

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第152回議事録

1. 日時 令和2年6月15日（月）14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室（ウェブ会議システムを利用）

3. 議事

- （1）暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価について
- （2）動物用医薬品（ピランテル）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）

荒川専門委員、井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、代田専門委員、下位専門委員、中山専門委員、森田専門委員、宮島専門委員、山田専門委員、山中専門委員、山口専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

鋤柄次長、箆島評価第二課長、矢野課長補佐、永田評価専門官、一ノ瀬評価専門官
中村係長、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 令和2年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 意見聴取要請（令和2年6月15日現在）
- 資料3 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料4 （案）動物用医薬品評価書 ピランテル
- 資料5 「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）」に係る確認書について

- 参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」について
参考資料2 ピランテルの評価における論点の整理

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第152回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

今回の調査会は、新型コロナウイルス感染症の拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

本日は、新井専門委員が御欠席で、16名の専門委員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、吉田専門参考人にも御出席いただいております。どうぞよろしく願いいたします。

まず、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。

○永田評価専門官 先生方におかれましては、新型コロナウイルス感染症対策で外出自粛が求められているところ、ウェブ会議に御参加いただきまして、ありがとうございます。

また、お忙しい中、事前の接続確認等でお時間をいただき、誠にありがとうございます。

ウェブ会議の進行に当たっては、ハウリング防止のため、専門委員及び専門参考人のマイクはミュートにさせていただきます。御発言の際には、対面の会議と同じように挙手の上、マイクのミュート解除をお願いします。挙手は挙手ボタンをクリックしていただくと、事務局と座長に挙手マークが見えるようになっております。

まず、議事の確認の前に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので、御紹介いたします。

代田眞理子専門委員に御就任いただいております。代田先生、一言御挨拶いただけますか。よろしく申し上げます。

○代田専門委員 代田でございます。生殖発生毒性を担当させていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○永田評価専門官 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価について、その他の3題でございます。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した資料1から5、参考資料2種類及び机上配布資料1種類を事前に御送付させていただいております。

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いませんでした。

○今井座長 先生方、提出していただいた資料に関しまして、相違はございませんでしょうか。

御確認いただきました。ありがとうございます。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画についての説明があるとお伺いしております。事務局から説明をお願いいたします。

○箴島評価第二課長 評価第二課長の箴島でございます。よろしくお伺いいたします。

議事に入る前に、本日は令和2年度最初の専門調査会ですので、資料1「令和2年度食品安全委員会運営計画」を御説明いたします。

ウェブ会議ということもあり、調査会の効率的な運営に資するべく、変更点を中心に御説明いたします。

資料1を御準備いただけましたでしょうか。1枚おめくりください。目次でございます。簡単に全体の構成を御説明いたしますと、第1で委員会の運営の重点事項、第2で委員会の運営全般ということで一般的な内容を記載しております。第3以降に個別の内容等の記載となっております。

隣のページ、1ページに審議の経緯を記載してございます。

2ページ目は「第1 令和2年度における委員会の運営の重点事項」でございます。

「(2)重点事項」には、次ページにかけて①から④まで記載してございます。この4つの柱に変更はございません。

3ページ目、「③研究・調査事業の活用」に関しましては、昨年度新たに策定されました新しいロードマップを踏まえる旨の記載がございます。

その下の「第2 委員会の運営全般」でございますが、専門調査会を含めまして特に変更はございませんが、先ほど今井座長から御発言がありましたように、4月9日の食品安全委員会で、天災などの場合、委員会も専門調査会もテレビ会議またはウェブ会議を利用した出席が認められ、本日の専門調査会がウェブ会議で開催されているところでございます。

4ページ目以降が個別の記載となります。

「第3 食品健康影響評価の実施」の「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を依頼された案件の着実な実施」につきまして、本日の議題にもありますように、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価について、(3)に実施手順に基づき、計画的な調査審議を行うとの記載がございます。

その下、「2 評価ガイドライン等の策定」におきまして、改訂に向けた検討を予定している評価指針等を記載しておりますが、本専門調査会の関係はございません。

5ページから6ページにかけてですが、5ページの一番下に「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」という見出しがございます。

中身は6ページ目ですが、一番上に「1 食品健康影響評価技術研究の推進」、下のほう

に「2 食品の安全性の確保に関する調査の推進」がございますが、ここにつきましては新しいロードマップを踏まえて行う旨を記載してございます。

7ページ目、「第6 リスクコミュニケーションの促進」につきましては各種の取組を何点か追記してございます。具体的には、8ページの真ん中からちょっと下ですが「(4) 食品の安全性に関する用語集」、それから9ページ目の上のほうですが「(3) 訪問学習受入れ」を追記しているところでございます。

11ページ目、「第9 国際協調の推進」の下に「4 海外への情報発信」がございます。この中身につきましては12ページ目でございますが、年4回発行しております英文ジャーナル、PubMed Central (PMC) への収載を通じた国内外への情報発信が新たな記載となっております。

簡単ではございますが、説明は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま箴島課長より、今年度の食品安全委員会の運営計画について、要点を絞って御紹介いただいたところです。

先生方から質問などがございましたら、お知らせいただけますでしょうか。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

どうも御説明ありがとうございました。

それでは、本日の議事に入ってまいりたいと思います。より効率的な審議のために、内容に係らない専門用語の修正等は後ほど事務局にお伝えいただくなど、進行について御協力のほどよろしくお願いいたします。

(1) 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価について、事務局よりお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価について御説明いたします。

まず、資料についてですが、資料3、参考資料1、机上配布資料1 (ポジ剤) というものを御用意ください。

本日は、机上配布資料1を説明用の資料として御説明しながらお話しさせていただきますので、こちらを中心に御覧いただきながら説明をお聞きください。

まず、本件に関する経緯なのですが、机上配布資料の11ページを御覧ください。本年3月24日、厚生労働省より暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料用添加物35成分の食品健康影響評価の要請がございました。この11ページなのですが、その際、厚生労働省が説明に使用したのですが、その次の12ページから、評価要請された35成分の記載がございます。

ポジティブリスト制度導入時に暫定基準が設定された動物用医薬品と飼料添加物については、これまでADIの設定を中心とした評価要請を受けていたところです。ただ、こちら

の35成分については従来どおりADIの設定に必要なかつ十分な資料の準備が困難なものがあることから、現状のリスク管理措置の妥当性に着目した形で評価を依頼したいとして、厚生労働省から説明がございました。

現状のリスク管理状況を示す資料として、各成分の現行の残留基準における推定摂取量を試算したものが提出されております。12ページ以降、別紙の右端のカラムが提出された資料の数値だけを示したものでございます。

これを受けて、食品安全委員会の審議にて、従来よりポジ剤の評価のよりどころとされてきたもの、参考資料1でお配りしております「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」の4ページの一番下からになるのですが、優先物質以外の農薬等に係る評価、手順として、ADIの設定またはその他の方法でリスク評価を行うとあります。このADIの設定についてをこれまで中心として行ってきたところなのですが、その他の方法というところについて具体的な検討をこれまで行ってきていなかったことから、調査会にてその他の方法について検討を行って、その結果に沿って、各成分の現行のリスク管理措置の妥当性について審議を進めるよう指示があったところです。

そのため、今回は本調査会にて、この評価スキームを調査会決定として御審議いただくというものです。

机上配布資料に戻っていただきまして、1ページの上のスライドから御説明いたします。

ここでポジティブリスト制度についておさらいです。農薬等のポジティブリスト制度が開始された際に暫定基準が設定された物質、いわゆるポジ剤と呼んでおりますが、制度開始時に全ての成分に食品健康影響評価を依頼するいとまがないとして、厚生労働省より暫定的に基準値が設定された成分となります。

いとまがないとして基準が設定されたものについては、食品安全基本法中で国民の健康保護の観点から、速やかに食品健康影響評価を行わなければならないとされておまして、厚生労働省では、制度開始から5年以内に全成分の評価依頼をすることと計画をしておりました。

下のスライドをお願いします。これを受けて、食品安全委員会では、参考資料1でお配りしているいわゆる実施手順を委員会決定として策定して、これに沿って評価を実施し、これまでADIの設定を中心に評価を行ってきたところです。

一方、現在評価未実施のポジ剤については、従来どおりADIの設定に必要な十分な資料をこれ以上提出するのは難しいとして厚生労働省から説明を受けておりますので、ADIの設定以外の評価方法でリスク管理の妥当性を判断しようというものです。

机上配布資料の2ページの上のスライドをお願いします。今回のスキームの考え方の要点、いわゆるコンセプトについて御説明しますと、現在運用されている暫定基準が適切か、つまりその基準で国民の安全を十分に担保できているものであるかを御確認いただくという点が趣旨となっております。その具体的な方法として、1つ目は海外等で評価設定されたADIですとか、現在入手可能な資料からADIを求められないまでも、そこから確認できる

