

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 59 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 9 月 11 日（火） 15：00～16：18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品・飼料添加物「ピコザマイシン」の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品「ジョサマイシン」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)

秋葉専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、
桑形専門委員、津田座長代理、戸塚専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、
山中専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関口課長補佐、
本河評価専門官、平岡係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 24 年 9 月 10 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書ピコザマイシン

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書ジョサマイシン

参考資料 1

参考資料 2

参考資料 3 等

6. 議事内容

○津田座長代理 本日は唐木座長がご都合によりご欠席ということですので、規程により座長代理の私が議事進行を務めさせていただきます。不慣れなものでご迷惑おかけすると思いますが、よろしくお願ひします。

では、ただ今から第 59 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、先ほど申し上げました唐木専門委員のほか、青木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、館田専門委員、5 名がご欠席でございまして、11 名の専門委員がご出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 59 回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配付されておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 議事の説明の前に、事務局に人事異動がございましたので、ご紹介させていただきます。

本日付で事務局長の異動がございまして、栗本事務局長に代わり、農林水産省から姫田大臣官房審議官が新たに事務局長に就任しております。

本日は所用のため欠席しておりますが、次回、改めましてご紹介とご挨拶させていただきますので、よろしくお願いいたします。

それでは、議事、資料について確認させていただきたいと思っております。

本日の議事につきましては、動物用医薬品・飼料添加物ビコザマイシンと動物用医薬品のジョサマイシン、こちらの食品健康影響評価及びその他でございます。

資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表をお配りしております。それから、資料 1 から 3 がございます。その他として、参考資料をお配りしております。

資料 1 につきましては意見聴取要請、資料 2 につきましてはビコザマイシンの評価書案でございます。資料 3 につきましては、ジョサマイシンの評価書案となっております。

また、参考資料でございますが、厚手のプラスチックのファイルで綴じておりますものがビコザマイシンの参考資料でございます。それから、厚手の参考資料 2 と書かれているものがジョサマイシンの参照の資料となっております。資料 3 といたしまして、追加で送付させていただいておりますジョサマイシン関係の亜急性毒性の文献 2 件でございます。それから、1 件ジョサマイシンの発がん性試験の論文を、またもう 1 部、「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」という文書、以上をお配りしております。不足等ございましたら事務局までお願いいたします。

○津田座長代理 資料の不足はございませんか。

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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項、利益相反についてご報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方からご提出いただいております確認書を確認し

たところ、平成15年10月2日付の委員会決定の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」に該当する専門委員はいらっしゃらないということです。以上、ご報告いたします。

○津田座長代理 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。

それでは、議事の1に入らせていただきます。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは議題1、ビコザマイシンになります。資料2で説明させていただきます。

前回のご審議で結論が出せなかった部分、継続審議となっているところですが、本日はその部分を主に説明させていただいて、全体的な説明については省略させていただきます。

では、資料6ページ、まずビコザマイシンは、

いずれのグループにも属さない抗生物質ということで、動物用医薬品として子牛、豚の細菌性下痢の治療薬、それから7ページになりますが、安息香酸ビコザマイシンとして、豚の細菌性肺炎の治療薬、それから水産用の飼料添加剤として承認されているもので、豚及び鶏を対象とした飼料添加物としても指定されております。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されておまして、それに伴う評価要請があったものです。

7ページ、8ページです。

前回、血清中の加水分解物のデータの取り扱いについて継続審議になっております。こちらにつきましては、細川先生から後ほどご説明いただきます。

続きまして、12ページの20行目をお願いします。

こちらは宮島先生から、試験のデータが不足しているということで、その分を追加したほうがよいのではないかというご意見がありまして、血清の2件と尿の1件のデータを追加しております。

牛の3回静脈内投与試験において12時間後まで検出が認められたという文を追加しております。尿においては24時間後まで検出されていますが、速やかに排出されているという結果になっております。続きまして、15ページ、23行目になります。

薬物動態試験のヒトの試験ですが、こちらは下位先生から、「速やかに吸収され組織中に高濃度に分布」を具体的な数値で記入したほうがよいということでしたので、元となるデータから、「500 mg/ヒト投与群では30分後に血清 C_{max} に達し、2時間後には検出限界未満となり、1,000 mg/ヒト投与群では1時間後に血清 C_{max} に達し、5時間後には検出限界未満となった。」に修正しております。

それから、16ページの表になりますが、こちらは佐藤先生から「定量限界以下」という表記が「未満」ではないかということでご意見をいただいております。たところ「未満」という表記が正しいことを確認し、「以下」を「未満」に、これは、評価書全体を訂正しております。

続きましては、残留試験になります。

22 ページになりますが、こちらはダノフロキサシンの評価書で吉田先生からご意見をいただいて、平均値がとれなかったものを分析値全てを記載したものについては、記述がわかりにくいということで、ダノフロキサシン、ジョサマイシン等の評価書にも出てきますが、最低値と最高値を書いて、注釈として「測定値の一部が検出限界未満」という記述で統一させていただいております。

残留試験までは以上になります。

○津田座長代理　そこまででよろしいですか。

では、最初に戻りまして、細川先生、ご説明をお願いいたします。

○細川専門委員　このようなエステル型の Prodrug では、おそらくバイオアッセイで測っているのだと思うのですが、血清を調製するときどうしても 37 度でインキュベートして調製しますので、その間に加水分解が進んでしまうのです。したがって採血した時点の濃度ではなくて、採血した後にだんだん加水分解が中途半端に進んだときの濃度を測定しているので、何の意味もなくなってしまいます。もし全部ピコザマイシンに加水分解させて実施しているのであればそれはよかったですのですが、確認ができないということですので、一般的に加水分解される、エステルを持っているものは血漿として測って、直ちに 4℃や氷冷中で酵素反応をとめて測定するというを実施していますので、そういう意味で古いデータだからしょうがないでしょうが、データの意味がなくなってくるということで削除したほうがよいというようにコメントしたのですが。

