

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第 198 回議事録

1. 日時 令和6年4月17日(水) 14:41~16:49

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web 会議システムを併用)

### 3. 議事

- (1) 飼料添加物(カシューナッツ殻液)の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤(動物用シノラル液))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)

山中専門委員、赤沼専門委員、新井専門委員、井上専門委員、今井専門委員、植田専門委員、  
大山専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、

(専門参考人)

小林専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、糸井係長、  
小林係員

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和6年4月17日現在)

資料2 (案)飼料添加物評価書「カシューナッツ殻液」

資料3 (案)動物用医薬品「スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤(動物用シノラル液)」

参考資料1 (案)対象外物質評価書「アナカルド酸」

参考資料2 (案)動物用医薬品・飼料添加物評価書「サルファ剤」

参考資料3 動物用医薬品評価書「トリメトプリム」

## 6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第 198 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇〇、〇〇〇が御欠席で、11 名の専門委員が御出席です。

専門参考人として〇〇〇に御出席いただいております。また、議事（2）から〇〇〇に御出席いただくこととしています。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 まず、議事の説明からさせていただきます。本日の議事は「飼料添加物（カシューナッツ殻液）の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液））の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、〇〇〇より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきますようお願いいたします。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料 1 から 3、参考資料 1 から 3 及び机上配布資料 1 から 3 でございます。

資料に不足等はございませんか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇 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」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。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、議事（1）のカシューナッツ殻液に関しまして、〇〇〇が平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）の①に該当する旨、御報告がございました。そのほかの専門委員の先生方につきましては、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま事務局から御報告いただいたとおり、〇〇〇におかれましては、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）の①に該当することから、議事（1）には参加せず、議事（2）から御参加いただく予定です。また、それ以外、御提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ありがとうございます。

それでは、〇〇〇におかれまして、議事（1）飼料添加物（カシューナッツ殻液）の審議の

際には御退室をお願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

(〇〇〇退室)

〇〇〇 それでは、続きまして、次の議事「飼料添加物（カシューナッツ殻液）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 説明させていただきます。本日、通信状況が安定しておりませんので、説明の途中で音声途切れる等ありましたら、先ほどのようにお声がけいただければ幸いです。

それでは、お手元に資料2、参考資料1及び机上配付資料1を御準備ください。今回御審議いただきますカシューナッツ殻液は、牛の暖気、いわゆるげっぷに含まれる温室効果ガスであるメタンの生成を削減する効果を持つと考えられております。今般、農林水産省からこのカシューナッツ殻液を飼料添加物として新規指定することに係る評価要請がございまして、今回食品健康影響評価をお願いするものでございます。

それでは、5ページを御覧ください。評価対象飼料添加物の概要でございます。カシューナッツ殻液、以下「CNSL」と略させていただきます。こちらのCNSLは、6行目から記載のとおり、複数の成分から構成される混合物であるため、分子式及び分子量は特定することができないとされております。また、CNSLに含まれる成分については、(2)、(3)に記載のとおり、アルキルフェノールであり、主成分であるアナカルド酸を61%程度含みまして、そのほか同じくアルキルフェノールのカルドール、カルダノール及びその他フェノール類並びに脂肪酸等を含んでおります。また、各種アルキルフェノールの構造式は5ページから7ページに記載のとおりでございます。

それでは、7ページを御覧ください。15行目から原体の製造方法を示しております。CNSLは、カシューナッツの実の殻を圧搾して油を絞り、ろ過することで殻を除き、得られるものでございます。

また、原体混在物に関する情報をその下に示してございまして、CNSLの重金属分析を行った結果、ヒ素やカドミウム、水銀は検出されず、唯一検出された鉛も管理基準値である2ppm以下でございました。また、かび毒分析、336種類の農薬成分を対象に分析を行った結果、全て検出限界以下でございました。

次のページを御覧ください。製剤に関する情報でございます。本飼料添加物は、原体に賦形剤2成分及び安定化剤2成分を混合して製造するものでございます。また、本飼料添加物の賦形物質等についてですが、評価書に記載し、公開されることにより、企業の知的財産等が開示され、不利益が発生するおそれのある内容のため、本評価書では13行目から16行目に記載のとおり、具体的な物質名は出さず、各成分の添加目的で記載することとさせていただいております。

続きまして、25行目を御覧ください。対象飼料及び添加量です。本飼料添加物の対象家畜は牛でございまして、添加上限量は0.1%とされております。

次に、使用目的及び使用状況でございます。34行目から御覧ください。CNSLに含まれる各

種成分は、食用として用いられるカシューナッツに同じ成分が含まれていることが確認されており、また、国内では 2012 年より、本飼料添加物と同じ成分・組成の混合物が飼料原料として家畜に使用されております。また、これまでに当該飼料原料を使用して家畜やその生産物について、安全性に関する問題は報告されておりません。

ここで少し補足させていただきます。既に飼料原料として同成分・同組成の混合物が使用されております CNSL が、飼料添加物の指定を新たに受けたいと希望する経緯について説明させていただきます。飼料添加物として指定されていない場合、メタンを削減するという効果・効能を目的として販売することができないという規定がございます。こちらの規定の詳細については机上配付資料 1 に記載しております。これらの理由から、メタン削減を目的とした飼料添加及び販売等を行いたいという希望がございまして、今般、CNSL を飼料添加物として新規指定に係る申請が農林水産省に行われたという経緯がございまして。

補足の説明は以上でございます。

続きまして、安全性に係る知見の概要です。23 行目にまず原体についての知見を示しております。先ほども申し上げましたが、CNSL に含まれる各種成分は、人がカシューナッツとして通常食している部分にも含まれることが確認されております。厚生労働省の報告書によりますと、1 日当たりのカシューナッツ摂取量は、28 行目から記載しておりますとおり、全体と高齢者どちらも 0.039 g、小児では 0.035 g でございました。カシューナッツに含まれるアルキルフェノールは 1,350 µg とされておりますので、1 日当たりのカシューナッツ由来 CNSL 成分摂取量として換算いたしますと、全体と高齢者では 52.65 µg、小児では 47.25 µg と考えられました。

続きまして、37 行目を御覧ください。原体の主成分であるアナカルド酸について記述をしております。前回肥飼料調査会においてアナカルド酸については食品健康影響評価を実施していただきまして、結論としまして、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価いただいております。

続きまして、賦形物質等の知見についてです。次のページを御覧ください。本飼料添加物の賦形剤 2 成分のうち 1 成分につきましては、食品安全委員会において、飼料添加物の賦形物質及び希釈物質に使用される物質として、人の健康に影響を及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると評価がされています。また、JECFA では、食品添加物としては「ADI を特定しない」と評価されております。安定化剤 2 成分のうち 1 成分では、食品安全委員会において評価され、「動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる」とされております。このため、賦形剤 2 成分のうち 1 成分及び安定化剤 2 成分のうち 1 成分については、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」、以下「評価の考え方」と略させていただきます。こちらの評価の考え方の 3、ADI の設定や MRL の設定は不要とされている成分に該当すると考えられました。また、もう一方の安定化剤は、動物用ワクチンの添加剤として既に評価が行われており、こちらは評価の考え方の「2. 食品添加物として使用さ

れている成分」に該当すると考えられました。もう一方の賦形剤については、評価の考え方「1. 食品又は食品から通常摂取されている成分」に該当すると考えられました。

以上のことから、本飼料添加物に含まれている賦形物質等は、その使用状況及び既存の評価を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えられたというふうにまとめております。この結論で問題ないか、審議をお願いいたします。

続きまして、残留試験の説明に入らせていただきます。

(1) の試験でございます。ホルスタイン種に CNSL を 92 日間混餌投与し、血液及び直腸便を採取して CNSL 成分を測定した試験でございます。

結果としましては、CNSL 成分は血液中では検出限界以下、直腸便中からは CNSL 成分が検出されました。また、並行して実施された病理組織学的検査では、投与に関連した異常はみられませんでした。

次のページを御覧ください。次の残留試験です。(2) の試験が肉用牛に対して CNSL を 31 日間混餌投与したもの、(3) がホルスタイン種に CNSL を 31 日間混餌投与したもの、(4) が系統種不明の泌乳牛に対して CNSL を 7 日間混餌投与した試験でございます。(2) から (4) の結果につきましては、表 1 にまとめて記載をしております。表 1 を見ていただくと分かる通り、筋肉や各種臓器、乳汁などにおいてもアナカルド酸、カルダノール、カルドールはいずれの投与群においても検出限界未満でございました。