NOAELなどと暫定基準値に基づく推定摂取量を比較して、十分なばく露マージンを取れるかどうかを確認するという手法で作成しております。

下のスライドをお願いします。十分なばく露マージンが確保できない成分である場合は、現在のリスク管理を変更する可能性が生じてくるため、その場合、より精密な検討が必要になるため、その成分については通常これまでやってきた方法に立ち返って評価を実施するというのもう一つの要点かと考えております。

3ページの上のスライドをお願いします。ここまでの内容なのですが、資料3でお配りした専門調査会決定（案）の「1 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物の状況」「2 課題と対応方向」に書いている内容となっております。

ここで、スライドの3ページの上に戻っていただいて、今回の取組の各手続などの流れを御説明いたします。

左側の厚生労働省と書いているところからが流れです。厚生労働省から評価要請がございまして、それをきっかけに、その他の方法について検討を開始したという状況です。現在はスキームについて、調査会で御審議いただいております。

今回、この中に動物用医薬品専門調査会にて御担当いただく成分も評価要請いただいておりますので、もう済んでしまったのですが、5月18日に開催した動物用医薬品専門調査会でもこの調査会決定案を御審議いただきました。

調査会決定がまとまりましたら、これに沿って、以降の調査会にて個別成分を評価いただくことです。

机上配布資料の9ページに記載している19成分が、3月24日に諮問された35成分のうち、肥料・飼料等専門調査会で御担当いただく成分となっております。

ページをめくっていただきまして、このほかに、3月24日以前に評価要請を受けた成分として17成分ございます。こちらにつきましても、従来どおりADIの設定に必要な資料に不足しているものがございまして、今回御審議いただく評価スキームにより評価をしたいと考えております。このことも踏まえて御審議をいただきたいと考えております。

3ページに戻っていただきまして、下のスライドをお願いします。お配りしている各資料の位置づけになっております。資料3の「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（案）」は、スキームについての専門調査会決定の文書としたいと考えております。

資料3の最後につけております別紙については、図として具体化したものになりまして、こちらと一緒に公表するものと考えております。

今回お配りしておりませんが、個別成分票につきましても、調査会で各成分を御議論いただく際のたたき台資料として使用していただいて、こちらについては非公開と考えております。

評価書については、今回イメージとして案を机上配布資料の17ページからつけておりますので、こちらについては参考として御覧ください。

次に、4ページの上のスライドをお願いします。ここから評価スキームの具体的な評価の手法について御説明いたします。資料3の3以降に文章で書いておりますが、別添として図式化したポンチ絵を示しておりますので、そちらも併せて御覧ください。

4ページの上のスライドの右上の図がポンチ絵の縮小版です。そこで黒丸で示している辺りが御説明している箇所の部分となっております。

暫定基準が設定された成分のうち、厚生労働省が諮問時に優先的に評価してほしいとして指定した物質がございます。それらを優先物質と呼んでおりますが、これまで5成分が指定されております。そのうち2成分、アレスリンとスルファチアゾールが未評価のまま残っているというものとなっております。

優先物質については、先ほどお示しした参考資料1の実施手順では、提示されている毒性試験成績等をもって評価を実施することとされておりますので、通常どおりの評価を実施することとしております。

4ページ下を御覧ください。ここからが本番です。評価要請を受けた成分のうち、優先物質以外の成分について、そのうち国際機関などでADI等が設定されている成分については、そのADIと現行のリスク管理における推定摂取量、つまり暫定基準から試算される推定摂取量を比較して、そのADIの範囲内であれば現行のリスク管理は妥当と判断する案としております。

国際機関などでADIが設定されていない成分、もしくは推定摂取量がADIの範囲を超える成分につきましては、評価スキーム案(2)以降に進み、引き続き評価を進めていくものです。

スライド5ページの上をお願いします。(1)で判断できなかった成分については、全ての成分、遺伝毒性発がん性の有無について判断いただくことになっております。そのうち、遺伝毒性発がん性を否定できない成分については、現行の暫定基準が既に不検出としてリスク管理を行われているのであれば妥当と判断する。現在、不検出としてリスク管理が行われていない場合は、遺伝毒性発がん性を否定できないとして評価結果を返すことです。

ここで判断材料が不足している成分については、QSARなど*in silico*の評価技術を補足的に使えるかと検討いただいているところです。

QSARについては5ページの下を御覧ください。判断材料が乏しいポジ剤で、遺伝毒性試験のプラス1として使うことができないかと考えておまして、現在、食品安全委員会の評価技術企画ワーキンググループでQSARの評価の利用手法について検討がなされております。それが今年の年末頃には使えるようにしたいと聞いておりますので、今後評価を進めていただき、入手可能な資料だけで遺伝毒性の判断がつかないというものがあれば、その時点でQSARを利用することも可能かと考えております。

スライド6ページの上をお願いします。またスキームに戻りますが、QSARを含めた入手可能な遺伝毒性により、遺伝毒性発がん性を否定できた成分については評価スキームの(3)へ進む案としております。

6ページの下ですが、遺伝毒性発がん物質でないと判断された成分については、入手可能な資料よりNOAELなどが確認できるものについては、そのNOAELと現行の暫定基準より算出した推定摂取量を比較して十分な余裕がある場合、その成分については現行の暫定基準は妥当と判断する案としております。

7ページの上をお願いします。推定摂取量を比較して十分な余裕がない成分については、通常の評価を実施する。また、提出資料からNOAELなどが確認できない成分、つまり評価ができるだけの資料がない成分については評価スキーム案(4)へ行く案としております。

7ページの下です。最後、評価スキーム案(4)まで残った成分については、評価できるための資料がありませんので、食品健康影響評価は実施できないという答申を出すことになります。

最後、8ページの上のスライドをお願いします。具体的な作業の案ですが、各国の評価状況や提出資料、公表文献の確認など評価に必要な資料の確認は一度事務局で行います。それらを基に、最後の判断部分を各調査会で御検討いただく流れを考えております。

最後に、この調査会決定案について事前に先生方に御確認いただいておりますが、先生方から事前にいただいたコメント等はございません。

事務局からの説明は以上です。

先生方におかれましてはこれまで時間をかけて御検討いただいておりますが、再度、御審議のほどよろしくをお願いします。

○今井座長 ただいま事務局の一ノ瀬さんから御説明いただいたところです。

机上配布資料1について御説明いただきましたが、ざっと振り返りますと、まず確認すべきと言われたのが、机上配布資料の9ページに、3月24日に厚生労働省から諮問された19成分がリスト化されていて、その裏返した10ページに、既に評価要請を受けている成分として17成分がある。これらの成分について一旦御確認してほしいということが、各専門委員の先生方へはお願いとしてございます。

また、12ページにお進みいただきますと、別紙が御紹介されまして、各成分の推定摂取量等についてということで、右側のカラムに、これまでの説明会で実際に使用実績があるという御説明もされてきているのですが、推定摂取量がそれぞれの成分に関して算出されていて、このような値になっているという御紹介をいただきました。

さらに、1ページから順番に御説明いただいたわけですが、これからの評価スキームの案としては、4ページを再確認していただきますと、まず優先物質が2物質あるということ。引き続き4ページの下から、(1)については推定摂取量を評価していくということとし、引き続き5ページの(2)に進んでいくという説明が概略であったかと理解しています。

それでは先生方から、これまでの話合いの中で議論になったことも含めて何かしら御質問などがございましたら、お願いしたいと思います。

いかがでしょうか。

森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 森田です。どうぞよろしくお願いたします。

評価スキーム関係で5ページの下に「QSARの利用について」とあります。遺伝毒性等で資料が不足している場合にQSARを使いましょうということなのですが、QSAR以外に例えばリードアクロスやカテゴリーアプローチも使う御予定でしょうか。その確認をしたいと思い、質問させていただきました。

○一ノ瀬評価専門官 今のところ、評価技術企画ワーキンググループで検討している内容がQSARだけという部分でして、一応それが出来上がるのが今年の末ぐらいと聞いております。使えるのは恐らくQSARだけかと考えております。

○森田専門委員 非常に類似した化合物の知見があっても、それは使わないという理解で良いのですか。ケース・バイ・ケースで使えるものは使いましょうという理解で良いのでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 なかなか判断の物差しが難しいのかなという部分がありますので、今回QSARを使うというのも評価技術企画ワーキンググループのほうである程度ガイドラインができるのを見越して使えるだろうと考えているところですので、*in silico*としては、なかなかそこまでは考えていないというところです。

○森田専門委員 少なくともADI設定などでは難しいと思うのですが、遺伝毒性があるかないかという観点の評価からは、もちろん十分な周辺データがあればという条件ですが、リードアクロスやカテゴリーアプローチは割と使えるのではないかと思うのです。