○津田座長代理　ありがとうございました。それでよろしいでしょうか。

では、血清を分離するのに非常に時間がかかって、その間に加水分解が進んでしまう、急速に分離する血漿では問題ないということですよ。わかりました。よろしいでしょうか。

次に、12 ページ、これは問題はないですね。

データを追加したことと、15 ページで具体的データを入れたということですが、この点も問題ありませんね。

あとは 22 ページですが、それも実際の値を「0.05～0.10」というように入れたと、そういうことですね。これも大丈夫ですね。

それでは、毒性をお願いします。

○本河評価専門官　それでは、毒性試験についてご説明します。

毒性試験につきましては、急性毒性ですが、津田先生から推定値というのが何の推定かわからないということで意見をいただきまして、元となるデータから、津田先生に範囲として記載するというので修文をいただいております。

亜急性毒性になりますが、こちらはほとんどの試験で下痢、軟便、それから一部振戦、嘔吐等が見られたということで、これについて毒性として扱うかどうかという意見が出て

おりまして、これに関しまして吉田先生、それからまとめのほうで今井先生からご意見をいただいておりますが、修文を載せております。これについては、先生方にご審議いただければと思いますので、よろしく申し上げます。

○津田座長代理 急性は前も範囲で示されていたので、LD₅₀ よりも低い値のところと高くなっているところでその範囲ということでよろしいですか。

では、次の 29 ページからですが、軟便、これはラットで見られている軟便、次もラットで見られている軟便で、それから次がイヌで認められている下痢、それから次もイヌで認められている下痢、これをどのように取り扱うかということで吉田先生、今井先生からご意見いただいておりますので、ご説明いただけますでしょうか。

○吉田専門委員 この剤は軟便、下痢が明らかに出ておりまして、これまで盲腸膨満でとどまっていた剤とは違って、少し議論が必要だということだと思います。

したがって、前回津田先生からコメントいただいたように、調査会を出している「盲腸所見の取扱い」に従うと、軟便、下痢は毒性ということになりますが、最低の用量まで影響が出ておりますので、ほぼすべての試験で NOAEL がとれないということになります。

どこかで線を引けないかなと思ってコメントしたのですが、データを見る限りは、例えば 30 ページの上のところに書いてありますように、少なくとも水様性や粘性のひどい下痢というような記述はなくて、それによる脱水や一般状態の悪化、また消化管の壊死、炎症といった病理学的変化もなかったもので、それほど重篤ではなかったというコメントを付して NOAEL とする手もあるかなというように考えました。

それから、イヌについては取り扱いを慎重にしないといけないのですが、げっ歯類のように盲腸が大きくありませんので、こういう抗菌物質を投与しますと直ちに細菌叢が変化して下痢が出てくるということは容易に想像されます。したがって、イヌについても同じようにそれほど重篤でなかったというようにデータから読むこともできるかなと思って幾つか書かせていただきました。

○津田座長代理 そうすると、吉田先生のお考えとしては、毒性ではあるが、これをとりたてて LOAEL というかそこまで持っていくような強い毒性ではないだろう、こういうご意見ということでよろしいですか。

今井先生、いかがですか。

○今井専門委員 吉田先生が記載されているコメントに対して、げっ歯類に関しては全く問題なく、これまでの抗菌剤、抗生物質と同じ取り扱いでよろしいかと思えます。

ただ、イヌに関しましては、こちらも吉田先生が今コメントされたとおりでありますが、少し慎重に検討する必要があるというように考えておりまして、その記載をどのようにするかということですが、少なくとも前回、2~3 行にわたって書かれていた記載に関して、吉田先生が追記されているような、多少考察を加えた記載をしたほうがよいのではないかと考えています。

以上です。

- 津田座長代理 そうすると、先生も NOAEL は変える必要がないと。
- 今井専門委員 変える必要はないと思います。
- 津田座長代理 これは相談ですが、やはり毒性ですので、例えば NOAEL としてしまうのは多少問題な場合でも、確かに他の症状が出ていない、高用量でも体重も減少していないというので、そういう面では重篤ではないので LOAEL ととらえるが、NOAEL はこの近傍にあるという判断はいかがですか。
- 吉田専門委員 近傍というのは。
- 津田座長代理 近くにある。
- 吉田専門委員 最高用量の。
- 津田座長代理 いえ、最低用量の。LOAEL だけれども、NOAEL がほぼこの LOAEL のところにあるであろうと記載する。それとも NOAEL と言い切ってしまうですか。
- 吉田専門委員 非常に難しく、こういう剤の場合、恐らくさらに用量を下げてでも下痢や軟便が出るのではないかと実は思っています、結論のほうで今井先生が安全係数をさらに 10 を掛けていただいているのです。したがって 1,000 という案が出ているのですが、そうしますと例えば今の LOAEL から 10 分の 1 用量が下がったところで NOAEL がとれるかという心配だなと思って、そちらも併せて検討する必要があるような気がするのですが。
- 津田座長代理 ほかの先生方、どなたかございますか。
宮島先生、そのあたりどう判断されますか。
- 宮島専門委員 今、専門の先生からのご意見があったのでもう追加してコメントするようなことはないと思うのですが、やはり数値として出てしまうと、それがその後ひとり歩きしてしまうというか。毒性学的 ADI に影響しないようですので、ここで断定できないのであれば NOAEL を記載しないという選択肢もあるのではないかと思います。
- 津田座長代理 ありがとうございます。ほかにどなたか。
少なくとも吉田先生、コメントの 2 は吉田先生でしたか、書いていただいた毒性学的に乏しい、ここまでは全員一致していると思うのです。ないのではないが、乏しいということに関しては一致していますから、それに対してこれで NOAEL にしてよいのか。
それとも今、僕もそう思って、宮島先生もおっしゃったのですが、NOAEL とは決めてしまわなくて、毒性はありましたが、NOAEL はこの近くだという表現にするか、2 つかなど思うのですが。
今までご経験のある、親委員の先生に聞いてよいですか。三森先生。
- 三森委員 肥料・飼料等専門調査会決定という平成 21 年の「盲腸所見の取扱いについて」を見ているところです。これについて私は存じ上げていないのですが、盲腸所見というのはげっ歯類についてということでしょうか。
- 津田座長代理 僕は、げっ歯類についての盲腸の拡張というように理解していますが。
- 三森委員 イヌについての話は、これには載っていないのですか。