また、審議の際に少しお願いしたいことがございまして、表の脚注、米印を御覧ください。29 行目から 31 行目でございます。こちらは事務局内で (2)、(3) は 31 日間、(4) では 7 日間というふうに混餌投与日数が異なることがより分かるようにしたほうが良いとの御指摘を受けまして、青字の部分を追記させていただいております。こちらの修正について御意見ございましたら、審議のときにどうぞよろしくをお願いいたします。

次に、12 ページを御覧ください。最後の残留試験です。ホルスタイン種に CNSL を 7 日間投与したもので、乳汁に対し CNSL 成分を測定しております。結果としましては、CNSL 成分は検出限界以下でございました。

続きまして、対象動物における安全性に関する知見を説明させていただきます。

(1) の安全性試験です。ホルスタイン種に CNSL を 92 日間、33 g/頭/日で投与を行いました。結果としましては、試験期間を通し体重に差はみられず、病理組織学的検査においても投与に関連した異常はみられませんでした。このことから、21 行目から記載しておりますとおり、本飼料添加物の 33 g での添加については、牛に対する安全性に問題はないと考えたと記載をしております。

続きまして、(2) の試験を御覧ください。ホルスタイン種に CNSL を 28 日間混餌投与したものです。混餌投与の量としましては、0.01、0.025、0.05% の CNSL を混餌投与しております。こちらの結果は 31 行目から記載しております。試験期間を通し、死亡例はなく、一般状態及び体重に本飼料添加物の投与による異常はみられなかったという結果でございます。

また、併せて行いました血液学的及び血液生化学的検査についても有意な変動はみられませ

んでした。そのため、結論として、34 行目から記載の本飼料添加物の 0.05% CNSL での添加について、牛に対する安全性に問題はないと考えたとしております。

続きまして、(3) の飼養試験でございます。こちらはホルスタイン種に対して、CNSL を 40 mg/kg 体重/日となるように 3 週間混餌投与を行っております。混餌投与の際には 60% 又は 22% CNSL 含有ペレットを使用しております。

結果は 11 行目から記載のとおりでございます。いずれの投与群においても死亡例はなかった。また、飼料の消化率に影響はなく、投与動物への健康状態にも異常はみられなかったという結果でございます。

このことから、14 行目に記載のとおり、本飼料添加物の 60% 又は 22% CNSL 含有ペレットでの添加について、牛に対する安全性に問題はないと考えました。

このことについて、下のコメントボックスに記載のとおり、〇〇〇からコメントをいただいております。事前のコメント照会の時は動物の健康に関する記述である赤字部分が記載されていなかったのですが、〇〇〇からコメントをいただきまして、事務局で再度調べたところ、参照資料 1 に健康状態に関する記載がございました。そこで、赤字のように修正させていただいております。また、このことについて〇〇〇からは、了解いたしましたコメントをいただいております。こちらの修正について御意見ございましたら、審議のときをお願いいたします。

最後の飼養試験について説明させていただきます。(4) のライシン牛を用いた飼養試験でございます。CNSL を 27 日間混餌投与したものでございます。こちらは同じ牛を用いて時期を分けて試験 1、試験 2 と投与を行っております。試験 1 では 40 mg、試験 2 では 60 mg/kg 体重/日で CNSL を投与しております。

こちらの結果は 14 ページの 4 行目から記載しております。いずれの投与群においても死亡例はなかった。また、摂餌量や飼料の消化率に影響はなく、投与動物の健康状態にも異常はみられなかったとしております。

結論としまして、8 行目から、本飼料添加物の 40 mg 及び 60 mg/kg 体重/日での添加について、牛に対する安全性に問題はないと考えたとまとめております。

こちらにつきましても、〇〇〇からコメントいただきまして、同じく健康状態に関する記載が見つかりましたので、赤字に修正をさせていただいております。

それでは、最後、15 ページの食品健康影響評価を御覧ください。2 行目から CNSL の添加目的を記載しております。

また、4 行目からは、1 日当たりのカシューナッツ由来の CNSL 成分摂取量についての記載を行っております。7 行目からは、国内では 2012 年より、CNSL と同じ成分・組成の混合物が飼料原料として家畜に使用されており、これまでに安全性に関する問題は報告されていない旨、記載させていただいております。また、10 行目から 13 行目にかけては、CNSL の主成分であるアナカルド酸の食品健康影響評価を記載しております。

14 行目からは、本飼料添加物に含まれている賦形物質等について記載をしております。その使用状況及び既存の評価を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとまとめておりますが、本文で修正がありましたら、こち

らも修正させていただきます。

17 行目から残留試験の結果をまとめております。こちらの記載につきましても、審議により結果が変わらなければ、この内容でまとめさせていただきたいと思うのですが、審議によっては文言を修正したいと思っております。

20 行目からの安全性試験及び飼養試験のまとめについての記載も同様に、審議内容によってこのままの記載又は修正をいたします。

22 行目に最後のまとめを記載しておりまして、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、本飼料添加物が、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えたとしておりますが、この評価で良いか御審議をよろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の説明について御意見、コメント等ございますか。

まず、製造方法で、賦形物質についてこのようなものが使われていて大丈夫だろうということになっているのですが、この辺りについて、皆様、よろしいでしょうか。一般的なものが使われているかなと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、11 ページの脚注の部分です。米印の青字の書きぶりについて、こういう形で大丈夫でしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。11 ページの青字で書いてくださった脚注なのですが、(4)の試験は投与前についても言及されています。すみません。もとの試験情報を見ていないのですが、恐らくこの投与前のデータは各組織に検出された場合の対照だと思われるので、この脚注では、特に投与前の内容は書かなくて良いのかなと思って拝見しました。

以上です。

〇〇〇 そうですね。投与前については、普通検出されないという形になっているかと思うので、その辺は書きぶりを少し変えていただくのが良いと思います。よろしいでしょうか。

〇事務局 事務局でございます。

承知いたしました。それでは、米印の 30 行目の投与前という記述と 31 行目の投与前という記述、どちらも削除という形で対応させていただきます。

〇〇〇 お願いいたします。

次に、安全性試験や飼養試験についてですが、幾つか〇〇〇からの御指摘がありまして、健康状態についての記述が不十分だったようなのですが、このような形で書き加えてあるということで、〇〇〇、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、全体の取りまとめとしての食品健康影響評価ですが、ここの書きぶり等について御意見ございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、これまでの審議をもとに、本飼料添加物に係る評価を取りまとめたいと思います。

カシューナッツ殻液については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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ことで、資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

幾つか書き直しの部分がありますが、ごくわずかのことなので、このような形で取りまとめていただくということで、各専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、本日いただいた文言の修正等を加えて、評価書をまとめさせていただきます。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、よろしく願いいたします。

○○○ 次の議事（2）からは、○○○と○○○に参加をお願いしたいと思います。

○事務局 ○○○及び○○○の参加の操作をいたします。少しお時間をいただきたいため、休憩を兼ねて、次の議事（2）は15時15分から始めさせていただきますと思います。

○○○ 分かりました。

それでは、一度休憩に入ります。次の議事は15時15分から始めますので、よろしく願いいたします。

（休 憩）

○○○ それでは、定刻になりましたので、次の議事「動物用医薬品（スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液））の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 資料3の「スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液）」について説明をさせていただきます。机上配付資料2と3及び参考資料2と3につきましても御準備いただきたいと思います。

まず、経緯について、机上配付資料2を用いて説明させていただきます。

本製剤、動物用シノラル液についてですが、こちらは平成8年7月1日に新規承認を得た製剤でございます。平成14年1月23日に効能追加豚のストレプトコッカス・スイス感染症によるレンサ球菌症の承認が行われました。

平成17年8月5日に農林水産大臣から効能追加に対する再審査申請に対する評価要請がなされました。

この再審査申請に対する評価要請につきましては、平成17年8月29日の第32回動物用医薬品専門調査会におきまして、ADI設定を検討した上で回答するとし、継続審議となりました。