その場その場で、ケース・バイ・ケースで考えても良いのかなと思っています。

○一ノ瀬評価専門官 また必要になったとき、御相談したいと思います。

よろしくお願いたします。

○今井座長 森田先生、ありがとうございました。

ただいま一ノ瀬さんから御返答があったところなのですが、事前の打合せ会の際の御専門の先生方の発言の中で、QSARで判断された結果に関しては十分考慮するということが一つありつつ、一つ一つケース・バイ・ケースでQSARの結果を踏まえつつ、御専門の立場で御議論いただくということも話されていたように記憶しているのですが、その点に関しては、私の理解で正しいでしょうか。

○永田評価専門官 そのとおりでございます。

○今井座長 ですので、私の印象なのですが、今、森田先生から御懸念といいますかコメントいただきました点については、QSARの出した結果でそのまま勝手に進むというふうには私自身は考えておりませんので、またその場で参考になるデータがあれば御意見をいただきつつ進めていければと考えています。

事務局、そのような進め方でよろしいですか。

○森田専門委員 ありがとうございました。私は納得です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今のポジ剤の評価に関しまして、ほかの先生方は御意見、コメント等いかが

でしょうか。

専門委員の先生方から追加の御発言はございますか。よろしいでしょうか。

(委員首肯)

○今井座長 それでは、事務局から、今後の進め方について御説明いただけますでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 本日御了承いただいた本案をもって、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会決定としたいと考えております。

○今井座長 それでは、どうぞよろしくお願いたします。

次の議題に進んでまいりたいと思います。次に、動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価です。ピランテルについては暫定基準値が設定されている動物用医薬品であり、2015年3月に開催された第100回専門調査会からの継続審議となっています。

今回は2回目の審議ですが、前回審議から5年が経過し、さらに専門委員のメンバーも替わり、この間、このピランテルの評価の考え方の整理など、評価書案の全般的な見直しを行っております。したがって、前回の審議の際の論点を含め、改めて全体的な論点を確認し、次回以降に審議を深めていくこととしたいと思います。

事務局から事前にお送りいただいた資料に基づき論点を御確認いただいているかと思いますが、評価のポイントとしては、モランテルとのグループADIの可能性、並びに遺伝毒性、PODとなる試験の考え方、さらに発がん性試験かと思われるので、論点はこちらを中心にしたいと思います。

それでは、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、資料4の評価書案を御覧いただけますでしょうか。お手元に御準備をよろしくお願いいたします。

表紙を見ていただきますと、タイトルは今、今井先生から御説明がありましたとおり「モランテル ピランテル」となっております。

まず始める前に、下に枠囲みで注意点がございます。前回、第100回からモランテル評価書の内容を、今回のピランテル、前回御審議いただいた評価書案のところに挿入しまして、様式、表現ぶり等を修正しております。

黄色のマーカーは、参考として書かれているといったところで、最終的な取りまとめ時には削除する予定になっております。

どういったものかという、今回、毒性所見を表にまとめるという整理の仕方でずっと来ておまして、モランテルなどちょっと古いものの場合、本文に書かれている場合がございます。それを表に落とし込んだ場合、本文中の記載が不要になってくるので、そこが黄色になっていたり、文献情報等が黄色になっていたりといったものでございます。

灰色のマーカー部分は、事務局が検討しているようなところでございます。

赤字が前回の調査会から変更した部分。誤字や番号等、既に反映済みのところもございますが、赤字のところはそうっております。

青字が2週間前、先生方に御照会させていただいたときからの変更点となっております。

ピランテルについては、今、申しましたモランテルと一緒にしているのですが、後ほど御説明させていただくとおり類似の物質でございます。そういうことで、併せて評価することが適切ではないかという考えがございまして、事前に座長をはじめ遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性の専門委員の方々に御相談させていただき、今回、評価の考え方として参考資料2を整理させていただいております。

本日は、資料4と参考資料2を用いて御説明させていただきます。

それでは、資料4の評価書案の3ページ、審議の経緯を御覧いただけますでしょうか。

まず、モランテルの経緯を記載させていただいております。モランテルについては2005年に暫定基準が告示されまして、2010年に評価要請を受けまして、2013年4月の第69回調査会で御審議いただきまして、2013年8月に評価書の取りまとめをしております。

次に、ピランテルでございます。同じく2005年に厚生労働省から暫定基準が告示されまして、2009年に食品安全委員会へ評価要請、座長に御説明いただいたとおり5年前、2015年3月の第100回専門調査会にて一度御審議いただいているところでございます。

6行目に、今回両評価書を合わせたということで経緯欄を作成しているところでございます。

続いて、経緯や評価の枠組みに関わってきますので、8ページの7行目「7. 使用目的及び使用状況」を先に御説明したいと思います。

後ほど御説明させていただきますとおり、先ほども申し上げましたがピランテルとモランテルは構造上類似しておりまして、代謝産物も同じようなものと考えられておるところでございます。こちらに書いてあるのですが、医薬品としての作用機序も同じで、使用目的も抗線虫薬というところで同じというようなことが書いてあります。

ページをめくっていただいて、寄生虫以外の哺乳動物への毒性です。作用機序も同様であろうということ。4行目から家畜への目的、もちろんヒトも家畜も薬として用いるときは同じだということになっております。

16行目から評価の経緯として、評価済みのモランテルと今回のピランテルは代謝産物が共通であると考えられまして、現在、実際にモランテルもピランテルも共通した物質の検出で、残留に係る規制措置が行われているという状況でございます。家畜にどちらか経口投与しても、結果、肉への残留というのは区別できないということになっております。

これらを踏まえまして、22行目からグループADIの設定について検討したというまとめ方にさせていただいております。

代謝、構造、毒性の概要などは後ほど御説明いたしますので、まずは今までの経緯に関するについて御説明させていただきました。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま資料4の3ページ、モランテル、ピランテルそれぞれの審議の経緯について御説

明いただきまして、さらにページを進んでいただきまして、8ページの7行目の「7. 使用目的及び使用状況」について、それぞれの目的あるいは使用状況が類似しているということ踏まえて、本日の審議の最終のところでまた先生方に御確認したいと思いますが、モランテル、ピランテルに関して今回グループADIを設定するというのが一番大きなポイントになっていて、この進め方が妥当かどうかということは非常に大きなポイントになってまいります。

それから、事務局からさらに詳しく御説明いただきますが、その論点を踏まえまして、先生方にはもう一度御確認いただきまして、御議論いただければと思います。よろしくお願いたします。

現段階では、特にコメントはないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から続いての説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それではピランテルの概要のうち、構造と、構造に密接に関わってきますことから代謝などのADMEについて御説明します。

まず、内容に入る前に、今回評価書の構成について少々工夫をしております。資料4の評価書案の1ページ、目次でございます。9行目の物質の概要はいつもどおりなのですが、18行目からの安全性に係る知見の概要で、これまでの評価書では体内動態または薬物動態試験と残留試験というところで、試験名で1と2を分けて記載していたところです。肥料・飼料等調査会で前回御審議いただいたチルジピロシンという抗生物質でも整理しましたが、体内動態試験という項目名で、家畜での効果や安全性、残留の確認を目的にするような知見や、違う畜種に投与するときの確認、ヒト用や動物用の医薬品で後続薬が開発された際の実験薬に対する生物学的同等性試験といったものも入っていました。評価書は、ヒトでの毒性を確認することが最終的な目的ですが、同じ項目に、ヒトが経口摂取した時の体内動態と家畜での薬物動態、薬としての効果や安全性の確認が目的の試験が混じってしまっています。

つまり、家畜でのそういった効果、安全性というようなところが入ってきていることにより、動物用医薬品の家畜へ効果を期待して大きい用量で経口投与以外の経路も含めた投与での知見と、一度家畜に投与されたものが畜産物を介してヒトが経口摂取したときを模した知見が混在しているというところで、混乱が生じやすいのかなというところがございます。

そこで、試験ごとではなくて、ヒトでの動態を模した実験動物での知見を体内動態に関する知見、残留を含む対象動物での残留物がどのようなものかといったものや、体内動態、動物での効果や安全性ということを確認するための試験といった知見を「2. 対象動物における残留に関する知見」ということで整理させていただいております。

それでは、内容に進みます。何分古い製剤でございまして、古い知見の組合せということと、モランテルの内容も評価書案に入ってきております。少し複雑になっていますので、

ピランテルの概要と評価での論点を参考資料2で整理させていただいています。

こちらの参考資料2で全体的な概要、ポイントを確認、整理しながら評価書案を見ていくということで御説明いたしますので、参考資料2をまずお手元に御準備いただければと思います。

先ほど申しましたとおり、この参考資料については事前にコメントをいただいて作成しまして、その上で先日先生方にお送りさせていただいて、いただいたコメントについては、この参考資料2では反映させていただいています。

それでは、参考資料2の1ポツでございます。成分の概要というところで、構造についてでございます。この四角囲みは、上がピランテル、下に「参考（類似物質）」とあるのが評価済みのモランテルでございます。