○津田座長代理 全く載っていません。それから、下痢についても意味がないと言っていない。

○吉田専門委員 ちょっと補足させていただきますと、今おっしゃっていただいている資料の最後のページに表 1 がありまして、「盲腸所見」と「下痢、軟便等」のカラムが上下にあって、真ん中に「盲腸が発達しているげっ歯目」、それから右側に「左記以外の動物」ということなので、一番右側がイヌを想定しているのだと思います。

したがって、原則として盲腸所見は大丈夫ですが、下痢、軟便は慎重に評価する。イヌについては、特段の理由がない限り毒性所見と考えるというのが基本方針としてありますので、私が今述べてきたようなことは少しイヌについての評価を、この取り扱いからもうちょっと緩くしたらというような案になってしまいます。

○三森委員 イヌの場合は *rodents* の場合とちょっと考え方を变えるということは、私も同意しております。下痢と嘔吐ですが、イヌの場合非常によく起こりやすいと思いますので、器質的な障害を起こすようなことが出現した時点から有害作用とみなしたほうがよろしいのではないかと思います。

人工甘味料などほかの剤でも、高用量暴露されますと下痢を起こしたりしますが、そのときの場合も毒性とみなすかどうかの議論については、病理組織学的に粘膜の剥離などそれに伴う慢性の器質障害があるような場合は毒性とみなすという形で評価されていると思います。その辺のところの一つの評価の仕方かなと思うのですが。当専門調査会でご判断いただけたらと思います。

○今井専門委員 1 つよろしいですか。今、三森委員がおっしゃった器質的障害も一つの判定根拠になると思いますし、本来ですとそれぞれ各試験で評価していくべきところを最後の ADI の設定のところまで及んで申しわけないのですが、今回このビコザマイシンの場合は、最終的に毒性学的 ADI は発生毒性試験で認められている体重増加抑制が根拠になっています。

下痢、あるいは軟便に伴う体重増加抑制等の重篤な毒性が認められていない一連の試験の中で最終的な毒性学的 ADI が体重増加抑制になっているということから総合的に考えて軟便、下痢に関しては、今回は NOAEL の要件にしなくてもよいのではないかとというのが私の考え方で、したがって吉田先生が今のところで追記されていますように、下痢に伴う重篤な変化がなかったというような数行の記載については追記すべきだというように考えています。

○江馬専門委員 38 ページの 6 行目から二重線の下線のところに書いてあるとおりで、私はよいと考えます。

ラット、イヌの抗生物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う軟便あるいは下痢が認められたが、ヒトの腸内細菌叢を用いた試験結果によりの確に評価されるものと判断するとあります。

したがって、実験動物で見られた軟便、下痢は評価の対象とせずに、もっと的確なヒト

の変化を見てそれで判断していると記載されています。それと、下痢、軟便に関係しない毒性所見と比較して発生毒性の NOAEL が低かったので、そこから ADI を求めたという筋書きでよいのではないかというように思います。

○津田座長代理 ありがとうございます。これは健康影響評価のほうでありまして、今それに対して少し先に進んで御意見をいただいたわけですが、とりあえず一つ一つの試験の NOAEL をどのようにするかということで進めていきたいと思えます。

といっても非常に難しくてさまざまなものが入ってくると思いますが、お二人の先生は NOAEL にするというのでよろしいですか、今井先生と吉田先生は。あるいはイヌは NOAEL 等はとりにくいというようにも今聞こえたのですが、いかがですか。

○江馬専門委員 特に NOAEL、LOAEL にこだわることはないと思えます。総合的に結果が出ればよいのであって、一つずつの実験にこだわって、NOAEL を書かなければならないということはないと思えますので。評価から除くというのも一つの判断かなというように思います。

○津田座長代理 今まではこういう例はなかったと思うのですが、そういう意見が出ていますが、いかがでしょう。事務局どうですか、今までに参考資料以外で NOAEL を書かないという例ありましたか。

○本河評価専門官 発生毒性等ではあるかと思うのですが、できるだけ NOAEL を書くようにしていたかと思うのですが、先生方のご意見で NOAEL を書かないということであれば、そういうようになるかと思えます。

○江馬専門委員 ここで言う NOAEL は、動物に対する NOAEL でなくてヒトに対する NOAEL なので、ヒトで想定される毒性所見に関する NOAEL なので、細菌叢の変化がヒトのほうで信頼できるということの後ろで言っているということは、ここではヒトの実際の NOAEL には余り適さないということの後ろで言っているわけだから、ここは下痢、軟便について書かなくてもよいのではないかと思います。どこかには書くのでしょうか、一括して書けばよいのだというように思います。

○今井専門委員 江馬専門委員と最終的な結論に関しては意見が一致しているのですが、私自身はもしもそれぞれの試験の中で NOAEL が設定できるのであれば、できるだけ設定したほうがよいというように考えております。

それでは今回のラットの試験、イヌの試験でどうするかということですが、平成 21 年に本専門調査会で審議された「盲腸所見の取扱いについて」の最後の表 1 の下のカラムに毒性学的な変化か、あるいはそうでないかという判断の根拠として、盲腸所見に伴う一連の変化であるかどうかについてというのが重要なポイントだというように記載されています。

それは腸内細菌叢の変化に伴うものではなく、先ほど器質的变化という話が出ましたが、それ以外の原因で下痢が起こっているかどうかということをも十分に審議することだというように理解しています。

それを考えますと、今回の剤の場合については、ラット、イヌともに断定はできませんが、腸内細菌叢の変化に伴うことであろうということが十分推測される案件であるというように考えますので、今回については NOAEL の要件に加えなくてよいというのが私の考えです。