この回答を受けまして、平成17年9月13日に厚生労働大臣からスルファメトキサゾール及びトリメトプリムの残留基準値設定の評価要請がなされました。



その後、ポジティブリストの制度が導入されました。また、食安委において、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」が定められて、いわゆるポジティブスキームというもののなのですが、こちらが設定されました。

その後、平成18年7月18日に厚生労働大臣から、こちら2成分につきまして設定された暫定基準値の評価要請がございました。

この評価要請に関しまして、令和3年3月2日、トリメトプリムにつきましてポジティブスキームを利用して評価が行われまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できると考えられると評価がされました。

また、令和6年2月13日、記憶に新しいかと思いますが、スルファメトキサゾールにつきましては、サルファ剤10成分として評価が行われまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できると考えられると評価がされました。こちらは現在、答申の準備中でございます。

今回の審議につきましては、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムにつきまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できると考えられると評価されたことから、本製剤の再審査申請に伴う食品健康影響評価を再開するものでございます。

また、こちらはスルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤でございます。その合剤による毒性影響につきましても御審議いただければと考えております。

それでは、机上配付資料3について簡単に説明させていただきます。机上配付資料3につきましては、前回、サルファ剤の評価書で御審議いただいた内容と、今回、動物用シノラル液の評価書で御審議いただく毒性試験の対比表、一覧表となっております。こちらにつきましても御参考にしていただければと思っております。この一覧表の赤字で示したところなのですが、サルファ剤で評価をしていただいたにもかかわらず、こちらのシノラル液の評価書で、当初コメント照会時で見ていただいたときに反映されていなかったところがございますので、赤字のように修正をしたというものでございます。参考にしていただければと思っております。

それでは、資料3について説明させていただきます。

まずは8ページを御覧ください。主剤についてです。本製剤の主剤は、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムでございます。本製剤1 mL中にスルファメトキサゾールが83.3 mg、トリメトプリムが16.7 mg含まれております。5対1の割合で配合されているものでございます。

効能・効果につきましては、適応症は、豚における大腸菌による細菌性下痢症、豚胸膜肺炎、ストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症でございます。

用法・用量ですが、対象物は豚でございます。4か月齢を超える豚を除くものでございます。大腸菌による細菌性下痢症には、1日体重1 kg当たり本剤0.05～0.125 mLを飲水に均一に溶かして、5日間経口投与するものでございます。豚胸膜肺炎には7日間経口投与し、ストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症には5日間経口投与するものでございます。

添加剤につきましては、本製剤には、溶解補助剤3成分、溶剤2成分及び着色剤が含まれて

おります。こちらの添加剤の成分につきましては、「食品安全委員会の公開について」に基づいて、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあるものとなりますので、最終的には削除することとなります。

次に、開発の経緯及び使用状況でございます。経緯につきましては、先ほど机上配付資料で説明させていただいたとおりでございますが、9ページの2行目を御覧ください。日本において、そのほかにスルファメトキサゾールとトリメトプリムが配合された動物用医薬品は、豚のヘモフィルス感染症並びに鶏のコクシジウム病及び大腸菌症に使用されております。人用医薬品としては、様々な全身性感染症の治療薬として使用されております。

今般、ハヤシアグロサイエンス株式会社より本製剤の再審査期間の2年間に調査した使用成績をもとに、再審査申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の再審査に係る食品健康影響評価が要請されたものでございます。

下の脚注を御覧ください。本製剤は承継によりまして、2024年1月現在では製造販売業者は渡辺ケミカル株式会社ということでございます。

次に、21行目を御覧ください。主剤についてですが、スルファメトキサゾールにつきましては、葉酸合成を阻害する静菌的に作用するスルフォニアミド系合成抗菌剤でございます。スルファメトキサゾールは、先ほど御説明しましたとおりポジ剤スキームで評価されまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と評価されております。

次に、トリメトプリムでございます。こちらは葉酸合成及び活性化を阻害する合成抗菌剤でございます。

次のページに行っていただきまして、こちらにつきましてもポジ剤スキームで評価されまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と評価されております。

次に、添加剤でございます。溶解補助剤のうち1成分でございますが、こちらは日本では医薬品の添加剤として認められているものでございます。溶解補助剤の2つ目の成分につきましては、EMAにおいて「MRLの設定は不要」と評価されております。また、溶解補助剤の3つ目の成分であり溶剤としても添加される成分につきましては、EMAにおいて「MRLの設定は不要」と評価されているとともに、FDAにおいて「GRAS」と評価されております。これらの成分は、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」の3、ADIの設定やMRLの設定は不要とされている成分に該当します。そのほかの溶剤及び着色剤については、国内で食品添加物として認められているものでございます。こちらには記載はしていないのですが、後で追加させていただこうかと考えておりますが、先ほどもお示ししました添加剤の考え方の2の食品添加物として使用されている成分に該当するというものでございます。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、その使用状況、既存の毒性評価及び本剤の用法・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人への健康影響は無視できる程度と考えられました。

次に、薬物動態試験について説明させていただきます。薬物動態試験につきましては、コメ

ント照会時にいただいたコメントをもとに修正をしております。

まず 10 ページの 30 行目の豚①の試験でございます。こちらは豚にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を飼料中に 1 % 添加し、72 時間又は 7 日間混餌投与した試験でございます。

72 時間の混餌投与においては、血漿中の両成分の濃度はともに投与 6 時間後に最大濃度に達し、投与終了時まで維持されました。また、7 日間混餌投与における組織内濃度分布は、スルファメトキサゾールは血漿中で最も高く、次いで腎臓、胃、筋肉とあとは御覧のと通りの順番となりまして、トリメトプリムは腎臓が最も高く、次いで肝臓、脾臓といった順となっております。

次に、11 ページを御覧ください。4 行目の豚②の試験でございます。豚にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を単回強制経口投与又は D-ST 剤、こちらは脚注を見ていただきまして、150 g 中スルファメトキサゾールを 5 g 及びトリメトプリムを 1 g 含有する散剤でございます、この D-ST 剤を飼料に 1 % 添加して 72 時間混餌投与して、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの血漿中の濃度を測定いたしました。

強制経口投与した試験では、両成分の血漿中濃度はいずれも投与終了 30 分から 1 時間後に最高値を示し、その後徐々に減少して、スルファメトキサゾールでは 72 時間後、トリメトプリムでは 12 時間後に LOD 未満となりました。混餌投与した試験では、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの血漿中濃度は投与開始 6 ~ 9 時間後に最高値を示し、その後 72 時間までに同濃度が維持されました。

次に、豚③の試験でございます。豚にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を単回経口投与し、各剤の未変化体及び主要代謝物の血漿中濃度を測定するとともに薬物動態パラメータを算出したものでございます。

両成分の血漿中半減期はほぼ同じでございました。スルファメトキサゾールの主要代謝物は N<sub>4</sub>-アセチル誘導体でございました。トリメトプリムにつきましては主に O-脱メチル体のグルクロン抱合体でございました。

また、豚にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を飼料に添加して 120 時間混餌投与し、未変化体及び主要代謝物の血中濃度を測定したものとしましては、安定した血中濃度が投与開始 48 時間以降維持されておりました。

次に、12 ページの 10 行目でございます。豚④の試験ですが、こちらは静脈内投与のため参考資料としております。こちらは合剤を静脈投与したところ、両成分は速やかに尿中排泄されるということが記載されております。また、血漿中及び尿中スルファメトキサゾール代謝物は主としてアセチル体、トリメトプリムは O-脱メチル化され、4-demethyl-TMP 及び 3-demethyl-TMP が生成され、その後、高度にグルクロン酸抱合されたというものでございます。尿中に排泄されたスルファメトキサゾールのうち未変化体の割合は 16% であり、N<sub>4</sub>-アセチルスルファメトキサゾールは 84% を占めたということでございます。また、尿中に排泄されたトリメトプリムのうち、未変化体の割合は 13.1% であり、demethyl-TMP 及びそのグルクロン酸抱合体は 86.9% を占めたということでございます。

次に、ラット①の試験でございます。ラットに放射性同位体標識した<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムを経口投与又はスルファメトキサゾールの合剤を経口投与し、<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムの組織分布を全身オートラジオグラフィによって調べた試験でございます。