ピランテルのほうを見ていただいて、構造としては、左側に窒素が2つ入ったピリジン環の構造にメチル基がついたアミン環がございまして、このアミンの環の右上からC(炭素)を2つ挟んで右側にチオフェン環と呼ばれる硫黄が1つ入った5員環があるという構造になっております。

下を見ていただいて、モランテルとは非常に類似しており、左のアミンの環はピランテルと同じ構造になっておりますが、右側のチオフェン環にメチル基が余分に1つついてあるというところのみ違っております。

医薬品としての投与物、つまりどういう塩かというところは、ヒトや馬などでは難吸収性で結腸まで届いて、吸収などでほかの作用が出にくいようにということで、難吸収型のパモ酸ピランテルが薬として用いられているところでございます。

ほか、海外では混餌投与ということで剤形が工夫され、パモ酸よりは吸収しやすくはなってしまっていますが、酒石酸塩などが用いられている場合もあるとされております。

次に、先に代謝と残留について御説明させていただければと思います。

ピランテルの代謝について簡単に図で説明したのが下の矢印が書いてある図です。生体内で代謝を受けますと、点線の部分で切れるイメージでございます。左のアミン環のNの間のCが右側のチオフェン環側に行きまして、左のアミン環が開裂して直鎖状になるということです。

そういうことで、アミンのNがあって、Cが3つ、つまりプロパンを挟んでアミンのNが来て、さらにメチル基がつくということで、*N*-methyl-1,3-propane-diamineという名前の構造になり、右側のチオフェン環が残りますが、ここは橋渡しのCが残りまして、Nの間のCの部分にOHが付きまして、アクリル酸になり、チオフェンアクリル酸になるというところでございます。

両代謝産物とも代謝は比較的速やかに進むと知見が出ておりますが、比較的、左側の*N*-methyl-1,3-propane-diamineのほうが残りにやすいところです。もちろん生体内ではこれのみ単離で遊離した状態であるというよりは、抱合体や結合物といった形で存在し、残留や代謝の検査では、これを抽出し、それぞれ*N*-methyl-1,3-propane-diamineにしたうえで、

これらをマーカーとして計測しているところでございます。

モランテルとの違いは、すなわち右側のチオフェン環にメチル基があるか、ないかというところでございますので、今、申しましたように主たる残留物は左側の *N*-methyl-1,3-propane-diamine ということなので同一です。そういうことで、先ほど申しましたとおり残留試験の段階では、ピランテルとモランテルのどちらか使用されているかは区別できないということです。今のが概要です。

ここで評価書に戻っていただきたいと思います。7ページを御覧いただけますでしょうか。この評価書案の7~8ページが最初の構造的な説明になっておるところでございます。

次に、代謝を含む体内動態に進みまして、10ページからが、以前の評価書からまずモランテルを追記するというところで、モランテルの体内動態。その中で、前回モランテルの体内動態では家畜のものも入っていたというところで、先ほど申しましたとおり項目の整理をさせていただいたので、ヒトの体内動態の外挿用の実験動物の知見となっております。まずは、モランテルをまとめています。

12ページは、モランテルのうち酒石酸塩のものの排せつになっております。ラットとイヌで経口投与したらどのように排泄されるかです。なお、モランテルではパモ酸塩は販売されていません。比較的パモ酸塩よりは吸収しやすいであろう酒石酸塩ですが、酒石酸塩でもほとんどが糞中に出るところでございます。

イヌでは尿に出ておりまして、つまりラットとイヌを比べると、イヌのほうが吸収されているというところですが、こちらは先ほどから申しているとおり、塩でかなり吸収性が異なってくるところでございますし、動物への投与でございまして、親化合物が残留するとしても、塩でどのように違うのかといったところは留意しておく必要があるのかと思われれます。つまりヒトへのばく露は、こちらは既に評価済みのモランテルの話ではございますが、動物に投与され、吸収されたもの、畜産物における残留物がヒトに摂取されるハザードになるのだというところは留意しておく必要があるかと思われれます。

今、申しましたとおり、吸収されたらどうなるのかというところは、グループで検討する上で大切かと思えます。下の表3に吸収された後の生体内の代謝産物の割合を記載しておるところでございます。*N*-methyl-1,3-propane-diamine に変換可能な残留物が主要な残留物だということがこの表から分かるところでございます。

次に表4ですが、糞中の未変化体の割合でございます。ラットで約30%、イヌで約15%というところで、先ほどの表2と比べると、消化管内で吸収されないといっても、半分ぐらいは分解されるところです。

続いて、13ページの下の枠囲み、31行目からなのですが、今回事前照会させていただいたときに番号が正しくない点というところで宮島先生から御修正いただきましたということで、修正をしていただいております。ありがとうございます。

次に、14ページの25行目からがピランテルでございます。

こちらにも表に絞って説明させていただければと思います。15ページの11行目からが血漿中の動態ですが、上2つがパモ酸、下が酒石酸ピランテルとなっております。パモ酸はほぼ吸収されないのかなという結果で、モランテルでも申しましたが、酒石酸でも吸収は微量なようだということをございます。

17ページの表8は、RIを使ってもう少し高感度に見ているものをございます。これで見てももちろん少ないというところをございまして、表8はパモ酸なのですが、ピランテル自体そもそも少ない、吸収率は高くないことは結果からも分かることをございます。

16ページの表7は、パモ酸ピランテルの尿・糞中の排泄をございます。先ほどから申しているとおりのパモ酸はあまり吸収されないというところ、より吸収されないところなのですが、尿のところはすなわち腸管から吸収されて、それが尿に出てくるというところ、そこが吸収された比率を反映しているところなのですが、見ていただければ分かる通り、累積でも0.07%といった程度で糞中にほとんど残り、吸収されにくいというところからも分かると思います。

18ページの17行目、⑤にパモ酸、ヒトの医薬品というところでございます。この25行目で、尿排泄率が1~3%ということで、ヒトでも吸収性が高くないということが分かるというところをございます。

19ページの6行目の下のところから枠囲みになっているところをございまして、第100回の調査会の資料からの修正です。こちらはいただいた御意見も加えつつ、今回、全体的にかなり修正となっておりますので、修正点の明示が困難になっておりますが、反映した内容になっているというところでお許しいただければと思います。

また、前回御議論には出ていませんでしたが今回追加していることとしましては、例えば下の図で、標識部位がどこかというところを明示しました。先ほど申しましたとおり、どういう構造のものが残留するのかというところが重要な話になってきますので、標識部位とかも追加させていただいています。

20ページの上の表11は、比較的吸収しやすい酒石酸ピランテルの尿と糞中の代謝産物についてございます。モランテルと同様に、イヌがラットよりは吸収しやすいのかなという一方で、96時間ではかなり排出されるというところをございます。

その下、表12が酒石酸での排泄ですが、尿中に投与比率でラットでは0.7、イヌで10.7なのですが、いずれにせよ吸収されにくいというところをございます。

それでは、どう代謝されるのかというところが、ページをめくっていただいて表14でございます。左が検査の処理で*N*-methyl-1,3-propane-diamineとなる残留物なのですが、ほとんど測定するものがこちらというところになっております。

今回、宮島先生には代謝について詳細に御確認いただきまして、修正等をさせていただいているというところ、下の枠囲みになっております。

22ページの図2が、これら試験の結果から分かる代謝産物の経路図をまとめているというところをございます。

あとは比較代謝試験などでございまして、代謝や構造に関しては以上となります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より2つの資料から説明していただきました。すなわち、参考資料2におきましては、まず構造式を見ながらピランテルとモランテルの類似性あるいは違いはここだけという説明もされましたし、また、参考資料2の(2)の代謝・残留のところにおきましては、それぞれ2剤の代謝様式も非常に似ているというところを御説明いただいたかと思えます。

また、資料4の評価書案におきましては、まず1ページ目の目次を見ながら、今回は体内動態と残留を分けて、すなわち体内動態の章では主にヒトへの外挿を主眼にしている試験をまとめられている。その部分について、評価書案を用いて説明していただいていたところですが、先生方から事前に確認いただいて、コメントもいただいているところですが、さらに確認いただいて、コメント等をお願いできればと思います。

まずは、事務局から説明のありました今回の項目立て、モランテル、ピランテルそれぞれの体内動態のところでは主にマウス、ラットあるいはイヌなどのデータを中心にしておまとめいただいたところですが、その点に関しましては、先生方から御異論などどうでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。非常に分かりやすくまとめられているということで、私も特に異論はないのですが、それでは、具体的な代謝、ADMEのところでは御専門の先生方にもし追加で御発言があればお願いしたいと思えます。

まず、宮島先生、確認いただいた上でですが、さらなるコメントあるいは専門外の我々にも追加で御説明いただくようなところがあればお願いしたいと思えます。

○宮島専門委員 永田さんがしっかりまとめてくださったので、これで十分だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、佐々木先生、コメントなどをいただけますか。