○津田座長代理 わかりました。それでは、最終的にこの文章は修文をいただいたという内容で NOAEL をつけて書く、こういうことでよろしいですか。

よろしいですね。では、そのようにしたと思います。

○本河評価専門官 それでは最後になりますが、食品健康影響評価を説明させていただきます。37 ページになります。

ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、すみません、事務局で最初「可能性は低い」というような表記をしていましたが、「遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから」と訂正させていただいております。

遺伝毒性発がん性物質ではないと判断されたことから、毒性学的 ADI を設定することは可能であると判断した。報告されている各種毒性試験で得られた最小の NOAEL は、ウサギの発生毒性試験における母動物の体重増加抑制から得られた、安息香酸ビコザマイシンとして 100mg/kg 体重/日、ビコザマイシンとして 74.4 mg/kg 体重/日であるということで、ここは先ほど今井先生から修文をいただいたところですが、なお、ラット及びイヌの 6 か月間亜急性毒性試験の 250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う軟便あるいは下痢が認められたが、腸内細菌叢への影響については、ヒトの腸内細菌叢を用いた試験結果によりの確に評価されるものと判断された。毒性学的 ADI を設定するに当たっては、NOAEL に安全係数 1,000（種差 10、個体差 10 及び慢性毒性/発がん性試験を欠くことによる追加の 10）を適用して 0.074 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるとしております。

微生物学的 ADI ですが、ビコザマイシンの微生物学的影響については、VICH のガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、食品安全確保総合調査から得られたものとして、式によって 0.12 mg/kg 体重/日となっております。最終的に ADI の設定につきましては、遺伝毒性は認められず、発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから ADI の設定が可能であると判断し、ウサギを用いた発生毒性試験における NOAEL から ADI、0.074 を設定し、微生物学的 ADI と比較し毒性学的 ADI のほうが小さいということで、ビコザマイシンの ADI を 0.074 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○津田座長代理 ありがとうございます。毒性学的 ADI としてはウサギの発生毒性試

験における安息香酸ピコザマイシンの NOAEL100 mg/kg 体重/日からピコザマイシン換算量として得られた 74.4 mg/kg 体重/日に安全係数、1,000 を適用して 0.074 mg/kg 体重/日ということによろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。それでは、これまでの審議をもとにピコザマイシンにかかる評価をまとめたいと思います。

では、ピコザマイシンの食品影響評価については、これでよいですね。○本河評価専門官 事務局では、本日いただいたご意見をもとに修正いたしまして評価書案を作成したいと思います。

また、本案につきましては委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきまし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、よろしくお願ひしたいと思います。

○津田座長代理 では引き続き、議題 2 に移ります。

事務局の説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 当日配付しております資料 3、ジョサマイシンの評価書案でございます。

こちらは個々の内容についてご審議いただく前に、資料全体の取り扱いについてまずご相談をさせていただきたいと思います。

こちらの評価書案について、当初先生方にお送りした際に江馬先生から、全体的に不十分な資料に基づいて作成されているということで、文献検索等で資料を確認した後に作成し直す必要があるというご意見をいただいております。また、それとともに、参考資料 3 として本日お配りしている 2 つの亜急性毒性の試験のデータをご提供いただいたところ です。

従来、事務局におきましては、評価に当たりリスク管理機関でございます厚労省から提出された資料をもとに評価書案を作成しておりますが、今回江馬先生よりご提供いただいた亜急性毒性の資料を追加した評価書案を改めてお送りさせていただきました。今回、評価書案作成に当たり資料が不十分ではないかというご指摘をいただきましたので、本日の評価書案の段階でまだ資料が足りない、不十分であるということであればそのことについてまずご指摘をいただいて、この後審議を進めるかどうかについてご意見をいただければと考えております。

また、現行の評価書案につきましてもコメント等いただいておりますので、それについて審議を進めさせていただければとも考えております。そのことも含めてご意見をいただければと思いますのでよろしくお願ひいたします。

○津田座長代理 そういうことで資料がかなり少ないということでご指摘もあって、そして今、手に入る資料のみでここに提示されているということですが、これでできるところまで審議を進めて、そしてその中で資料が足りないためにどうしても進まないとなったらそこでまた新しい資料をもって始めるか、それとも今日どうしてもこれでは進められない

という意見がありましたらどなたか言っていただければ、それを待って進めたいと思いますが、進めてよろしいですか。

○江馬専門委員 これは厚労省から出してきたものをもとにして評価書がつくられているという事務局からのお話ですが、厚労省から出されてきた資料に厚労省の研究費により衛研で実施された試験すら抜けているという状況です。その試験が 2002 年の Food and Chemical Toxicology に掲載されている論文です。

評価書評価とはいえ、検索するとデータベースの最初の 2 つに出てくるような論文さえ集録されていません。もとなつた評価書もこれより古いので、もう少し近年の資料を検索する必要があるとおもいます。抜けているものがあつたら近年のものについては収集してからというのがよいのではないかというように思います。

○津田座長代理 やはり重要な、しかも最近の試験が抜けているので、きょうはこの審議に入らずに資料を収集したらというご意見ですが、いかがですか、あるものみにするか。

○吉田専門委員 追加でいただいた参考資料 3 と、それから発がん性試験の資料をコピーでつけていただいているのですが、評価書案には 13 週間試験と、それから 25 ページに 6 か月と書いてありますが、これは多分 1 年の試験だと思います。したがって慢性毒性試験まではデータを追加していただいている、あと 26 ページの「6.」、慢性毒性及び発がん性試験はないと書いてあるのですが、実は 25 ページの「(3)」が恐らく慢性毒性試験に相当するので、少なくとも慢性毒性試験までの審議はできるように思います。

発がん性試験については、きょう原文をいただいているので、これをもとに評価書案をつくっていただければ、それを後ほど審議していただければ発がん性まで担保できるというように思います。