13 ページをお開きください。<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムを単独投与した場合、消化管から極めて速やかに吸収されて、神経系を除くほとんどの組織に高度に移行したということでございます。最も高い放射活性濃度は腎臓、肝臓などにみられたということでございます。ほとんどの組織において放射活性のピークは投与 30 分以内にみられ、その後は時間の経過に伴って減少して、投与 24 時間後には体内からほとんど消失したということでございます。<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムは尿、胆汁及び唾液を介して排泄ということで、スルファメトキサゾール-<sup>14</sup>C-標識トリメトプリム合剤の経口投与における組織分布は、<sup>14</sup>C-標識トリメトプリム単独投与の結果と同様であり、スルファメトキサゾールは<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムの組織分布にほとんど影響を与えなかったということでございます。

次に、ラット②の試験でございます。こちらはラットに<sup>14</sup>C-標識トリメトプリム単独を経口投与又はスルファメトキサゾールの合剤を経口投与し、<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムの吸収、分布、排泄及び代謝の影響を調べたものでございます。

<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムを単独投与したときの吸収の半減期は 18 分で、スルファメトキサゾールを同時投与したときの半減期は 19 分でございます。投与 2 時間後までに吸収された<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムの総量は、<sup>14</sup>C-標識トリメトプリム単独投与とスルファメトキサゾールの同時投与との間にほとんど差がみられなかったということでございます。

28 行目を御覧ください。尿中排泄についてですが、投与した<sup>14</sup>C の 82% TAR が投与後 3 日間の尿中に排泄されたということでございます。また、投与した<sup>14</sup>C の約 13% TAR が投与後 3 日間の糞中に排泄されたということでございます。また、<sup>14</sup>C の尿中及び糞便排泄にスルファメトキサゾールの同時投与による影響はなかったとしております。

<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムを経口投与したラットにおける投与 8 時間後に尿中へ排泄された放射活性のうち、約 30% が未変化体のトリメトプリム、31% が 3-demethyl-TMP、次に高いのが 33 行目ですが、19% が 4-demethyl-TMP のグルクロン酸抱合体でございます。トリメトプリム及びその代謝物の尿中排泄にスルファメトキサゾールの同時投与による影響はほとんどなかったとしております。

次に、14 ページを御覧ください。ラット③の試験でございます。ラットにスルファメトキサゾール単独又はスルファメトキサゾール・トリメトプリムの合剤を単回強制経口投与し、投与後 0.5～48 時間における血漿中及び組織中スルファメトキサゾール濃度を測定したものでございます。単独投与と合剤投与で吸収に差はなかったとしております。また、スルファメトキサゾールの尿中への排泄は投与 48 時間後までに 74～82% が排泄されて、未変化体が 26.8～32.7%、グルクロン酸抱合体が 7.7～9%、N4-アセチル化体が 39.3～40.6% という結果でございます。

次に、マウスの結果でございます。マウス及び妊娠マウスに<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムを単独又はスルファメトキサゾールの合剤として経口投与し、<sup>14</sup>C-標識トリメトプリムの生体内分布

を全身オートラジオグラフィによって調査したものでございます。

こちらはマウスの各組織における分布の特徴は、先ほど説明させていただいた(5)ラット①の試験と共通してみられたということでございます。

妊娠マウスを用いた試験においては、放射性標識化合物は、胎盤を通過して胎児に移行して、各組織中の放射活性濃度を胎児と母動物で比較すると、胎児のほうが著しく低かった結果ということでした。

以上が薬物動態試験の結果でございます。一度マイクを〇〇〇にお返ししたいと思います。御審議のほどよろしく申し上げます。

〇〇〇 それでは、薬物動態試験までですが、御意見、コメント等がありましたらお願いいたします。

まずは最初のところで、添加剤等についてはこういうことで大丈夫でしょうか。特にコメントありますか。

ありがとうございます。

次に、薬物動態試験なのですが、幾つか御意見を既にいただいて直したところがあるのですが、例えば〇〇〇、12ページの「後段の試験について」といったところを直してもらっていますが、これで大丈夫でしょうか。

〇〇〇から幾つか御意見いただいているようですが、薬物動態試験について、このような修正で大丈夫でしょうか。

〇〇〇、こちらからの音声届いていますか。

〇事務局 先生、もし何かありましたらチャットで御連絡いただけますか。

〇〇〇、もし今回、薬物動態試験でご意見いただいたところ、修正したのですが、この内容でよければ丸にさせていただきますか。

(web画面にて〇〇〇の同意を確認)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、薬物動態試験までは審議ができたということです。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 11ページの22行目です。グルクロン抱合体となっているので、グルクロン酸にしてください。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。10ページの下の豚の薬物動態試験なのですが、72時間と7日間混餌投与があるのですが、7日間の混餌投与の後に各組織を測っているのですが、11ページの一番上の表に投与終了後どのタイミングで測ったかという記載がないので、これは結局投与が終わってからどのタイミングで測るかが大事なので、多分これは投与直後ではないかと思うのです。多分原典はそうだったような気がしますが、少しそこを確認いただいて、混餌投与終了後何時間なのか。恐らく混餌終了直後だと思うのですが、そこを確認して書いていただきたいなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、確認の上、追記をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 次に、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。私は文章のことではなくて、先ほど大学の回線が悪かったので聞き間違えかもしれないのですが、事務局からの胸膜肺炎の説明でヘモフィルスと言っていたと思うのですが、豚の胸膜肺炎の場合はアクチノバシラス・プルロニューモニエという菌で、ヘモフィルスはグレーサー病、今実は菌の属名が変わったのですが、ヘモフィルスなので、それは間違いないかという指摘でございます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、説明にのみ出てきましたかね。今少し8ページを見てみたのですが、ここには。

〇事務局 9ページの2行目の「日本において」というところで、「豚のヘモフィルス感染症並びに」ということを書いているので、こちらは確認して修正したいと思います。

〇〇〇 事務局、お願いします。〇〇〇、ありがとうございました。

ほかは特にないでしょうか。

それでは、次の事項から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、15ページの遺伝毒性試験から説明させていただきます。こちらはスルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤の遺伝毒性の試験結果を表2に示したものでございます。まず、*in vivo*の染色体異常試験、ヒト末梢血リンパ球に関する試験についてなのですが、こちらは〇〇〇から追加の御指摘をいただきましたので、追記をしております。そのため、参照38が追加になっております。

今回、表2の試験なのですが、*in vivo*の小核試験、ヒト骨髄細胞、骨髄穿刺の試験においては陽性という結果が出ております。このほかについては陰性という結果となっております。

このことについての考察なのですが、16ページの14行目を御覧ください。配合されているスルファメトキサゾールとトリメトプリムの遺伝毒性について既存の評価を参照しますと、EMEAはトリメトプリムについて細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陰性を示し、幾つかの*in vivo*の染色体異常試験においては陽性であったが、*in vivo*における小核試験は陰性であったことから、トリメトプリムに遺伝毒性はないと結論づけております。

また、スルファメトキサゾールは細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陰性であったが、*in vivo*、小核試験は陽性であったとの報告がございます。こちらは別添1ということでサルファ剤の評価書です。このことにより、スルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤でみられた*in vivo*の小核試験における陽性は、スルファメトキサゾール単独投与でもみられて、合剤となることで生じる特異的な結果ではないと考えられました。

食品安全委員会は、動物用医薬品、飼料添加物のサルファ剤の評価書において、スルファメ

トキサゾールは *in vitro* 染色体異常試験において陰性であったが、*in vivo* 小核試験で陽性になったということにつきまして、メソトレキセート、ピリメタミン等のジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤は、デオキシリボヌクレオチドプールの枯渇に伴う DNA 合成阻害や合成時のエラー増幅を来し、その結果、小核を誘発することが知られているとしまして、ジヒドロプロテイン酸合成酵素は細菌特異的であるため、スルファメトキサゾールによるマウスでの小核誘発は、直接的な葉酸合成阻害に起因したものと考えるのが難しいが、試験最高用量の 2,000 mg/kg での軽度な小核の誘発は、葉酸合成系への何らかの二次的な影響の結果を示唆しており、閾値の設定は可能と考えられたとして、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断しております。

以上のことから、結論としてスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤には、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しました。