○佐々木専門委員 佐々木です。

まず、進め方の動態のことと残留を分けてという考え方で、古い資料ということではあったのですが、動態のほうも永田さんが本当に分かりやすくまとめていただいたと思うのですが、ポイントはおっしゃっていたように、使っている剤が酒石酸とクエン酸は非常に吸収がよくて、一方でパモ酸ピランテルの場合は消化管の中だけに効かせるということで、その違いが分かるように、そこを意識してやっていたように感じます。

あと、ざっと見た中では間違いとかもないように思いますので、この方針でよろしいかと思えます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方から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。

それでは、事務局から、引き続き残留に関する御説明をお願いできますでしょうか。
○永田評価専門官 では、残留に関する知見というところなのですが、残留はもちろん使い方とか状況も関わってくるというところがございます。ということで、評価書の順番としては残留なのですが、使い方についても触れた上で御説明させていただければと思います。

参考資料2の2ページ目を御覧ください。

(3)に用途をまとめてございます。上のほうは動物用医薬品というところで、動物用医薬品の使い方なのですが、先ほど申しましたとおり、ヒトも動物も寄生虫駆除というところなのですが、回虫とか円虫とか線虫とかの寄生虫の治療に用いられるというところがございます。海外で馬とか豚と書いてあるというところなのですが、日本やヨーロッパでは馬のみに承認がございまして、ヒトと同様のパモ酸が用いられているというところがございます。ほかに米国等では、混餌で飼料に混ぜて使うというところで豚や羊などにも用いられていると聞いております。

ピランテルはヒト用医薬品というところで有名でございます。世界でよく用いられておりまして、もちろん日本でも使用されているというところがございます。WHOの必須医薬品リストにも収載されているといったものでございます。

(4)が医薬品としての作用機序、先ほど簡単に触れましたが、ニコチン作動薬で、脱分極遮断で寄生虫がけいれんとかとどまれなくなって、腸管から糞便とともに排出されるという機序になるというところがございます。

国内使用状況なのですが、畜産動物としては馬のみとなっておりますというところで、③の200 kg程度というところがございます。イヌの寄生虫駆除等にも使うというところで、イヌ用は約2トンと記録されておりました。

その下、国内で暫定基準値が設定されているのが、輸入品というところで、豚で筋肉・脂肪で1ppm、腎臓その他で0.1ppm、その他陸棲哺乳類というところで、馬等を含むのですが0.5ppmでございます。

その下2つが本当に御参考なのですが、事務局で算出した推定の摂取量というところで、成人と小児ということで、小児でいくと2.512 µg/kgでございまして、こちら、ADIは今後設定いただくとして、今データがあるNOAELと比較すると3ページの(3)の試験の結果というところですが大体1,000倍以上というところで、ばく露量としてもそれなりの幅があるという状況と思われるところでございます。

では、資料4の23ページ、残留の試験というところで評価書の話なのですが、先ほどと同様にモランテルと密接だということで、モランテルの話も振り返りつつというところで、まずモランテルについて御説明させていただきます。

モランテルの知見なのですが、しっかり試験が行われている印象なのかなと思われまして。具体的なデータとしては酒石酸での種差が書かれているところが25ページの表15で、血中の濃度では種別の種差がまとめられているというところがございます。ヒトよりは少ない

のですが、豚でやや多いというところがございます。

25ページの表16に家畜の尿中・ふん中の排せつ率を示しておるところでございます。下に参考に括弧でラットを載せているのですが、牛とは似ているのかなというところですが、特に家畜のところでは何か傾向はないのかなというところがございます。

残留しているものがどこというところが大事になってくるのですが、表17は先ほどの実験動物と一緒に *N*-methyl-propane-diamine というところで、これが故に残留の検出するものが *N*-methyl-1,3-propane-diamine というところがございます。右側のチオフェン環のところは少なめになっているところがございます。

11行目から表18なのですが、糞中未変化体でこれこそ家畜に投与して効能というところで深く関わってくるというところなのですが、豚では牛や羊よりも低いということで、分解を受けやすいのかなというところがございます。

27ページの表19は、牛の残留試験の結果でございます。肝臓で比較的残留が見られるのかなというところなのですが、この程度のようなところがございます。

32ページの表23でございます。子豚の試験、各臓器の残留ですが、比較的すぐに消失するのがこちらからも分かるのかなというところがございます。

33ページの9行目から表24でございますが90日投与、34ページの表25は91日というところなのですが、同様のところがございます。

次に、36ページの14行目から残留のマーカについて何が適切なのか考察しているということで、こちら前回の評価書にあったところなのですが、先ほどから申しておおり、*N*-methyl-1,3-propane-diamine が適切ですという考察が記載されているところがございます。

29行目から今回のメインの議題になりますピランテルでございます。こちらは、36行目から宮島先生のコメントに基づきまして、以後、事前資料から静脈投与と経口を入れ替えるなど、記載の整備をしております。

37ページの表26は豚での薬物動態のパラメータでございます。略語で書いていたのですが、上からクエン酸ピランテルを静脈内投与したもの、次がクエン酸ピランテルを経口投与したもの、3段目がパモ酸ピランテルを経口投与したものという形です。2段目と3段目を比較すると明らかなのですが、パモ酸のほうは C_{max} が10分の1程度とかなり低いところは吸収がそういうところなのですが、AUCを見ていただければ、低いのは低いのですが2.5分の1程度になっているところがございます。吸収がしにくいというところで、してもゆっくり吸収されるのかなというところではございます。いずれにしても吸収性は悪いところがパモ酸でございます。

次に、日本では承認が馬でのみされているというところで、38ページの表28ではロバでの知見ですが、剤型によってどう動態が違ってくるかというところとして、馬での効能や安全性や休薬に関わってくる知見だと思われま。

39ページの7行目からが、先ほどのラット、豚での試験と並行して行われているのです

が、標識物を用いた試験となっております。

右のページの図3に標識した場所を示している。ここも追加させていただいたというところがございます。

42ページの表36に放射活性濃度による残留を各畜種別に示しているところがございます。総残留となるのですが、肝臓で比較的ほかより多くみられるというところがございます。

表の下の8行目から代謝産物の割合について説明書きをしております、次のページの表37の結果で記載しているところがございます。

42ページの9行目からその話が記載されているというところございまして、ピリミジン環、つまりアミンの環の部分が安定で、代謝産物がほとんど*N*-methyl-1,3-propane-diamineに変換される物質が残留することとなっているというところがございます。

43ページの17行目からなのですが、馬についての見解というところで記載させていただいております。馬の残留に関する知見が右のページにもあるのですが、限られているというところで、提出された資料において、この見解が示されていたところで引用しています。内容としましては、他の動物種では似通ったデータが揃っているところで、馬でも同じような残留や動態だろうという内容でございます。ここは事務局から、試験のデータでもないので記載は不要ではないですかというところで24行目の下からコメントを書かせていただいている、宮島先生から記載しないでもよいのではないかとコメントをいただいているところがございます。

最後、44ページの⑦が馬の残留試験でございます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの残留のパートにおきましても、事務局から参考資料2と資料4について御説明いただいたところですが、まず、参考資料2におきましては、2ページの(3)用途に関しましては、日本では専ら馬ということなのですが、海外では豚などにも使われているとのこと。また、(5)国内の使用状況で、あくまでも参考ですがということですが、成人あるいは小児の推定摂取量なども示していただいたところ。す。

こちら、用途あるいは使用状況で御質問、コメントなどございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料4の評価書案をお進めいただいて、23ページの残留のところからスタートしていただきますが、こちらでは、やはりモランテルに関して最初に記載いただき、後半のところピランテルに関しても記載されておるような形です。

事務局のほうから、事前に先生方に質問事項として投げられておりましたのが、最後のところ、43ページの馬における代謝に関しての知見に関して、参考資料として代謝に関してのデータではなく見解について記載したけれども、それが必要かどうかということで、宮島先生からは削除しても構わないのではないかとコメントをいただきましたが、山

中先生はこの点、いかがでしょうか。

○山中専門委員 これはやはり実験データではないので、残留などの実際の数字というものは出てきていますので、これは書かなくてよろしいのではないかと思います。

○今井座長 どうもありがとうございました。

ただいまの山中先生からの御発言で、2名の先生から削除してよいということでしたが、ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、全体的なところで事務局からもパモ酸塩に関する特徴、あるいは酒石酸塩との比較なども分かりやすく御説明いただきましたが、佐々木先生、全体の残留に関して、御発言はございますか。

○佐々木専門委員 特にコメントはないです。分かりやすく、種差が、豚が吸収よかったりとかもあたりはしますが、基本的には比率も違いが出ていてということとか、反すう動物はやはり吸収がかなり遅くとかいう傾向も分かりましたので、私はこれでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、特に追加の御発言はよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 荒川です。