○津田座長代理 どうもありがとうございます。では、とりあえず今ある資料で慢性毒性まで、進めるところまで進んでいただいて、また江馬先生おっしゃるように新しいものが出たらそれを踏まえながら評価をして、最終的な評価のときにはそういったデータを入れて健康影響評価をするということで進めたいと思いますので、よろしく願います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。では、資料につきましては事務局、あるいはリスク管理機関に指示いたしましてできる限り情報を集めるようにしたいと思います。

それでは、評価書の内容についてご説明をさせていただきたいと思います。

まず、資料 3 の 5 ページをごらんください。

「7. 使用目的及び使用状況等」にございますように、ジョサマイシンにつきましては 16 員環のマクロライド系抗生物質でございます、グラム陽性球菌及びマイコプラズマに活性を有するものとされております。また、他のマクロライド系抗生物質と同様に細胞質のリボソームサブユニットに作用することで抗菌活性を有するものでございます。

我が国では豚、鶏及びすずき目魚類を対象といたしました飼料添加をいたします動物用医薬品ということで使用されておまして、ヒト用医薬品としても錠剤、あるいはプロピオン酸エステルのシロップ剤が承認されております。

6 ページから薬物動態の試験がございます。

6 ページにマウス、7 ページにラットの薬物動態の試験を記載しておりますが、ジョサマイシンにつきましては血中濃度については投与後速やかに上昇した後、減少するということが示されております。

また、7 ページの表 1 及び 8 ページの表 2 にございますとおり、マウス及びラットにおいては、放射活性と抗菌活性を比較した場合に、抗菌活性が放射活性より低いということから、ジョサマイシンにつきましては体内で速やかに代謝されて抗菌活性を失うということが考えられたと記載しております。

また、排泄につきましては、マウスの試験では 11 行目でございますように、投与後 3 時間では尿中に放射活性物質が最も多く排泄されたとされております。

また、8 ページのラットの試験でございますが、16 行目でございますとおり投与 24 時間後、こちらの放射活性の排泄率は尿中で 22.5 %、糞中で 65.5 %、胆汁で 15.8 %と糞中の排泄が最も多くなっております。

6 ページの表 1 につきましては細川先生から、また 9 ページの表 4 につきまして宮島先生からご修正をいただいております。

また、6 ページからのマウス、それから 7 ページからのラットの試験、こちらにつきまして細川先生より、

測定最初の時点が最高濃度であった場合に何分、あるいは何時間後に C_{max} に達したという表現は適当ではないというようなコメントをいただいておりますので、これについては適当な表現についてご助言いただければと考えております。

また、9 ページから豚の動態試験でございますが、10 行目からございますとおり経口投与での血中濃度は 2 時間後に C_{max} に達しまして、12 時間後に検出限界未満となっております。

10 ページの 12 行目からが鶏の薬物動態試験でございます。こちらにつきましては、細川委員よりコメントと修文をいただいておりますので、こちらの吸収されない可能性が示されたという修正をさせていただきたいと考えております。

また、20 行目から強制経口投与による鶏の試験でございますが、結果、11 ページの表 7 でございますが、血清は投与 1 時間後に C_{max} に達しまして、以下低下しております。胆汁は投与後 1 時間までに上昇いたしまして、その後低下いたしますが、再び上昇して投与 8 時間後に C_{max} に達しております。組織中濃度につきましては、投与後 1 時間で最高値に達しまして、肺、肝臓、小腸、脾臓、腎臓の順で高濃度を示したとなっております。

また、11 ページの 5 行目からぶりの経口投与での薬物動態試験がございます。血漿及び組織中の濃度につきましては、投与後 3 時間後に C_{max} に達しまして、組織中の濃度は脾臓、血漿、腎臓、肝臓の順に高値を示しております。また、投与 48 時間後では脳、脾臓以外の組織及び血漿から検出されているということでございます。

また、12 ページの 4 行目からぶりに混餌投与した場合の薬物動態を見ております。投

与開始 1 日目では、血漿及び組織濃度は投与後 6 時間に最高値に達しまして、血漿で最も高く、次いで脾臓、肝臓、腎臓の順で高値を示しております。

また、18 行目からヒトの薬物動態でございます。こちらの内容につきましても、細川先生からご修文をいただいております。ヒトにジョサマイシン錠剤を 1 g 投与した場合、投与後 1 時間で C_{max} に達したこと、また別の試験でございますが、 T_{max} は 35 分、半減期は 104 分であったということを記載しております。

また、ジョサマイシンは大部分が胆汁に排泄されまして、尿中へは投与後 3 時間以内になかなりの部分が排泄されるという内容を記載しております。

次に、13 ページから代謝物についてでございます。動物種ごとの主要代謝物を表 11 に記載しております。動物種によっても異なりますが、大体 4~8 時間までは未変化体のジョサマイシンを含めまして検出されておりますが、それ以降の代謝物といたしましては、**Deisovalery Josamaycin (DeIv-JM)** が主に検出されております。

また、14 行目からマウス、ラット及びイヌの臓器乳剤、それから血漿を用いた *in vitro* での代謝物の生成をみた試験を記載しております。

こちらにつきましても細川先生からご修文をいただいておりますが、ジョサマイシンは主として肝臓で **DeIv-JM** に加水分解されまして、**DeIv-JM** に代謝されて尿中に排泄されるものと考えられたという記載をしております。

また、14 ページの 8 行目から残留試験でございます。

9 行目から豚の残留試験でございます。こちらの 17 行目から②の豚の 14 日間の飲水投与の試験、こちらでございますが、成績を表 12 に示しております。こちらでは脂肪あるいは皮膚等で投与後 3 日目まで検出されておりますが、7 日目以降は定量限界未満という成績になっております。

また、29 行目から豚の 21 日間の混餌投与の試験の成績でございますが、15 ページの表 13 にまとめております。最も多い 1,000 ppm の投与群で胆汁中で 72 時間まで検出されましたが、他の臓器では全てにおいて最終投与 24 時間以内に検出限界未満になったとされております。