このロジックにつきまして問題ないか照会していたところですが、本日御欠席の〇〇〇から、遺伝毒性の懸念はないという評価でよいと思うとコメントいただいております。

次に、17 ページを御覧ください。〇〇〇からコメントをいただいております。小核を有する骨髓細胞についてなのですが、こちらは統計学的には有意に高いとされております。しかしながら、個別データを見ると、12 例中 6 例では小核はみられず、残りのうち 2 例が突出して多いという結果でございました。ほかの 4 例は、2、2、2、6 という結果でございまして、対照群は 8/35 例で小核を有する骨髓細胞がみられて、8 例の個別データは 2～6 個であり、投与群の突出 2 例を除いた個体値と同程度であったということでございます。治療目的で服用した患者から採取した骨髓細胞を用いた試験でイレギュラーな方法であること、上記のように個体差が著しいこと、同じ骨髓細胞を用いた染色体異常試験との個体別の相関が乏しいことから、試験の信頼性に疑問があると御意見をいただいております。

試験の信頼性に問題があるかどうか、また、その旨を表の脚注又は本文脚注に記載するか御審議をお願いしますということでコメントをさせていただいたところ、〇〇〇からコメントをいただきました。評価書には記載していないのですが、メールでコメントをいただきまして、私から読み上げさせていただきます。表の脚注にて記載をしてはどうかということでございまして、陽性のところにつきまして、「患者 2 例でみられた突出した反応 (2.6%及び 1.8%、他は対照群も含め 0～0.6%) による。食品健康影響評価に用いる上では、試験のデザインの不備から生物学的妥当性に疑問があると考えられる。」と、このようなことを表の脚注に示してはどうかと御意見をいただいております。

次に、急性毒性試験について説明させていただきます。こちらについては特にコメントをいただいております。マウス及びラットの試験を記載しておりますが、高い値となっております。

次に、18 ページの 2 行目の亜急性毒性試験について説明させていただきます。まず、6 週間及び 11 週間亜急性毒性試験でございまして。こちらは参考資料とさせていただきます。スルファメトキサゾールとトリメトプリムの配合割合が 6 対 1 ということで、本剤と異なるということで参考資料とさせていただきます。

マウスにスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を 280 mg/kg 体重/日で 11 週間混餌投与、2,800 mg/kg 体重/日を 6 週間混餌投与した試験でございます。こちらは雌の 2,800 mg/kg 体重/日投与群の 10 匹のうち 5 匹においては、投与期間終了後、基礎飼料を 5 週間投与したというものでございます。

280 mg 投与群では、試験期間を通して血漿中 T<sub>4</sub> 濃度は正常値でございました。一方、2,800 mg 投与群につきましては、雌雄とも血漿中 T<sub>4</sub> 濃度は対照群と比較して低い値となったということでございます。また、2,800 mg 投与群の雌において、投与終了後に 5 週間の基礎飼料を給与した後は T<sub>4</sub> 濃度は正常値に回復していたというものでございます。

また、15 行目ですが、2,800 mg 投与群の投与 6 週間後の甲状腺は対照群と比べ肥大し、病理組織学的検査では濾胞上皮のびまん性過形成がみられたということですが、6 週間投与後、5 週間の基礎飼料を投与した雌の群では甲状腺に所見がみられず、正常に回復したというものでございます。

次に、10 日間亜急性毒性試験でございます。ラットにスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤又はスルファメトキサゾールを 10 日間強制経口投与し、甲状腺ホルモンの影響を調べたものでございます。

毒性所見につきましては、表 4 に示したとおりでございます。

こちらの試験なのですが、事務局から意見を照会しておりました。12 行目のコメントボックスを御覧ください。IARC の総説からの情報でございまして、そのもととなる原著は入手できませんでした。1 濃度のみの投与であり用量依存性がみられないなど情報量が少ないこと、また、投与期間が 10 日間と短期間で、亜急性毒性試験としてこのまま記載して問題ないか、あるいは参考資料としたほうがよいのか御確認いただくようお願いしておりました。

このことについて、〇〇〇から、「10 日間の試験かつ 1 用量なので、参考扱いでよいと思います。」ということコメントいただいております。

次に、22 行目の 30 日間亜急性毒性試験でございます。ラットにスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を 30 日間強制経口投与したもので、比較対照としてスルファメトキサゾール投与群、トリメトプリム投与群を設けたものでございます。

毒性所見については、表 5 から表 7 に示しております。

表 5 から表 7 の結果に基づきますと、19 行目からですが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤については、360 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における甲状腺絶対及び相対重量の増加並びに甲状腺濾胞上皮細胞肥大により本試験のスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断したとしております。また、スルファメトキサゾールにつきましては、雄は 500 mg 投与群の甲状腺絶対重量増加及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大により、NOAEL を 150 mg、雌は 150 mg 投与群の甲状腺絶対及び相対重量の増加並びに甲状腺濾胞上皮細胞肥大により LOAEL を 150 mg/kg 体重/日と判断したとしております。また、トリメトプリムについては、雄は 30 mg/kg 体重/日投与群の肝臓絶対重量の増加により、LOAEL を 30 mg と、雌は 100 mg 投与群の肝臓絶対及び相対重量の増加により、NOAEL を 30 mg と判断したとしております。



このことにより、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの混合剤投与による毒性所見はそれぞれ単剤投与でみられた毒性所見と同様であり、また、作用の増強もみられないと判断したとしております。

この試験につきまして、〇〇〇からコメントをいただいております。22 ページを御覧ください。まず、「合剤の評価書なので、調査会の判断について、単剤の NOAEL 判断は不要だと思いますが、いかがでしょうか。単剤の結果は、毒性所見を参照するのみでよいと思います。」と御意見をいただいております。こちらは単剤の試験を記載した理由としましては、合剤との比較のため記載しているものでございます。毒性の表でどの濃度でどのような毒性所見がみられたのかが分かる、また単剤で NOAEL が不要でないという御意見であれば、その該当の記載は削除して表のみにしたいと思っておりますので、御審議いただければと思います。

次に、②として「表 5 の雌の 1,800 mg/kg 体重/日投与群について、胸腺の相対重量に統計学的有意差はありませんが、明らかに低値なので毒性影響だと思います。絶対、相対については明記をお願いします。」と御意見をいただいております。こちらにつきましては、表 5 に記載させていただいております。

次に、③として「表 6 の雄の 500 mg 投与群の脚注 19、こちらは脚注が変更になりまして 21 になっております。こちらについて、統計学的有意差がないのは、動物数が少ないためかもしれません。また、絶対重量は中間用量より低値ですが、相対重量は高値で用量依存性が認められます。したがって、脚注 19 を変更して 21 ですが、これは不要だと思います。脚注を不要にするか、あるいは最高用量群は統計学的に有意差はないが、対照群よりも高値であり、相対重量が用量依存的に増加していたと記載するか。」というふうに御意見をいただいております。こちらの脚注については斜線で削除しております。

次に④として、「トリメトプリム単剤投与については、本試験 a、0、30、100 又は 300 mg 投与と用量を上げた追加実験 b、0、400 又は 600 mg 投与を同じ土俵に上げて用量相関性の有無を判断するのが難しいと思います。1,800 mg の合剤に含まれるトリメトプリムが 300 mg であるならば、評価書では本試験 a のみを扱うことにするのはいかがでしょうか。」と御意見をいただいております。

この意見について、〇〇〇からも御意見をいただいております。「低い用量と高い用量を 2 回に分けて試験しており、対照群の数値が異なるので、評価が難しい点があります。」と。また、〇〇〇からは、「肝臓重量の増加は最高用量ではみられず、病理組織学的変化並びに血液生化学的変化もありません。なお、雄の腎臓重量増加も最高用量ではみられず、病理組織学的変化もありません。これらを LOAEL や NOAEL の根拠となる毒性としますか」と御意見をいただきました。

事務局からなのですが、トリメトプリム投与群はスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤投与群の比較対照のために記載しております。低用量群、0、30、100、300 で毒性所見の比較が可能であれば、低用量群のみの記載が妥当と考え修正しましたが、問題ないか御確認いただきますようお願いいたします。

また、原著において、トリメトプリム投与群の雄で白血球数の軽微な減少について言及して

おりましたので 300 mg 投与群の毒性所見として記載しましたが、適切であるか確認をお願いいたします。

次に、臓器重量についてなのですが、肝臓、腎臓及び脾臓については、重量の変化はありましたが、病理組織学的検査では異常はみられませんでした。このことについて毒性所見とみなすのかどうか御確認いただければと思います。