個別の話というよりも全体的な話なのですが、動物にこういったものを投与して肉などに残留している場合に、例えば、発色剤として硝酸塩とか、酸化防止剤としてアスコルビン酸とか、そういうものを食品に添加して売られていることが多いと思うのですが、そういう体の中の生理的な代謝とは違って、肉になって売られている段階での添加物による人為的な化合物の変化とか、場合によっては毒性物質、ニトロソ化合物になってしまうとか、このピランテルとモランテルはあまりニトロソ化合物になるような構造はしていないのですが、そういうような評価というのはもっと前の段階で、この薬そのものの評価の段階でチェックされているという理解でよろしいのでしょうか。

○今井座長 これは、事務局からご説明いただいてよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 ピランテル及びモランテルも2級アミンですので、今回、亜硝酸との反応というところは過去に試験されたデータがあり、一つの論点になっているところでございます。そちらは遺伝毒性の部分でもところでございますが、今回、薬をヒトが服用することでの安全性の評価ではございません。適切な表現かということはあるのですが、薬効量の何倍も毎日飲んで、一緒に例えばハウレンソウのペーストを何日室温放置したようなものを、同時に大量に取るというところを想定するのではなくて、畜産物として残留したものをヒトが摂取してどうかというところかとおもいます。適切なルートと量で適切に投与された動物に由来することが前提で、食品健康影響評価を前提として考えているところでございます。

特殊な状況でどうなのかということ踏まえた上でというところはもちろん考えているところがございます、そちらは次の遺伝毒性のところにも言及しておりますので、そちらで御説明させていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

荒川先生からまだ追加の御発言はあるかもしれませんが、早速遺伝毒性に説明を進めていただいて、そこでまた改めて御確認、御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは、事務局からさらに遺伝毒性の説明に進んでいただければと思います。よろしく申し上げます。

○永田評価専門官 それでは、続いて遺伝毒性に進みたいと思います。

参考資料2の3ページの問題点の整理・検討でございます。こちらが遺伝毒性の試験のポイントを整理した項目が最初に続いているというところでございます。

まず、①として *in vivo* の遺伝毒性試験を一部欠くというところでございます。こちらは、森田先生から表現ぶりとして一部ではなくてというところで、そもそも適切な *in vivo* の試験はないのではないかとというところで御指摘いただいているところでございます。

1つ目のポツですが、先ほどから述べておりますとおり、モランテルと主たる畜産物の残留物が同一であると推定されます。

次に、モランテルは遺伝毒性試験の結果がそろっていて、その上で陰性となっているというところがございます。

3つ目がピランテル、*in vitro* の試験は陰性となっております。モランテルと構造の異なるチオフェン環側の代謝産物、つまり、メチル基が1個ついてモランテルと異なっているものは、SOSクロモ試験というものを行いまして陰性という結果になっているところがございます。

森田先生からのコメントを評価書の試験というところでも追加したのですが、先ほどから述べております共通代謝産物、*N*-methyl-1,3-propane-diamine も、遺伝毒性試験ではもちろん残留物では抱合体とか結合体というところなのかもしれませんが、±S9という条件で試験を実施して、こちらでも陰性という知見があるというところがございます。

こういう点から遺伝毒性について問題はないかどうか、問題があるかどうかというところをご議論いただきたいと思います。

次に②でマウス精子頭部形成試験というものが遺伝毒性の試験ということで行われている論文の知見がございます。こちらは、パモ酸ピランテルを油剤にしまして、マウスの腹腔に通常ヒトが摂取する経口投与量の3倍～23倍程度を投与する。そうすると、精子の頭部に異常が見られたという論文の知見でございます。本日御説明をそこまでできないかもしれませんが、後ほど生殖発生毒性試験で影響がみられないということとか、アセチルコリン作動薬では内分泌学的に精子の形態異常が見られる場合もあるという知見もございませぬので、そういった可能性も踏まえ、投与経路も動物用医薬品として用いて畜産物を介し

てヒトが経口的に食品として摂取するという経路とは大きく異なるというところで、試験の適切性、適格性というところがどうかというところがございます。

めくっていただいて③が今、荒川先生から御質問のあった亜硝酸との反応で、遺伝毒性のニトロソアミンの生成に関する懸念というところがございます。ピリミジンが環状のアミンというところで、塩酸存在下で亜硝酸と反応して毒性を示すのではないかという試験が過去に幾つか行われてございます。国立遺伝学研究所にいらっしゃった土川先生という先生がいらっしゃいまして、土川先生が1970年代にこういった試験に取り組まれているところがございます。

そちらは、学会発表とか報告書とかではまとまっているのですが、論文という形になっていないものもございますので、追試等も行われておりというところで、尿経由試験といったもので確認等がされているところがございます。その試験は、いずれも条件がかなり特殊かなというようなところがございます。

参考となる評価というものがございます。5ページの(2)ですが、この評価を行う上で、過去の評価で参考となる資料というところで、先ほどから申しているモランテルは共通代謝産物ですが、実は左側は同じようなものですが、ここでは亜硝酸の反応については言及しておりません。モランテルについては、EMEAの評価書を引用して評価書の評価というところで、EMEAの評価書はほかの部分もしっかり書かれているというところで、これについてどうかというところを御検討させていただいてというところですが、このモランテルの評価のときには言及しておりません。

一方、②の食品健康影響評価は食品安全委員会が行ったもので、2009年にピペラジンというもので亜硝酸との反応で遺伝毒性の可能性がというところで言及はしております。ヒトでの同時暴露の可能性が否定できないとしつつも、ここではADI設定可能と評価しております。

対処方針としましては、まず、亜硝酸の反応物についてなのですが、その下に枠囲みの森田先生からのコメントを踏まえて記載しております。簡単に御説明させていただくと、森田先生からは、概要の話では、一部欠くという先ほどの話で実施されているのはこういう試験なので、2行目の後ろ、実質*in vivo*試験は実施されていないというところ。1)でAmes試験とかが実施されているというところで、DNA修復試験/Recアッセイ及び酵母の試験において陰性である。

2)の同一の主要代謝産物を生じる類似のモランテルが*in vitro*ではAmes陰性、DNA修復試験/Rec assay等というところで、*in vivo*では宿主経由試験及びマウス骨髄小核試験で陰性を示すことから、ピランテルの遺伝毒性に懸念は示されていません。

3)ピランテルのチオフェン環のほうは代謝されまして、当該物質については、SOSクロモテストに修正しておりますが、クロモテストで陰性知見が報告されているというところで、原著論文を確認していただいたというところがございます。

試験方法は、原文を確認はしましたが、別論文に記載の方法を用いたとあり、さらに当

該レビューをたどったのですが、ここ記載以上の情報はないと思われま

加えて、4)のピランテルの環状アミン部分はモランテルと同様に代謝されるが、本物質についてECHAに遺伝毒性の知見があるというところで、十分なデータとは言えませんが、サルモネラの変異原性試験で陰性と報告されているというところがございます。

以上より、ピランテル自身の遺伝毒性は不十分なものですが、共通代謝産物を生成する類似物質のモランテルの陰性知見並びに当該代謝産物の陰性知見からピランテルの遺伝毒性の懸念はないというところで、ピランテル自身の話というところでは、まず追加試験は不要というコメントをいただいております。

というところで、幾つか試験でポイントがあったのですが、こちらで評価書案に戻っていただけますでしょうか。今、ざっと口頭で説明して、もう一回整理をしたいと思います。資料4の評価書案で44ページからが遺伝毒性のところなのですが、45ページの表から説明させていただきたいと思います。

表38は、先ほどと同様、モランテルの結果をまとめています。こちらは申しましたとおり、いずれも陰性でございまして、46ページに見解、考察をしているのですが、9行目から食品を介して特段問題となる遺伝毒性はないと考えたと整理しております。

13行目からがピランテルでございまして、先ほど申しました試験成績をまとめているところです。青字が先々週、先生方に御確認いただいた際に、森田先生からコメントがありまして、試験の整理とか入替え等をしているところですが、先ほど申しましたとおり、*in vitro*で陰性の所見があって、47ページの*in vivo*のマウス精子頭部形成試験では陽性となっておりますが、48ページの右側のピランテル独自の代謝産物も陰性、表42で共通する代謝産物も陰性という形になっておりまして、表43が亜硝酸との話で、こちらが陽性といった知見が得られているところがございます。

このポイントとして残るのは、恐らくこのパモ酸ピランテルと亜硝酸の話なのかなというところなのですが、ここも含めて森田先生からコメントをいただいております、50ページになっております。ここは森田先生に御解説いただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○今井座長 森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 それでは、ピランテルと亜硝酸との反応について、Albaたちが2つ論文を出していますので、その説明をして私の見解を述べさせていただきたいと思います。

