がそのままの形で消化管を通過して吸収されることはないであろうということは、少なくとも

この専門調査会の中の先生方においては共通した認識であろうと思っています。

そこで、今、ポイントと申し上げましたのは、唐木先生から御指摘いただきました一般の方々のタンパク質に関する認識と我々の認識、多少ずれがあるということで、使う言葉としては気をつける必要があるのですけれども、そこのところ、10ページの4行目からの文章、事務局案としては非常にある意味そのあたりもクリアした案を提示していただいているというように見受けておりまして、フィターゼBP-17がタンパク質であり、かつ飼料添加物として使用されることを考慮し、畜産物を介したばく露では、ヒトにおいて特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えたということで、この事務局の心としては、飼料添加物であって、食品添加物ではないというようなこともこの文章の中に含蓄していただいているのですが、かといって、タンパク質だから吸収されないということもあえて表には出していない文章ですので、ここは1つ唐木先生からいただいたコメントに対しても、もちろん、もう少し修文したほうがいいという御意見はあろうかと思いますが、まずは遺伝毒性の書きぶりとしては、この案をベースにいかがかと思うのですが、修文案も含めて先生方から御意見をいただけるとありがたいと思います。

既に下位先生、山田先生から御意見はいただいておりますけれども、髙橋先生、いかがでしょうか。

○髙橋専門委員　済みません、まだ頭の中が整理できていませんので、もう少しお待ちください。

○今井座長　ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

この剤も継続審議ですね。

○大倉課長補佐　はい、本日は継続審議ということにさせていただいていますので、何か後で思いついたこととかありましたら、随時、事務局に御連絡いただいても構いませんので、何かございましたら御意見を頂戴できればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、消化試験のところも含めて遺伝毒性ともに今回は議論をこれまでとさせていただいて、引き続き先生方のほうで御検討をよろしくお願いいたします。

そうしましたら、12ページ目、急性毒性試験の結果です。また、7行目から亜急性毒性試験の結果が示されています。今回、亜急性毒性試験に関しましては非常にシンプルにおまとめいただいておりますけれども、もしも文章の中で細かい修正などがありましたら、事務局にお知らせください。

慢性毒性/発がん性試験、生殖発生毒性試験は実施されていません。

13ページ目、18行目、対象動物に対する安全性で、耐容試験と飼養試験の結果が記載されていますけれども、こちらに関しましても先ほどの評価書案と同じく期間などについて事務局からもコメントいただいておりましたが、追記できるところは追記していただくと