また、16 ページの 4 行目からが鶏の残留試験でございます。

10 行目から 7 日間の混餌投与の試験でございます。結果については、表 14 ということでまとめております。最も高い値で胆汁では 72 時間で検出限界未満、その他の組織につきましても 8 時間後に検出限界未満となったという成績でございます。

次に、27 行目からが鶏の 21 日間の混餌投与の試験ということで、結果については、17 ページの表 5 でございます。すべての投与群で最終投与 72 時間後に検出限界未満になったという成績でございます。

こちらの表 14 及び 17 ページの表 15 につきましても、宮島先生より数字の修正をいただいております。誠に申し訳ございません、ありがとうございました。

次に、18 ページの 4 行目から鶏の皮膚の残留試験でございますが、こちらでも最終投

与後 72 時間で検出限界未満となったという成績でございます。

また、17 行目から鶏卵の残留試験でございます。結果は表 17 にまとめられております。

低用量でございます 300 ppm の投与群では検出限界未満でございましたが、1,500 ppm の投与群で卵黄で最終投与後 7 日、卵白で 5 日、こちらで検出限界未満となったという成績が出ております。

また、19 ページからぶりの残留試験でございます。

4 行目から当歳魚の低水温期及び高水温期、それから 20 ページの 4 行目から当歳魚の高水温期、19 行目から 2 年魚の高水温期のそれぞれ 7 日間の混餌投与の試験を記載しております。

こちらで最も長い残留がみられましたのは、2 年魚での高水温期の試験でございまして、結果は 21 ページの表 20 にまとめさせていただいておりますが、こちらの血漿、筋肉及び脳で最終投与後 96 時間、肝臓で 168 時間で検出限界未満となりまして、腎臓、脾臓、腸では 240 時間まで検出された個体が見られたという成績でございます。

残留試験まで、以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございます。細川先生に当然と思われるようなコメントをいただいておりますよね。6 ページなど、測っていないのに最高だとか、C_{max}、そこはあと表現を細川先生と相談していただいているということでもよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。

○津田座長代理 その後、宮島先生からいただいているのも特別問題がなければ。大丈夫ですね。

○関口課長補佐 修正させていただいた内容で反映させていただければと思っております。

○津田座長代理 ほかにどなたかご意見、ここまででございますか。

○山中専門委員 今読んでいて気がついたのですが、10 ページの「(6) 薬物動態試験(鶏・吸収)」というところ、ここでは 18,000 IU 与えて吸収されないようだとされているのですが、その後、16 ページの残留試験。こちらでもやはり混餌投与なので経口ですが、これはしっかり検出されていまして、ただ IU が何に当たるのか今一生懸命見ていたのですが、わからなくて、量が違うのか、昔の測り方で測れなかったのか、その辺がこのままだと整合性がとれないと思うので調べていただければと思います。

○津田座長代理 10 ページでは 18,000 IU、まずこの IU が何かということですか。

事務局。

○関口課長補佐 こちらは EMEA の評価書から記載したものでございます。International Unit ということで国際的な単位になると思うのですが、その詳細については力価であるのか、どのような単位であるのか確認させていただきたいと思っております。

○津田座長代理 それと、今ここでは吸収はされなかったとありますが、16 ページの。

○山中専門委員 「残留試験(鶏)」というところで、①のほうは投与経路不明ですからよいのですが、②のほうは混餌投与していますからやはり経口ですね。その結果とし

て表 14 というところでは、投与後に出てきている。胆汁も出てきていますから、胆汁ということは一回血液入っていますので。

○細川専門委員 10 ページですが、私かなり拡大解釈したのですが、評価書案の 5 ページに、血液中に蓄積性は見られなかったという表現ですね。血液中にないということは吸収されないというように拡大解釈したのですが、「血中で検出されなかった」ぐらいに抑えておけばよいですかね。そうすると 16 ページも、血中では出ていないので、ND なので、整合性がとれます。

○津田座長代理 よろしいですか。では、そのように、血中では見られないというように訂正をしていただくということをお願いします。

○関口課長補佐 では、10 ページの「(6)」について修正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。

○津田座長代理 ほかにございませんでしょうか。

では、引き続きご説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは引き続き、21 ページから遺伝毒性の試験でございます。21 ページの 12 行目でございます。

遺伝毒性につきましては、*in vitro*、*in vivo* いずれも陰性という結果でございますが、本日御欠席の下位先生より 22 ページにございますコメントと 21 ページの修文をいただいております。こちらについて反映をさせていただいて、ご指摘に従って整理をさせていただきたいと考えております。

次、22 ページの 4 行目から急性毒性の試験でございます。LD₅₀ について、表 22 と 23 ということで取りまとめておりますが、いずれの試験におきましても LD₅₀ については最大投与量以上となっております。

こちらの表の「症状及び死亡」の欄の句読点の取り扱いについて吉田先生よりご意見をいただいております。こちらにつきまして、いずれも記載の表現として体言止めになっておりますので、句読点は削除する方向で統一させていただきたいと思っております。

次に、23 ページの 10 行目から亜急性毒性試験の成績でございます。

11 行目からラットを用いた 5 週間の亜急性毒性試験がございます。こちらについては、300 mg 投与群で赤血球数の減少、あるいは肝重量の増加が見られたということで、NOAEL を 100 mg/kg 体重としております。EMEA におきましてはこちらの値について、毒性学的な ADI に採用しております。

こちらの試験につきましては、津田先生、今井先生、吉田先生から修文のご意見をいただいております。また、吉田先生から 24 ページにございますとおりの 3 つの所見の取り扱いについてご意見をいただいております。こちらのコメントの内容について本日も議論をいただければと考えております。

次の 24 ページの (2)、その次のページの (3) につきましては、本日の参考資料 3 ということでお配りした江馬先生からご提供いただいた資料に基づきまして追加させてい

ただいたものでございます。

まず、(2)のラットを用いた13週間の亜急性毒性試験でございますが、試験で見られたいずれの所見も毒性学的意義が乏しいものであることから、25ページの8行目からでございますとおり、NOAELについては最大用量でございます雄で1,467mg/kg体重/日、雌で1,484 mg/kg体重としております。