評価書の50ページからの中身を読み上げる形で説明したいと思いますので、よろしくお

願いたします。

酸性条件下は塩酸を入れたり、リン酸バッファーを使ったりとか幾つかのやり方があるのですが、酸性下でパモ酸ピランテルと亜硝酸ナトリウムの反応による変異原性のニトロソ化合物が生成するかどうかについての論文は、*in vitro*ではAlbaたちによる1988年の論文があって、*in vivo*でも同様にAlbaたちのグループによる1989年の論文があります。それらの概略について説明いたします。

*in vitro*での1988年の試験というのは、100 mg/mL、0.17 mMのパモ酸ピランテルと1.4 mM、100 mg/mLで同じ重量換算の亜硝酸ナトリウムをpH3.2、3.7、4.2、これは様々な緩衝液を使って調整したものを37度で60分間反応させて、その次にその塩化メチレン抽出物を50°Cで凝結乾固（evaporation）して、それを5 mLの水に再懸濁させました。それを幾つか希釈して、その変異原性をTA1535という株で評価したというものです。

その結果、リン酸バッファーでpHを調整したのですが、pH3.7で最も強い反応を示したわけです。そのときの変異コロニーの数はパモ酸ピランテル単独とそれに亜硝酸を加えたものとの比較において、S9を加えた場合で29に対する149、S9を入れない場合で29に対する127というふうに、4倍から5倍ぐらいのコロニー数の増加が認められて陽性であったというものです。

ただ、この無処置、何も処理していないTA1535の自然復帰コロニー数は、大体30前後でした。現在の通常の認識では、TA1535の自然復帰変異数は多分10前後ぐらい、15ぐらいまでだと思うので、高めと言えは高めですが、その辺はさほど問題にはならないと思います。

この論文は結果の記載が主体で、考察については特段なされていません。ニトロソ化については、いわゆるWHOのNAP試験、Nitrosation Assay Procedureという試験があります。どういう試験かといいますと、薬剤濃度を10 mM、亜硝酸濃度40 mM、塩酸を用いてpH3から4に調整したものについて、1時間と4時間反応させます。その目的は、二級アミンを有する医薬品を、服用ですからヒトが経口摂取した場合を模して、ニトロソ化合物ができるかどうか、そのニトロソ化合物が変異原性を有するかどうかを調べることにあります。

それに比べると、ここで用いた試験法は、適用濃度は低いものです。先ほど示しましたように、100 mg/mLで1 mM前後ということですので低いわけです。しかしながら、このAlbaたちの論文のやり方というのは、最終的に塩化メチレンによる抽出や凝結乾固、（evaporation）したり、再懸濁の操作を施していますので、試験感度というのは疑問が残ります。要するに、低濃度で薬剤処理をしたといっても、最終工程で濃縮とかをして感度が高められている状況になっている可能性があり、実態としては高濃度処理と変わらないのではないかと感じられます。

続いて、1989年の*in vivo*の試験の説明をさせていただきたいと思います。

これは、パモ酸ピランテル50 mg/kgと亜硝酸ナトリウム80 mg/kgを同時に3日間マウスに経口投与します。そして24時間ごとにマウスの尿をサンプリングして、その0.2 mLを、TA1535株を用いた変異原性試験に供したというものです。対照としては、それぞれ薬剤単独並びに無処理の尿を設定しているということです。

その結果、ピランテルと亜硝酸を同時投与したものは軽微な変異コロニー数の増加を示したとしています。最大反応は投与2日後のもので、投与1日後、3日後のものは数が増えていませんでした。実際の反応の程度ですが、2日後の処理群で、亜硝酸ナトリウムを加えたものが60、無処理の尿が37、薬剤単独、ピランテルだけでは45、亜硝酸だけでも42という

ことで、60というのはほんのわずかの増加でした。

著者たちは、このわずかな増加の原因として、生成したニトロソ化合物の吸収が悪いこと、ニトロソ化反応が恐らく低いのではないかということ、生成したニトロソ化合物の変異原性活性が弱いのではないかと推察していました。

ほかの幾つかの薬剤についても同様の試験をしているのですが、明らかな反応を示したものはいずれも時間依存性が認められています。24、48、72時間というふうに尿を取ってきているわけですが、明確な反応を示したものはいずれも処理時間依存的というか、サンプリングタイム依存的にコロニー数の増加が認められています。

しかしながら、このピランテルに関してはそういった時間依存性がないことと、いわゆる2倍以上のコロニー数の増加もないということから、私自身は軽微な増加というこの結果は陰性と判断しています。論文では、軽微な増加が認められたという表現をしているだけで陰性とは述べられていませんし、もちろん統計処理はなされていません。

以上から、*in vitro*でのニトロソ化合物の生成というのは、食品を介してのばく露ではあり得ない高用量での陽性知見であるということ。*in vivo*ではその活性はほとんど示されていないということから、亜硝酸ナトリウムとの反応によるニトロソ化合物の生成の懸念は問題とならないと考えます。問題とならないというのは最終的に肉を食べてという条件下ですが、そういったことからこの知見は動物用医薬品の食品を介した評価で考慮する知見としては適切でないと考えられていると今まとめていますが、それは妥当と判断いたしました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局から追加で御説明はございますか。よろしいですか。

○永田評価専門官 ありません。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま事務局からの御説明と、森田先生からの御説明はニトロソ化の話に関して、口頭では御説明いただきましたが、この遺伝毒性に関しまして、大きく2つに分けて確認してまいりたいと思います。

まず1つ目、前半部分ですが、モランテルに関しては*in vivo*の試験も含めて遺伝毒性試験がそろっていてネガティブという判断が既になされている。一方で、ピランテルに関しましては、*in vivo*の試験を実質的には欠いている状態だけれども、剤そのものとして遺伝毒性をどのように判断するかということです。

事務局からの説明あるいは森田先生からの文章の御説明では、ピランテルに関しても遺伝毒性はないと判断してよいのではないかとということとまとめていただいているところですが、その点に関しまして、まず、下位先生からコメントいただけますでしょうか。

○下位専門委員 下位です。

森田先生は非常によくまとめてくださっていますので、この剤そのものについては良い

のですが、少し気になったのは、先ほどの荒川先生の食べる肉の中における亜硝酸への影響というものが気になったのですが、今日、代謝を見ますと残留しているのがほとんど代謝産物Aと言われているものですよね。これに関しては、ダイレクトには遺伝毒性がないのですが、これをもし亜硝酸処理した場合にはどうなるのかなと少し気になりました。

実際に私たちの口に食肉から入るものとして考えると、こういう代謝産物が口に入ってくる可能性があるわけですね。ただ、休薬期間とかがあるので、ほとんどの動物の体内から消えているということであれば問題ないと思います。

ピランテルそのものの遺伝毒性に関しては、森田先生の御意見で良いと私は思っております。先ほどの少し気になったことです。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

下位先生から、モランテル、ピランテルに関して2つの大きな問題、前半部分に関しては、ピランテルの遺伝毒性そのものの性質としては問題ないとコメントをいただいたと理解しています。

後半にコメントいただきました亜硝酸の関係につきましては、一息置いて、後半でまた議論させていただきたいと思います。

引き続きまして、山田先生、ピランテルの剤そのものの遺伝毒性に関して、コメントいただけますでしょうか。

○山田専門委員 森田先生から説明していただいたように、問題ないということで、評価書に記載されているまとめでよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、山田先生に引き続きまして、遺伝毒性の後半の議論のポイントになっただけです代謝物と亜硝酸の反応物に関してのリスクをどのように考えていくかという点に関しまして、森田先生からも口頭で2つの論文を御説明いただいたところですが、そちらに関してお考えをお聞かせいただけますでしょうか。

○山田専門委員 亜硝酸を使った*in vitro*と*in vivo*の試験を2つ森田先生が解説された内容がありましたが、これから考えて基本的には問題ないと考えて良いのではないかと私は思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、マイクを下位先生にお返ししますが、下位先生が先ほど亜硝酸との反応物に関しまして、少し御懸念があるようなコメントをいただいたと理解していますが、その点をもう少し御説明いただいてもよろしいでしょうか。

○下位専門委員 パモ酸ピランテルは非常に吸収が悪いですね。今回、この亜硝酸の同時投与で、*in vivo*で亜硝酸の影響を見ているのですが、これはこれで良いと思うのです。ただ、メインに使用されるのはパモ酸でしたでしょうか。クエン酸とかいろいろありますが。

○今井座長 国内においてはパモ酸だと考えています。

○下位専門委員 パモ酸ですね。そうしたら吸収率が非常に悪いですので、それほど問題ないかと思うのですが、筋肉中には代謝物が検出されているので、食肉として食べた場合に、休薬期間と考えてほとんど動物の体の中になければ問題ないと思います。もし、残っていた場合には亜硝酸との関係は気にはなりますが、実際に *in vitro* で、今回この剤そのものでやった亜硝酸処理に関しては、非常に亜硝酸ナトリウムの濃度とかが高いのです。実際に、人間などの唾液中の亜硝酸濃度はもっと低いので、恐らく反応生成物はそんなに生成してこないだろうと思われるのです。