また、〇〇〇からも御意見いただいております。「スルファメトキサゾール投与群の雄の 1,500 mg 投与群の胸腺重量の低下は、原著の表 5 を見ると、2,250 mg 投与群では重量の有意な低下はないようです。」と御意見いただいております。こちらは脚注 20 を追加しましたが、このような形でよいのか御確認いただければと思います。また、「トリメトプリム投与群の雄の 300 mg 投与群の腎臓重量増加は、原著の表 6 を見ると、600 mg 投与群では腎臓重量の有意な増加はないようです。」と御意見もいただきました。今回、脚注 22 を追加しておりますが、先ほどの低用量群のみ残して高用量群を削除するという結果になりましたら、600 に関するものについても削除いたしますので、併せて検討いただければと思います。

続きまして、19 行目から、コメント照会時に事務局より照会させていただいたものでございます。

死亡についてなのですが、原著では、雄の合剤投与群の 2,700 mg 投与群は 3 週間までに全動物が死亡したとしておりますが、雌の 2,700 mg 投与群も 3 週間以降のデータが取られておりませんでした。雌は死亡したか安楽殺したかは不明ですが、雌の扱いについてどうするのか御意見いただければと思います。

このことについて、〇〇〇からは、「参照 22 の図 2 から、雄と同様と判断しました。」と、いわゆる死亡ということで御意見いただいております。

〇〇〇からは、「原著から分からないことについては記載しないほうがよいと思います。」と御意見いただいております。

次に、原著の本文によりますと、毒性所見がどの投与群以上でみられたのか明確に記載されていないものがございました。原著の表で確認できるものは、毒性所見の表に記載しましたが、病理組織学的検査においては、どの投与群でその所見がみられたのか不明でございましたので、本文中の点線枠で示していたところがございます。

このところで〇〇〇と〇〇〇から、修正案をいただいております、それについては 20 ページの本文中の点線枠の中で修正をしております。

〇〇〇からは、追加で御意見いただいております、「単剤投与の結果、特に用量依存性等が確認されなかった所見については本文に記載しなくてよいと思いますが、いかがでしょうか。また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤投与について、書きぶりから恐らく用量依存性などが無い、毒性影響とは言えない変化だと思われそうですが、正直に具体的な発生頻度等は確認できなかったと記載するのはいかがでしょうか。」と御意見いただきました。

また、〇〇〇からは、「原著には大量投与群のみ書かれていますので、原著どおり書いておくしかないのですが、現在の書き方のままで問題ないと思います。」と御意見をいただいております。

次に、3 つ目のコメント照会時のものなのですが、臓器重量所見について、毒性所見の表に

記載した以外の臓器においても、重量の変化がみられたものがありました。原著本文の記載をもとに毒性所見を記載しましたが、問題ないか御確認をお願いしますとしておりました。こちらは原著の本文について、本文の中で臓器重量について言及されていたものについては、毒性の表に追記し、特に原著の中の表で重量について変化があったのだけれども、本文中で記載がなかったものについては記載をしておりません。この内容でよいか御確認いただければと思います。

次に、24 ページの 21 行目の (4) の試験の説明をさせていただきます。30 日間亜急性毒性試験です。こちらはインタビューフォームからの情報であり、詳細が不明なため参考資料としております。ラットに対して 30 日間経口投与した試験でございます。30 mg/kg 以上に甲状腺重量の増加が、また、1,800 mg/kg 以上に体重増加、ヘモグロビンの減少、ヘマトクリット値の減少、胸腺重量の低下、腎臓重量の低下及び肝臓重量の増加がみられたが、臨床生化学検査、尿所見、臓器重量、組織学的検査は対照群との著しい差はみられなかったとしております。

5 番目に記載しておりました 6 か月間亜急性試験につきましては、6 か月ということなので慢性毒性に移動させていただきました。そちらで御審議いただければと思います。

次に、25 ページの 15 行目でございます。21 日間亜急性毒性試験のイヌの試験でございます。イヌにスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を 21 日間経口投与したものでございます。こちらの毒性所見は表 9 に示しております。この表 9 の結果から、25 行目ですが、60 mg 投与群でみられた血清 T<sub>4</sub> の低下、甲状腺濾胞のコロイドの枯渇及び甲状腺重量の増加により、本試験の LOAEL を 60 mg/kg 体重/日としたとしております。

〇〇〇からは、「通常の毒性試験に比べ、検査項目が限られています。参考扱いにするのはいかがでしょうか。あるいは試験した項目が限られていることを脚注等で示したほうがよいと思います。」とコメントをいただいております。

まずはこちらまでの内容につきまして、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性について御審議いただければと思います。一旦マイクを〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

本剤の審議について、先ほども言っておけばよかったのですが、合剤であるということで、一つ一つの剤についてはある程度の評価をしてある上で、合剤になったことによってどこが変わったかというところに注目して審議を進めていただきたいと思います。

まず、遺伝毒性試験ですが、ここについて御意見、コメントがございますか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 さらなるコメントというわけではなくて、先ほど事務局に読んでいただいたコメントどおりなのですが、脚注としてどこまで書くかというところは、ほかの遺伝毒の先生と相談して文言は決めていけばよいのかなと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここについては〇〇〇からもお話しいただいているので、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇〇からいただいたコメントはもっともな内容ですので、

そのことは脚注に記載すれば良いと考えました。その理由は、前回行われたサルファ剤でも、内容に生物学的妥当性等に問題があるときには表の脚注に入れたという経緯がありましたので、同様にそこに記載すれば良いと思ってコメントした次第です。

もう一回読み上げますと、15 ページの小核試験陽性となっているところに b という脚注をつけて、患者 2 例でみられた突出した反応、これは数値を記載しますが、それは、食品健康影響評価に用いる上では、試験デザインの不備から生物学的妥当性に疑問があると考えられるというふうにコメントを付記しています。

ここで生物学的妥当性に疑問がある理由は幾つかあります。それは試験デザインの不備によるわけですが、一つには、患者群や対照群の背景情報が不足していることです。飲酒歴だとか喫煙の有無、あと生活環境ですね。例えば農村部に住んでいるのか、都市部に住んでいるのか、工業地帯に住んでいるのかなど、そういったことの情報が無い。ほかに患者数の n 数が少ない。n が 12 ですね。対照群は 35 例あるのですが、そういった観点から、影響評価には不十分であるだろうと考えます。そして、患者群は 19 歳から 89 歳、平均 62 歳です。一方、対照群は 18 歳から 73 歳、平均が 44 歳。突出した反応を示した患者さんは 77 歳と 81 歳で、対照群は 73 歳までで年齢範囲が異なっているということです。

次に、観察細胞数が不足しているということです。これは現行のガイドラインと直接比較するのは適切ではないのですが、小核を観察するのに 500 個しか見ていない。現行のガイドラインでは実験動物では 4,000 個を見る必要があります。ただ、このヒトにおける知見は観察細胞が骨髄赤芽球なのですね。赤芽球における至適観察細胞数は分かっています。ただし、1983 年や 84 年にヒトの骨髄赤芽球の小核を観察した論文があったのですが、それを見ると 1,000 個や 2,000 個を観察している。それから比較すると 500 個は非常に少ない。

また、突出した数値を示した理由ですが、恐らく DNA 非特異的染色がなされていて、塩基性顆粒を小核と間違えて計数したのではないかと考えています。

〇〇〇からは、同じ骨髄細胞を用いた染色体異常試験との個別別の相関性が乏しいとコメントされていたのですが、それについて論文では、同じ患者あるいはばく露群を用いて、ヒトでの骨髄赤芽球における小核と骨髄における染色体異常の頻度を比較したものがあって、両者を比べてみるとあまり関係性はないことが分かりました。ですので、骨髄赤芽球の小核と骨髄細胞染色体の関連性について言及するのは少し知見が不十分ではないかと考えて、それへの言及はやめて、試験デザインの不備から生物学的妥当性に疑問があるとの記載にしました。

調べた限りでは、ヒトの骨髄赤芽球における小核誘発頻度は非常に低くて 0.1% 程度なのですね。ばく露群においても 0.2% 程度、範囲としては 0.1~0.7% という状況の中で、明確な遺伝毒性があるわけでもない化学物質へのばく露によって 2.6% や 1.8% もの異常を誘発するのは異常に高い数値で、先ほど述べましたが、恐らく塩基性顆粒を小核と見誤ったのではないかと考えています。