こちらの「最大容量」の「容」が誤っておりますので、事務局で「用」に修正をさせていただきたいと思っております。

次に(3)、11行目からでございますが、こちらは今井先生からご修文をいただいております。

こちらにつきましては、最小投与量の10 mg投与群の雄で血小板の有意な減少が見られたということから、10 mg/kg体重/日をLOAELとして採用しております。この値が本評価書案の最低値になるものでございます。

また、37行目から同じくラットを用いた6か月の亜急性毒性試験でございますが、こちらについては当初、毒性学的に意義のある所見がないためNOAELを最大用量の3,000 mg/kg体重という記載をしておりましたが、津田先生より1,000 mg/kg以上の投与群で軽度な体重低下が認められたということから、NOAELを300 mg/kg体重/日にご修正をいただいております。こちらの修正につきましても、ご意見等いただければと考えております。

また、26ページの13行目でございますが、慢性毒性及び発がん性試験でございます。こちらにつきましては、先ほど吉田先生からコメントをいただきましたとおりでございますが、現状ではEMEAの評価書の内容をもとに、試験が実施されていないこと、Structural alertがなく遺伝毒性もないことから発がん性試験は必要ないとの記載をさせていただいております。しかしながら、先ほどお話がありましたとおり江馬先生からご提供いただいた参考資料3の2番目の英文の資料、参考資料3の9ページのイントロダクションにF344ラットを用いました発がん性試験を実施していて、発がん性はなかったという論文に関する記載がございます。その論文について吉田先生からご提供いただきまして、本日お配りさせていただきました。ありがとうございます。

本日、こちらの評価書案にこのF344ラットの発がん性試験のデータを記載するのが間に合いませんでしたので、文献の内容を反映した内容で再度先生方にご確認いただければと考えております。

また、18行目から生殖発生毒性試験でございますが、こちらの記載につきましては江馬先生、桑形先生よりご修文をいただいております。

ジョサマイシンにつきましては、多世代の生殖毒性試験については実施したデータはございませんでした。

21行目からマウスを用いた発生毒性試験でございますが、本試験においては3,000 mg/kg投与群の胎児で死亡率の増加が見られたということから、NOAELについては胎児

に対して 300 mg/kg 体重/日でございますが、催奇形性は認められなかったと記載しております。

次に、35 行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。こちらについては 27 ページの一番上からございますように母動物、胎児及び出産後の子どもの発育ともに投与による影響は見られなかったということから、NOAEL については最高用量でございます 3,000 mg/kg 体重/日でございますが、催奇形性は認められなかったとしております。

生殖発生毒性試験まで以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございます。そうしたら、問題になるのは亜急性毒性試験ですが、事務局で意見をまとめたものが最終案として入っているというように考えてよいのですね。

○関口課長補佐 先生方よりいただいたご意見等を反映させたのがこちらの内容になっております。

○津田座長代理 ということですが、ご意見ございますか。

○吉田専門委員 では、順にいきますと、23 ページの 5 週間試験で、内容は多分津田先生に修正していただいているので大体よいのですが、8 行目の胆管上皮の腫瘍、これが腫脹の間違いではないかということで、試験期間が 5 週間という毒性試験で腫瘍が出る可能性は極めて低いので、これをどう取り扱うかですが、その次に胆管の軽度の過形成という病変があるので、こちらを書いておけばあやふやな、その前の腫脹なのか腫瘍なのかかわからないようなところは省いても評価上問題ないと思いました。

○津田座長代理 これは、確認はできるのですか、腫瘍なのか腫脹なのかという。

○関口課長補佐 こちらの資料については、ジョサマイシンの製剤についてメーカーが承認申請した際のデータの概要をもとに記載しております。この概要を作成するもとなった資料が手に入るかどうかによります。

○津田座長代理 もし入るのであれば確認をしていただくのがよいし、入らないのであれば、今吉田先生のおっしゃったような書き方になるのではないかなと思うのですが。

○関口課長補佐 事務局で確認をさせていただきたいと思えます。

○津田座長代理 次もありますので、それまでに確認をしていただいて。

吉田先生、続けてお願いします。

○吉田専門委員 同じ試験の結論で NOAEL が 100 mg/kg 体重/日となっているのですが、5 行目に全投与群の雌で ALT の増加があったということで、肝障害のマーカールということですから、NOAEL ではなくて LOAEL かなとも思えます。

ただ、コメント 3 で書いたように次の試験でも肝臓の影響ははっきりしないので、一時的なものではないかというように書いたのですが、実は 13 週の試験で、次のページ、25 ページの最初に血液生化学のデータが記載されているのですが、原文にいただくと、参考資料 3 で和文の衛生試験所報告という論文が出ておまして、ALT、AST に影響がないかと思って確認したところ、5 ページ、Table2.2、これは雌のラットですが、

AST が下の用量まで、用量相関性は余りはっきりしないのですが、影響があって、どうも何かありそうだなという感じがします。

したがって、まず 25 ページの 1 から 3 行目にこの AST の記載を書いていただいて、ひょっとしたら今回は NOAEL ではなくて LOAEL のほうが両試験ともよいかなどというようには思っています。

○津田座長代理 今、吉田先生からそういう御意見ですが、どなたかほかに。あるいはそれに関して。

○今井専門委員 今のコメントですが、24 ページの評価書の ALT の増加が全投与群から見られていて、これをどう評価するかということについては慎重な検討が必要だというように私も考えます。

ただ、後段でお話しになりました衛生研究所報告の表 2.2 の AST ですが、通常の毒性試験の評価ですと、用量相関性のない中、control 以外で似たような値を示していて、control のみ偶発的に低い値を示したという評価もあり得るのではないかというように思いますので、こちらについてはあえて本文に記載されていない所見でもありますし、毒性的な影響としてとらえないほうがよいのかなというように思いますが、いかがでしょうか。