その辺が、さっき荒川先生の御意見があったので気になったのですが、この剤に休薬期間があり、ほとんど動物の中に代謝産物が残っていないということであれば、全く問題ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

この件に関しまして、多分真っ白と考えて良いかどうかという変な質問の仕方をする、完全に白ですと言うのも少し難しいかなと私自身は感じている一方で、評価書案を見ていただきたいと思います。49ページの32行目から34行目まで、あくまでも案ですが、事務局として現時点では、以上より、当調査会としては、ピランテルは動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとまとめられていて、適切に用いられる限りということと食品を介してということに関しては、行間を読むと、やはり森田先生などもおっしゃっていたように濃度というものが現実的な濃度かどうかということとを考慮した上で思っているのが一つです。

もう一つ、座長が自分の意見を申し上げるのも恐縮なのですが、私自身が思うのは、先ほどから亜硝酸の濃度条件についても言及されていますが、恐らく亜硝酸の濃度というのはこの剤、ピランテルあるいは一部モランテルを介して摂取したときの亜硝酸と、もう一つ、議事録として残していただくかどうかは別として、以前からヒトの発がん性を考えるときに、食品に含まれるメチルアミンと亜硝酸との反応性というのは長く話題にはされてきました。それを考えると、実は食品を介しての二級アミンの摂取量は50ppmとか100ppmという量を日常的に我々は摂取していて、先ほど申し上げた共通項としての亜硝酸濃度というものをやはり並行して摂取しているということであって、私自身はそのようなこともこの剤だけの評価というよりも、一般の生活者の食生活そのものを考えたときに、この剤の亜硝酸との反応性は殊さら問題にする必要はないと思っているのですが、その辺りも踏まえて、事務局のほうでその辺を文章にすることはできないと思うのですが、この32行目から34行目の文章をもう少し丁寧に説明することは可能ですか。

○永田評価専門官 先生方と御相談させていただきながら、詳細に書くというところで文案を作成したいと思います。

補足なのですが、一応暫定基準値というところは先ほど御紹介させていただいたのですが、参考資料の2ページの真ん中あたりにあるとおり、基準値は定められています。豚で

1ppmというところではあるのですが、全ての豚に使われているという前提で暫定基準値、推定摂取量等が書いています。実際は、薬の場合は特に全ての豚に使われているというわけではないため、かなり過剰な評価がされている条件で推定摂取量がこういう形になっているというところではございます。

腰を折ってしまってあれなのですが、32行目からの文案については、より適切にというか動物用医薬品の特殊性を踏まえて、より強調してということについて修文させていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

○永田評価専門官 吉田委員からコメントがあります。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田（緑）委員 先生方、ありがとうございます。

恐らくお送りしたモランテルの本基準の報告でも分かると思うのですが、そこにTMDI、先ほども最初の項目で一ノ瀬さんが説明してくれましたが、先ほど永田さんもおっしゃっていたかなり過剰な摂取量が全ての畜産物に残るとしていたとしても、これが大体34.3 µg/人/日という非常に低い値でして、今回の亜硝酸とどういう反応かということは、非常に高用量で起き得るとするのは今井先生と同じなのですが、我々は食品を介したというところではございまして、この50ページの実験条件を拝見しても50 mg/kgですよ。これがピランテルで、亜硝酸についても80 gで、両方が実験条件下では非常に大量であれば起きるけれどもということを先生方に御考察いただいて、御評価いただければありがたいと思っております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

実は時計を見ますと、予定されていた4時に既になってしまっていることもあり、このポイントについては、今、吉田委員からもコメントをいただきましたが、実験されている条件は、非常に高濃度の特殊な条件でされているということも評価書案に可能であれば少しさらに盛り込めるかどうかという検討も踏まえながら、冒頭にありましたようにこの2つの剤について取りまとめた評価書案を進めていくかということも含めて、今回がスタートで次回また改めて議論する機会もございますので、今回は遺伝毒性の御専門の先生から御説明をいただいて、意見をいただいたということとどめさせていただいて、次回までのメールなどでのディスカッション並びに次回の議論の中でさらに詰めていければと思っております。

事務局、そのようなことでよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 それでは、本日の審議ですが、どこまで行きましょうか。

○永田評価専門官 時間が過ぎているのですが、できれば、併せて評価して良いのかというところで、PODに関する試験というところについて御説明させていただけるとありがた

いのです。

○今井座長 それでは、よろしくお願ひいたします。

○永田評価専門官 それでは、時間が押して申し訳ございません。説明させていただきます。

参考資料2の4ページの④はPODとなる試験というところでまとめております。1つ目のポツが畜産物の残留でヒトへの毒性を考える上では、ヒトの医薬品ではパモ酸塩を用いるので関連知見はあるのですが、医薬品のヒトへの安全性評価ではなく、食品を介したというところですので、吸収率の高い酒石酸塩の結果をPODに関する試験という考えでよろしいでしょうかという点。

次のポツが93週のラットの試験と2年間のイヌの試験というものがされているのですが、発がん性については評価できないものの、遺伝毒性は陰性というところでまとまるというところでしたら、特に追加の試験は要さないでよいという2つのポイントでございます。

試験内容について御説明させていただきます。

参考資料の9ページに93週のラットの試験を抜粋しております。こちらは記載整備等評価書案本体については、中山先生から御修文をいただいております。この概要ペーパーでは既に反映させていただいております。こちらの試験では93週のものなのですが、試験期間が短いということと頭数も限れているというところで、発がん性については、言及は難しいだろうというところがございます。NOAELについては2.9 mg/kg体重/日というところが取れておまして、所見は表7に整理しておりますが、山口専門委員から、臍臓の経時的な変化について解説をいただいております。それを踏まえて所見を修正しているところがございます。

また、井手先生からヘモグロビンの減少についての追加の御提案がありましたので、こちらは追加しております。

11ページの(2)がイヌの2年間の試験でございます。こちらでも発がん性の判断は、イヌの2年間というところなので難しいのかなというところがございます。

それで、少し慌ただしくなり申し訳ないのですが、資料4評価書案の71ページの③に発がん性試験について整理しているというところがございます。欧州医薬品庁のEMEAにおいて、発がん性試験として認められませんかというところでは書かれているところがございます。

彼らの考え方としてどうなのかということなのですが、最近イヌの医薬品でピランテルが入っているものが出ておまして、その評価書が出ておりました。そこにこちらの文章が引用されておりました。まさにイヌ用というところで、イヌの2年間の試験も踏まえてということなのですが、医薬品としてかなりの量を、イヌは医薬品で使って云々というところの状況の判断ということで、発がん性に関する追加試験は必要ないという形で判断しているところがございます。

モランテルについては、発がん性試験として陰性の御判断を既にいただいているということと、遺伝毒性の御判断、代謝や残留などを踏まえてというところで発がん性試験の追

加の試験は不要であり、また、こちらのまとめにおける試験から懸念はないという形で整理させていただいている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す。

ただいま、事務局から短くPODとなる試験に絡めて、パモ酸だけではなくて酒石酸ピランテルなども使って評価していく、むしろ酒石酸ピランテルのデータを中心に評価していくという考え方について、あるいは発がん性を評価できる試験がないということに関して、御説明をいただいたところです。何につけ、先ほども議論になりましたが、遺伝毒性がどのような形でまとめて、文章を作成して、客観的に見て、遺伝毒性なしと判断して良いかという評価書を仕上げていくことが非常に大事だと思いますし、発がん性につきましては、最終的に安全係数まで関わってくる重要なポイントでありますので、評価書案の71ページの4行目からございますピランテルの発がん性試験についての現時点で赤字になっている文書ですが、この点につきましても、先生方、次の専門調査会における議論までに十分吟味をいただいて、良い評価書に仕上げたいようにと考えております。

現時点でPODになる試験の考え方ですとか、冒頭の話に戻りますが、モランテルとピランテルを1つの評価書としてまとめていくことの妥当性に関して、本日の御発言の機会はこれで最後になるのですが、この場で先生方から御意見をいただければ、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

構造ですとか代謝のところでもお話しいただきましたところですが、モランテルの評価自体が既に終わっていて、主たる残留物となる代謝物が両者共通しているところは非常に重要だと思っておりまして、今日幾つか論点はまだ残っている部分はございますが、特に御意見ないようでしたら、ピランテルとモランテルを併せた形での評価書案として取りまとめていくという形で、本日のまとめにさせていただければと思います。

ほかに先生方から追加がございませんようでしたら、次回までに事務局から再度評価書案の修正版をお送りさせていただきまして、先生方から引き続き、御意見をいただくようになるかと思っております。そのような形でよろしくお願いいたします。

それでは、引き続き議事（3）その他に入らせていただいてよろしいでしょうか。事務局、その流れでよろしいですか。

○永田評価専門官 特に追加のものはございません。

次回の調査会なのですが、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 本日は予定していた時間を超過して申し訳ございませんでした。

これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)