そういったことも含めて、生物学的妥当性に疑問があるというふうに記載するのが妥当ではないかと判断いたしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の御説明でかなりよく分かったと思うのですが、ここは、このみ陽性という結果ですが、生物学的妥当性に疑問もあるということで、やはり脚注に〇〇〇のお話を基本として、〇〇〇ともお話しされた上で、脚注の案をつくって入れていただくというようなことでどうでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。今の御説明だと、表2に記載されている試験は全て参考扱いになっていて、つまり、何か判断するには少し情報として妥当性が低いのかなと思いました。一方で、16ページには5行目から13行目まで表に記載された試験の内容が書いてあって、少しギャップがあるように思いました。なので、この5行目から13行目までの記載内容が必要かどうかを遺伝毒性の先生に伺いたいのと、それとは別に、参考資料があるが、判断できなかったから、14行目から各成分について確認したとなっています。その書き出しに、合剤については参照資料しか得られなかったためというようなことを書くと丁寧なのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は今、私も、全部参考資料ということを経済局に問おうと思っていたところなのですが、1つは、既にそれぞれの剤では評価がされているということで、そこで遺伝毒性がないということは一応確認されているわけです。ただし、それはそれとしても、特に今、〇〇〇がおっしゃったように、最初に参考資料しかないというようなことを入れるのは結構大事なことかなとも思うので、事務局、そのようにしてもらえると良いかと思います。

それと、遺伝毒性の専門家として、〇〇〇に、このような参考資料ばかりになっているけれども、全体として大丈夫だろうかという辺りについてお伺いします。

〇〇〇 〇〇〇です。私も、表を見ると全部参考資料と書かれているにもかかわらず、本文中には様々細かく書いて説明しているなという感じはしていました。参考資料とした理由は、配合割合が不明なためということとなっています。基本的にほかの毒性項目もそういった場合に参考資料としているのですが、ここの遺伝毒性に限っては、配合割合が若干違うからといって参考資料としなくても良いのかなというふうにも考えています。この辺のルールが少し微妙なところで非常に難しいかなと思うのですが、参考資料とした場合でも評価は可能であるという観点から、テキスト中に書かれているような記載をさせていただいた次第です。

そのみではデータとしては不十分ではあるわけですね。要するに染色体異常の評価しかされていないということで、それでもってほかの各成分の遺伝毒性について記載させていただいた次第ですが、それに関しましては、〇〇〇がおっしゃられたように追記されるのが良いのではないかなと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

もうお一方、〇〇〇にも御意見を伺いたいと思います。

〇〇〇 全て参考資料なのですが、合剤のデータがあるという事実はありますので、それを掲載しないもどろかなというところがありまして、掲載した上で、先ほど〇〇〇がおっしゃったように、参考資料しか得られないということで、両者を併せて評価したというふうにするのが良いのではないかと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。今までの遺伝毒性の先生方の話を聞いて、さきほど 14 行目の文頭に追記する話なのですが、合剤の試験が全て参照であったことと、あと〇〇〇がおっしゃったように突然変異について確認できなかったことからというような内容で追記するのが良いのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

このしばらくの議論でもって、大体どういう感じで書いていくかということが見えてきたと思うのですが、これは相談の上で追記をしていこうということで、事務局、お願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、次に、亜急性毒性試験についてに入ると思います。これも最初の（1）のマウスでは合剤の配合割合によって参考資料となっているのですが、先ほどの遺伝毒性のことについても、脚注にのみ合剤の割合が、こちらは不明ですね。不明だとあれですが、割合が違うということのみだと、参考資料にしたのが、一般の参考資料は本当はかなり中身が違うということになるので、特にこの（1）については5対1が6対1というものなので、参考資料とはするものかというようなことをどこかに書いておいたほうが良いのかなと少し思っています。

これについてはその程度で、次のラット①についてなのですが、これについては〇〇〇からの御意見もあって参考扱いにしたほうがよいかということで、そのほかの方からも特にコメントはあるでしょうか。

それでは、これは参考扱いにさせていただいてということですね。

次に、30 日間のラット②です。これは結構様々なところがあるのですが、まず、〇〇〇からかなり様々な御意見をいただいているのですが、細かい数字については後でゆっくりやることにして、最初に、合剤の評価書なので単剤の判断は不要ではないかということだったのですが、先ほど私が申し上げたように、どちらかということ単剤の数字がこれ、合剤の数字がこれということが出てくることでもって差が分かるのかなと私は思っているのですが、〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。差が分かるということがぴんときいていないのですが、つまり、単剤での毒性の強さと合剤での強さがそれで比較できるのではないかということですか。

〇〇〇 というか、この場合はどちらかということ変わらないねということが結論なのかなと思うのですが、それが分かるかなと思っています。

〇〇〇 ただ、私のコメントした意図は、こうやって単剤を書いてしまうと、何をファイナルアンサーにしたのが少しぼやけてしまうように思いましたので、もっと言うと、コメントし

たとおり、単剤のことを見るのは毒性の所見が何に由来するのかなど、そういうところを見るためであると思っていたので、合剤の NOAEL、LOAEL のみの数字で良いのではないかと考えて発言した次第です。ほかの先生方も御意見があれば伺えたらと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇が言われるのと〇〇〇が言われるのは両方あるとされていて、〇〇〇は両方、合剤としてどうなったかというところがある程度分かるようにということでしたので、私は折衷案のような意見で恐縮なのですが、表自体は、我々この専門調査会の中で、この3つの表を比較して評価するとして、最終的には〇〇〇がおっしゃるように表5の合剤のみの表のみ残して、本文に単剤との比較を記載したらどうかというのが私の意見です。ただ、結論的には、合剤で認められている主な所見としては、比較的低用量から認められている甲状腺と、あとは血液関係、胸腺関係、肝臓関係、いずれについてもスルファメトキサゾールの所見であって、トリメトプリムの所見はほとんどないということなので、そのようなことが分かるように、本文が少し肉厚になってしまうかもしれないですが、そのような形でまとめるのはいかがかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 たびたびすみません。〇〇〇の御意見なのですが、私は反対に、表は3つ残したほうが良いのかなと思いました。というのは、表形式のほうが毒性の中身が見やすいからです。私が単剤の情報は要らないのではないかとというのは、NOAEL、LOAELの数値を本文に書くことなので、決して単剤の情報は全然要らないと申し上げているわけではありません。なので、私の意見は、NOAEL、LOAEL判断は合剤のみで、毒性所見については表に書きつつ、必要に応じて本文にも書いても良いのかもしれないなと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

表を残して、それで特に NOAEL、LOAEL については本文には書かないというような形で、これもかなり相談が要るかと思いますが、修正をしていったらどうでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

それでは、表の5から7は残して、本文の NOAEL の判断につきましては合剤について記載するというようにさせていただきます。その中でまた先生方に相談させていただきたいと思えます。

〇〇〇 〇〇〇、そういう形で大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。同意を挙げました。私みたいに毒性の専門外の立場からすると、表で単剤のと合剤のがあって、相加相乗効果が毒性にない、あるということが分かるほうが理解しや

すいかなというので、一般の方も見られると思うので、そのほうが良いかなとお話を伺って  
て思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。では、そういう方向で。

その次は細かいところなのですが、これは〇〇〇、もう一度②以降について説明をいただけ  
ますか。

〇〇〇 すみません。私がもう参照資料の中身を忘れてしまっているのですが、前も調査会の  
ときにコメントしたのですが、臓器重量などのデータについて、統計学的有意差があるから表  
に載せる、ないから載せないというようなことが大体事務局案であったので、統計学的有意差  
がなくても、その数値を一つ一つ見て毒性かどうかを判断するべきと思って見ていました。そ  
の中で、表5に、合剤の雌の1,800の胸腺重量について、最初は胸腺重量の低下と書いてある  
のですかね。恐らくこれは統計学的有意差があったから書かれたのだと思うのですが、相対重  
量についても、まず絶対と相対、どちらがどうだったか明記してほしいということ。それを踏  
まえて、胸腺の相対重量に統計学的有意差がなかったけれども、数値が明らかに低値だったか  
ら、毒性影響としてはどうかというコメントでした。今、すぐに数値が出ないので、ほかの先  
生方に少し確認していただいたほうが良いのかなとは思っています。