いう形でお願いいたします。
○吉田専門委員　済みません､確認なのですが､亜急性毒性試験の斜めの文字の表の中で、一番高い用量でリンが増加していますね。これはフィターゼの作用ということですか。フィターゼはリンの吸収を促進するのですね。
○今井座長　こちらは私のほうで本文を確認できていないのですけれども、事務局のほうでも本文にそのような記載があるかどうか御確認をいただいて、薬効に関連して血清のリンが増加しているかどうかというコメントに次回、付記していただけるような形でお願いできればと思います。
　そうしますと、吉田先生からの今の御質問も含めてコメントだったと理解していますけれども、もしも薬効に関連するようなことだと理解できるようであれば、特に毒性として取り上げる必要はないという理解でよろしいでしょうか。ありがとうございます。
　ありがとうございます。そうしましたら、14ページ目の12行目、製剤に含まれる物質に関する安全性ということで事務局から御説明がありました。
　15ページに続きます。26行目、その他の試験として3項目の記載があり、さらに17ページには国際機関等における評価、最後、19ページには食品健康影響評価についての記載がございますけれども、もちろん、この中にも６行目から10行目にかけて遺伝毒性に関する記載が前項のまま記載されていますが、ここに記載する内容と先ほどの文章がほぼ一致するということを踏まえて引き続き先生方に御検討いただくということになります。
　以上ですけれども、全体を通して先生方からほかにコメント、御付議などございましたらよろしくお願いいたします。
○吉田専門委員　済みません、タンパク製剤の考え方なのですけれども、今回のフィターゼだとリンの吸収が恐らく高進されるので、血中でリンが上がってカルシウムとリンで何か二次的な影響が出るようなことがあり得るのですが、ほかのタンパク製剤でも薬そのものの影響ではなくて何かしら疎水性のもの、低分子のものが吸収されたりして、その影響で毒性が出たり遺伝毒性が出たりする可能性はあり得る。先ほど例えば小核試験でポジに出たときに解釈ができないとおっしゃっていたのですけれども、出たときの解釈はそういうことですか。
○今井座長　恐らくそういうことになるかと思います。一つ一つ具体的な案件でどのような所見が出てくるかということはなかなか全て読み切れるものではないと思いますけれども、少なくとも今回の剤あるいは先ほどのフィターゼも含めまして、申請者、メーカーとしては、とりあえず現状としては*in vitro*の遺伝毒性試験と90日間程度のラットの試験はしてきているようですので、ある程度、今、吉田先生が御指摘いただいたようなアウトラインとしては我々としては評価ができるし、それを踏まえた上でタンパク製剤という特性を踏まえてどのように考察していくかというのは、もう本当にアウトラインの取りまとめで恐縮ですが、そういう流れになるのかなと現時点では思っております。
　そのほかよろしいでしょうか。

お願いいたします。
○中山専門委員　今のではなくて先ほどの*Komagataella*のほうのフィターゼの話でよろしいですか。
○今井座長　どうぞ。
○中山専門委員　亜急性毒性試験で事務局が病理所見等々非常に詳細な表にしていただいているのですけれども、例えば19ページ、病理組織学的検査なのですが、これは対照群と処置群で同じような所見があるということで、有意な変化ではないというのはわかるのですが、例えば対照群を見てみますと、肺だと限局性出血、気管支肺炎、血液誤嚥、回復期で食道糜爛、どこかに脊髄出血などというのもありますし、検査、試験の手技自体のクオリティーといいますか、信頼性というのはどの程度、この試験に対して持つのか。手技は恐らく90日間強制経口投与ですから、胃ゾンデか何かでやっていると思うのですけれども、それがやはりよくないのでいろいろな出血を起こしたり食道の糜爛があったり、例えば動物を固定するときの問題で何か脊髄出血になると思うのですが、本来なら脊髄出血を起こさないと思うのです。
これも各群がはっきり書いていないですけれども、大体5～10。そのうち、これは脊髄の出血とか子宮水腫などは3ですね。かなり試験の手技のクオリティー。こういう試験をやっていて、これを信頼していいのかという。図らずも事務局が非常に詳しい所見を出してくれたので、これがなければ多分わからないと思うのですけれども、そういうところも少し考慮したほうがいいのかな。今回、有意な差はないので問題はないと思いますけれども、そういう検査手技のクオリティーも少し考えたほうがいいのかなと思いました。
○今井座長　お願いいたします。
○永田評価専門官　そういうところもあって、あえて詳しく書いているというところでございます。なので、もう一つの評価書案等、ほかのものはより簡潔に書かせていただいて、今回、特に書いたところはそこの点もあります。
○今井座長　お願いいたします。
○吉田（緑）委員　先生、報告書を拝見しました。ただ、これはガイドライン、GLP試験ですので、これはQAUも見ているしということなので、もし信頼できないということになるとやり直してもう一回申請してもらわないとできないということになります。
ただ、拝見したら通常のこなれた、よく毒性試験を多くこなしているようなラボとは少し書き順は違うのですけれども、最初にindividual dataがあって、次にsummaryが出てくるのですが、そのsummaryだけをピックアップすれば先生方、今、中山先生から御指摘があったところはある程度フォローできますし、実際の具体的な数字が出ていますので、事務局、どうでしょう。summaryだけを打ち出してコピーをするなりすれば多分10枚程度にまとまるので、かなり普通とは違いますけれども、病理の表などはたった２枚ぐらいの表です。
ちなみに、この子宮水腫というのはラットですので発情前期の子宮の場合はこういうこ