○三森委員 私も今井専門委員の意見に同意します。用量相関性が見られないと。この報告書でも考察に筆者らが述べていますので、これを、このデータから毒性とみなすのはいかがなものでしょうか。

○津田座長代理 というご意見です。吉田先生。

○吉田専門委員 はい、わかりました。

○津田座長代理 そうしますと、まず 5 週間の ALT の増加ですが、これはそのままにしておいて、そして NOAEL は 100 mg/kg 体重/日でよいですか。

○今井専門委員 こちらに関しては、吉田先生からもご意見がありましたように、全投与群で増加が認められているということで、ただこの文章の根拠になっているのが、メーカーが作成された一覧表の中での数少ない記載の中からまとめられているので微妙ではあるのですが、評価書としては影響と判断せざるを得ない、毒性と判断せざるを得ないということで、NOAEL が LOAEL になるのかなと考えています。

○三森委員 先ほど吉田専門委員がおっしゃった 24 ページの 8 行目の胆管上皮の腫瘍、これも絶対発生するはずはないですね、この 5 週間の試験では。

事務局で原典に戻れるかもしれないといっているのですが、ALT の増加も、参考資料 2 の 19 ページですか、数値が載っていない状態ですのでこれから推量するのは難しいと思います。原典に戻れるのであればそれを見た上での評価をされたらいかがでしょうか。

○津田座長代理 ということで、腫瘍は起こり得ないだろうということで、確認するのですからできれば ALT も数値を見て、control とバックグラウンドデータがどうなっているかということも調べていただいて、次のときにここは NOAEL にするか LOAEL にする

かを決めるということをお願いします。

もう一つ、13週のはうは。

○関口課長補佐 13週の(2)、(3)の試験につきましては、調査会の直前にお送りしておりますので、ここは改めてご確認いただくということでもよろしいかなと思います。先ほど(3)の試験について、吉田先生から1年間の慢性ではないかというお話もいただいておりますので、それについてはどのような形で修正すればよいか御意見をいただければと思いますが。

○津田座長代理 (3)ですが。

○吉田専門委員 25ページの(3)の試験は、きょうの参考資料3の2番目の英文のレポートがありまして、これが1年間の試験なので、これをもとに25ページの(3)の評価書案をつくられたのではないかと思ったのですが。

○津田座長代理 この根拠はどこですか。今、英文ということですが、そこでよいですか。

○関口課長補佐 こちらの参考資料3の2としてつけさせていただいた英文をもとに、こちらの文章については作成をさせていただいております。

○津田座長代理 そうすると、それは1年ということですね。

○関口課長補佐 そうですね。

○吉田専門委員 したがって、この25ページの(3)の試験を次の26ページの慢性毒性及び発がん性試験に移していただいて、発がん性試験は改めて評価書案をその後につけていただければ、きれいにデータが並ぶと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。そのように修正をさせていただきます。

○津田座長代理 そうしたらそのようにして、今のことも踏まえてもう一回整理して次のときにということをお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。申し訳ありませんでした。

○津田座長代理 それでは、次の生殖発生毒性試験は桑形先生と江馬先生から、主に字句の訂正ですね。これでよろしいですね。

どうありがとうございました。

○関口課長補佐 25ページの(4)の6か月の亜急性毒性試験で、津田先生よりNOAELの値をご修正いただきましたので、そのことについても先生方から御意見等ございましたら。

○津田座長代理 ご意見ありますか、これでよいですか。

では、そういうことで。

○関口課長補佐 では、この内容で修正させていただきます。ありがとうございます。

○津田座長代理 次の対象動物を用いた安全性試験。

○関口課長補佐 次の27ページの8行目から対象動物を用いました安全性試験でございます。

こちらの9行目から豚の試験、16行目から鶏の安全試験が実施されております。いず

れも高用量の投与群では所見が見られておりますが、常用量の投与群では異常は認められませんでした。

また、豚の安全性試験の記載につきまして、山中先生よりご修文をいただいております。

また、23 行目からぶりの安全性試験がございますが、ぶりでは常用量群、高用量群ともに異常は認められないという成績になっております。

次に、30 行目から微生物学的影響に関する試験でございます。

まず、(1) といたしまして、EMEA でのヒトの由来菌の MIC の知見でございます。

Bacteroides fragilis におきます MIC₅₀ が 0.70 µg/mL となっております。大腸菌及び *Bifidobacterium* sp. については耐性を示したという結果になっております。

また、36 行目からは、我が国におけるヒト由来の臨床分離菌の MIC の成績でございます。結果は 28 ページの表 24 に取りまとめておりますが、調査された菌種のうち最も低い MIC₅₀ が報告されているものは *Eubacterium* sp. 及び *Propionibacterium* sp. の 0.06 µg/mL 以下となっております。MIC_{calc} につきましては、0.180 µg/mL と算出されております。

また、8 行目から主要代謝物の抗菌性について記載しております。

成績については、表 25 で取りまとめております。代謝物の JM-O は親化合物のジョサイマインと同様の抗菌性を示しましたが、DeIv-JM につきましては、抗菌性はこれより低かったという成績になっております。

また 29 ページの 2 行目からその他の試験ということで、モルモットを用いた抗原性試験、あるいはウサギを用いた局所刺激性試験、こちら記載しておりますが、これらにつきましては問題のある所見は見られなかったとなっております。

以上でございます。

○津田座長代理 ありがとうございます。

今までで何かご意見ございますか。

それでは、最初のお話のとおりここまでにして、調べるところ、あるいは新しい試験を追加するという準備をして整理をして、それを踏まえて健康影響評価という方向に進みたいと思いますが、それでよろしいですか。

では、そのようにしてください。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、資料の収集及び記載の整理等させていただきます。また改めましてご審議いただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○津田座長代理 それでは、きょうの審議は終わりたいと思いますが、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局から特にございませませんが、次回の本調査会につきましては 10 月 9 日の午前中を予定しております。議題等決まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

(了)