取りあえず②についてはこんな感じです。

〇〇〇 ありがとうございます。ということは、むしろここはこのように修正されたことで  
よろしいかという感じですね。有意差があるから入れる、有意差がないから入れないのが決ま  
り事ではなくて、有意差があっても、逆に生物学的な意味がない場合なんかもありますが、こ  
の場合は実際に減っているんだなということで入れているという形ですね。

〇事務局 事務局からよろしいでしょうか。〇〇〇からの御意見なのですが、統計学的有意差  
はなかったということでも、それぞれのデータを見て毒性所見と思われるものについては、表  
の中に記載するというような御意見ということでもよろしいでしょうか。

〇〇〇 そうです。なので、ここは恐らく事務局の評価書を書く方も、有意差がないけれども  
数値の変動がみられる場合、毒性と取るか取らないかは、多分、事務局の方の判断でも難しい  
のかもしれない、つまり、委員の先生方にも数字を見て判断いただくのが理想かと思いま  
す。

以上です。

〇〇〇 そうすると少し確認しないといけないので、今すぐできるかという。

〇事務局 毒性所見と取るか取らないかという個別のデータを見なければならぬということ  
なので、これについては整理させていただいて次回確認していただくということでも良いのか  
なと思えます。

〇〇〇 では、宿題とさせていただきます。

ということで、そうしますと、③についても同様ですね。④までそうでしょうか。

〇事務局 ④はトリメトプリムの高用量と低用量の違いで、高用量の試験をどうするのかとい  
うものです。

〇〇〇 違いますね。これはどうしようかな。



〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今、④のことだと思って申し上げますと、ここに書いてあるとおりののですが、用量を変えて2回試験が行われていて、対照群もそれぞれに設定されているのですが、その対照群の値も全然違うので、同じ土俵に並べてはならない。私の計算が正しければ、合剤の中に入っているトリメトプリムの用量を考えると、300までの試験、つまり試験bの低用量でやったほうの試験が合剤の中に入っているトリメトプリムの毒性を確認できるのではないかと考えています。それでコメントして、今、事務局案では600と450以上を削っている状況かと思えます。このような形でよろしいかということかと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。ということは、この修正でほかの方たちからのコメントをいただきたいと思えます。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

では、ここはこういう修正でいきたいと思えます。

〇〇〇からの御指摘も、今のことと同じになるかと思うのですが、それでよろしいですね。

〇〇〇 すみません。まず、先ほどの統計学的有意差のない臓器重量変動を毒性とすることについてですが、今、個別の数値を確認できないので、有意差がないけれども、毒性影響と取るほどの重量変動だったかどうか、私は今確認できません。2回の試験の取り扱いについては、2用量のみで実施している試験の方では、もちろんそれぞれの対照群の値は違うのですが、実施した中で最高用量の600で重量が上がっていません。より低用量で実施した3用量での試験では重量増加がみられますが、この試験のみで評価したら良いのか、もう一方は高い用量でも上がっていないという事実もあるわけで、こちらを全く無視して良いのかなというところは迷うところです。これについても今、実際のデータを確認できないので、これ以上の、はっきりした意見は述べることができません。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、削ってしまって良いかどうか少し変わってくるのですが、ただ、その場合には、aとbの試験を別に考えなければいけないということになるので、ここもかなり修文をきちんとしないとイケないので、これも宿題ということをお願いします。

〇事務局 承知しました。

この試験につきましては、臓器重量は増減があったのだけれども、毒性所見はみられなかったのもございますので、それについて精査しまして、また先生方に照会させていただきたいと思えます。

〇〇〇 よろしくをお願いします。

ということで、もう少し宿題ということなのですが、ここについては〇〇〇からもお話をいただいているので、今のところこういうことで、もう少しよく調べてみるということでもよろしいでしょうか。

〇〇〇 すみません。書き方が悪過ぎて朝見て自分でびっくりしたのですが、2つの試験に分かれているのを私が見落としていたのもありますし、例えば1,500以上という書き方で表がま

とめられているのに、その上のドーズでみられていないのは表としておかしいのではないかと  
いう指摘ですので、同じような臓器重量の点ですので、まとめていただければと思います。よ  
ろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

その次もこの試験についてなのですが、これは私も原典を見てみたのですが、ここで雄の3  
週間で死亡しているのだけれども、雌はどうかと書いていなくて、ですが、グラフを見ると雌  
のデータがそこでぷつと切れていて、それは普通は死んだのだと思うのですが、書いていな  
いのはどういうわけなのかと。でも、書いていないので、確かにここで〇〇〇がおっしゃるよ  
うに原著どおりにするのか。しかし、グラフという証拠もあるので書くべきなのかというところ  
で、どうしたものかなという結果なのですが、これについて。

〇〇〇。

〇〇〇 ありがとうございます。私の記憶が正しければ、この参照資料は正直あまり毒性試験  
がよく分かっていない方が書いているような感じの文章だなと思って見ていました。つまり、  
雄のみ書いて雌を書かないのも、専門的に毒性試験ばかり実施している方ではないからかなと  
も思いました。

入手できた資料をどう扱うかは調査会の判断で良いのではないかと思います。それで、さき  
ほど先生もおっしゃったとおり、グラフを見ると、死亡したのだなということが考えられるの  
で、そのように本文に書いて、必要であれば、例えば脚注に、本文にはそれが書いていないけ  
れども、体重の推移のグラフを見て判断したなど、そういうことでも良いのかなと思いました。  
脚注だらけになってしまうのかもしれないですが、意見として申し上げます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。私もそれが良いのかなと思います。この試験もかなり古い  
もののようで、そういう不備があるのかなと思います。グラフは確かにグラフとして出ている  
ので、そのように記載してください。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 あとは事務局から、臓器重量所見についての書きぶりについての確認を求められてい  
るのですが、これも先ほど幾つかよく見て書き直さなければいけないという中に入ってくるか  
と思うので、宿題ということをお願いします。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 宿題ということで、少し事務局にお願いしたいのですが、会議中に私たち、意外と参  
照資料に戻ってじっくり見ることができないので、以前もお願いしたことがあるのですが、見  
てもらいたいデータを抽出して資料にさせていただけたらと思います。

以上です。

〇事務局 承知しました。資料につきましては、机上配付資料等を検討したいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、(4)のラット③の試験ですが、これについては参考資料ということで、このよう  
な書きぶりで大丈夫ですね。特にコメントはないでしょうか。

次は(5)の21日間のイヌです。これについては、甲状腺を特に気をつけて見ているというのですが、そういうわけで検査項目が限られているということで、〇〇〇からは、参考扱いにしたほうが良いのではという御意見があります。ここについて、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 さきほどおっしゃっていただいたとおり、検査項目が限られて、いわゆるテストガイドラインどおりの毒性試験ではないということなので、参考資料にするという案もあると思います。ただ、一方で、そう試験が多くなかったり、また、イヌに対する影響が確認できる試験ではあるので、どちらかという脚注に試験項目が限られているということを書いて残すというか、資料にするのか、参考にするのか、そこは私も判断できないのですが、そういうふうにしたほうが良いかと思います。ほかの先生の御意見をお願いします。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私もこれは通常の毒性試験ではなくて検査項目が限られていることが気になりましたので、25ページの19行目に、検査項目を入れて、これを実施したという形で書くのはどうかということで、今現在入れていただいている状態です。特定したということです。

〇〇〇 ありがとうございます。やはりこれは、1つはイヌであるということと、それから、サルファ剤系の問題になる甲状腺を特に見ているということで、大事なものはあるし、それから、多分計画してこのようにしたのではないかと思うので、〇〇〇の御意見のように検討した部分がこれとこれとこれであるということを書いた上で、このまま残し、この検討項目が限られているというようなことを脚注にさせていただいてはどうかと思います。事務局、どうでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性まで一応見てきたのですが、どうでしょうか。

〇事務局 もう時間が来ましたので、今回はこれで終わらせていただきたいと思います。いかがでしょうか。

〇〇〇 それでは、今回、亜急性毒性まで審議いたしまして、審議の途中ではあるのですが、予定の時間ですので、これ以降の審議につきましては、次回以降の調査会で審議することといたしたいと思います。幾つか宿題もありますし、ということで、事務局は引き続き作業をお願いいたします。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かございますか。

〇事務局 いいえ、ございません。

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

〇〇〇 それでは、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。