とがございますので、これは多分対照群に入れてもいいのですし、強制経口なのでpathologistが非常に丁寧に丁寧にご覧になったのかもしれない。ただ、結構な動物数が死んでいるので、GLP施設としてはいろいろなグレードがあるでしょうけれども、余りこなれていなかった感は否めないというように思いますが、いかがでしょうか。

○大倉課長補佐　事前に先生方にお送りしたメールの中で一応記載をしておりまして、この斜めの部分は先ほども永田のほうから御説明したように、試験で対照群にも死亡例があるとか、先生方に一応こういうこともあったという趣旨で書かせていただいていて、評価書からは削除するというつもりで斜めの部分は記載をさせていただいております。

その上で、さらに11ページから始まる亜急性毒性試験、今、2ページにわたるところなのですけれども、こちらにつきましても14ページの2行目のボックスにありますとおり、特段、御確認いただいた範囲で毒性と判断されないものがほとんどでございますので、もう一個の*Trichoderma reesei*の評価書案と同じぐらいのボリュームで圧縮をしたいということをボックスで記載させていただいておりますので、次回以降までにはここは多分4分の1ぐらいになると御理解いただければと思います。

○今井座長　御指摘並びに御回答等、ありがとうございました。

ここであえて私、追加で何も申し上げませんけれども、次回、事務局からも会議の前に事前にお送りいただけますね。

○大倉課長補佐　はい。

○今井座長　それをご覧いただいた上で何かしら付記したほうがよいと思われるものがあれば付記していただくなどの対応をお願いできればと思います。

そうしましたら、2つのフィターゼが行ったり来たりもしておりますけれども、全体としての取りまとめとしては、両件ともある程度方向性も見えてまいりましたので、次回、引き続きの審議をお願いするということになります。

○大倉課長補佐　事務局で補足をさせていただきます。

本日、御意見をいただいた箇所が色々ございますので、次回の調査会の前、かなり早い段階で先生方にまた今回のフィターゼに関してはたたき台に近い形でお示しさせていただいておりますので、改めてきれいにしたものを先生方に御確認いただこうと考えております。

○今井座長　ありがとうございました。それでは、事務局のほうで作業をよろしくお願いいたします。

それでは、議事の「（4）その他」に入らせていただきます。

お願いいたします。

○唐木専門参考人　今、中山先生のコメントは大変大事なところで、中山先生は、この試験はだめだと判断されるのか、あるいはこれでも結果は何とか読みとれるのか、そこのところは大事なところだと思うのです。ですから、そこのコメントはぜひいただいておかなくてはいけないだろうと思うのです。

○今井座長　今の点、中山先生としてはいかがでしょうか。
○中山専門委員　確認します。
○今井座長　お願いいたします。
　そうしましたら、その他、事務局のほうからよろしくお願いいたします。
○大倉課長補佐　本日も長時間、どうもありがとうございました。
　その他の議事は特にございません。次回の「肥料・飼料等専門調査会」の開催は9月14日金曜日、午前を予定しております。改めて議事等につきましては御連絡をさしあげますので、よろしくお願いいたします。
　評価書案につきましても事前にお送りさせていただきますので、あらかじめコメントや必要な資料についてご連絡をいただけましたら、事務局でも事前にお送りするなどの対応もできますので、御協力をいただければと思います。よろしくお願いいたします。
　以上です。
○今井座長　ありがとうございました。
　そうしましたら、本日の議事はこれで全て終了ということで、長時間にわたり先生方におかれましては大変お疲れさまでございました。
　以上をもちまして閉会とさせていただきます。改めまして、どうもありがとうございます。

(了)