

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第91回議事録

1. 日時 平成26年8月25日（月）14:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（セフトオフル、セフトオフルを有効成分とする牛の注射剤（エクセーデC）、セフトオフルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデS）、塩酸セフトオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネルRTU））の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

津田座長、荒川専門委員、石原専門委員、今井専門委員、今田専門委員、
桑形専門委員、小林専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、
宮本専門委員、山田専門委員、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、三森委員、山添委員

（事務局）

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、
関口課長補佐、水野評価専門官、村山係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成26年8月22日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（セフトオフル）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（セフトオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセーデC及びエクセーデS））

資料4 （案）動物用医薬品評価書（塩酸セフトオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネルRTU））

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間ですので、ただいまから第91回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は池専門委員、中山専門委員、細川専門委員、宮島専門委員の4名の専門委員が御欠席でございます、14名の専門委員が御出席です。

また、倉敷芸術科学大学の唐木先生に専門参考人として御出席いただく予定でしたが、急遽、所用により御欠席ということでございます。

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91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、御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、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 事務局でございます。

まず、議事、資料の確認でございます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品セフチオフル、セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセーデC及びエクセーデS）、塩酸セフチオフルを有効成分とする牛と豚の注射剤（エクセネルRTU）の食品健康影響評価と、その他でございます。

資料の確認をお願いいたします。資料としまして右肩に非公開と書いてありますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております2枚紙をお配りしております。

資料としまして1～4、参考資料として2部、机上配布資料を1部お配りしております。

資料1は、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況と、こちらの審議状況についてまとめたものでございます。

資料2は、セフチオフルの評価書案、第2版でございます。

資料3は、セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセーデC及びエクセーデS）の評価書案でございます。

資料4は、塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネルRTU）の評価書案でございます。

参考資料として、お手元に資料を2種類お配りしております。一つがセフチオフル総括資料というものでございます。もう一つが平成26年8月26日開催資料、肥料・飼料等専門調査会（第91回）の追加参考資料をお配りしております。

申請書等につきましては部数が少ないため、先生方の後ろに、各角に1部ずつ用意させていただきます。部数が少なくして申しわけございません。

机上配布資料ということで1枚紙でございますが、動物用医薬品専門調査会への申請企業等の参加についてという資料をお配りしているところでございます。

資料としましては以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から平成15年10月2日委員会決定の「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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について、いわゆる利益相反でございますが、御報告いたします。

本日の議事につきまして、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いたしましたところ、平成15年10月2日の委員会決定2(1)に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○津田座長 相違はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品セフチオフルの食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、お手元にお配りしております資料2を御用意いただきたいと思えます。セフチオフルの評価書案でございます。

3ページ、審議の経緯でございます。本剤につきましては2007年1月に以前、一度評価をしているものでございます。こちらについて新たに類似の有効成分を用います動物用医薬品の承認申請があったということで、今般、御審議いただくものでございます。

先月こちらの専門調査会で、薬物動態と残留試験の部分までにつきましては御審議をいただいております。残りの部分等と遺伝毒性以降について、本日は中心に御審議をいただきたいと思っております。

8ページ、本剤の使用目的及び使用状況を13行目から記載しております。セフチオフルにつきましては、第三世代セファロsporin抗生物質でございます。海外では動物用医薬品として使用されているものでございます。日本では既にセフチオフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤が承認されておまして、使用されております。今回塩なしのセフチオフルと、セフチオフル塩酸塩の牛及び豚の注射剤が承認申請されたということで御審議をいただくものでございます。

なお、セフチオフルにつきましては、先ほど申し上げましたとおり2000年に厚生労働省で0.05mg/kg体重/日のADIが設定されておまして、2007年の本委員会においても、こちらを見直す必要はないという評価がされたものでございます。

35行目から安全性に係る知見の概要ということでまとめております。

9ページの上から薬物動態でございます。こちらは前回御審議いただいておりますが、若干、事務局で修正させていただいた部分がございます。10ページの表1の表題でございますが、こちらはセフチオフルナトリウム塩、又は単に塩酸塩という記載をしていたのですが、ナトリウム塩は適切な用語ではないということで、セフチオフルナトリウムとして表のタイトルを整理させていただいております。また、塩酸塩についてもセフチオフル塩

酸塩という名称に変更させていただいております。全体的に表について見直させていただいております。

11ページ、こちらは前回、細川先生から御意見をいただいた内容について取りまとめております。10行目から事務局よりのボックスでございますが、細川先生から評価書にございます代謝物の名称について、デスフロイルセフチオフル（DFC）など、物質名としての記載をさせていただいております。

ただ、ほかの評価書では一般的に「デス～」という記載はせず、「脱～体」という記載をしているということで、そのような記載がよいのではないかという御意見をいただきました。

その下に事務局よりという記載がございますが、デスフロイルという名称については、慣用的に使用されている物質名ということです。また、物質名についてはほとんどのものが日本化学物質辞書に慣用名として記載されておまして、CAS番号もあるものもございます。ですので、こちらの名称についてはこのままとさせていただいて、「デスフロイル～」の後に括弧書きで一般的な代謝物の記載として（脱フロイル体）という記載をさせていただいてはどうかということで、細川先生には御提案をさせていただきました。

細川先生としては12ページの上にあるとおり、今回はこの「デスフロイル～」という表記で構わないということと、後ろに括弧をつける必要はないという御意見でございます。ただ、こちらは専門調査会ごとに記載が異なるのがよくないのではないかということで、今後検討してほしいという御意見を頂戴しております。

細川先生の問題意識としては、農薬専門調査会では代謝物の名称のつけ方として物質名を書くのではなくて、評価書中では、例えば代謝物A、B、Cなど、そういう記号を付けて、最後に代謝物のまとめの表で、それで物質名を特定しております。そのようにしたほうがよいのではないかという御意見を頂戴しておりますので、それについては事務局で代謝物の名称の取扱いについて検討させていただければと思っております。

12ページのもう一つのボックスでございます。こちら宮島先生からの御意見でございます。こちらは11ページの11行目から見え消しで記載しておりますが、ラットに80 mg/kg 体重/日を投与した試験でございます。代謝物としてDFC、DCS、DCD等がみられたという記載をしておりましたが、こちらの代謝物は参考にしました申請書の概要等の内容からするとはっきりしないということで、御相談をさせていただきました。

前回の専門調査会で宮島先生から、当該記載のものの資料について御要望いただきましたので、原文の試験報告書を手いまして、宮島先生に御確認をいただきました。その結果、結局はこちらの試験での代謝物が具体的に分からないということでございます。

そのため、こちらの11ページの11～13行目の記載につきましては、削除をしてよいのではないかという御提案をいただいております。こちらを削除したとしても影響はないということでございますので、他の先生方の御意見を伺いたいですということでございます。こちらについては宮島先生の御意見に基づいて削除ということで差し支えないか、御意見

をいただければと思っております。細川先生からも特段、御異論はないということでございます。

そのほか事務局で若干修正させていただいたものでございますが、13ページの牛の吸収試験でございます。14ページの表4の表題について、5日間の筋肉内投与時の血漿中の濃度と記載していましたが、こちらは投与中と投与後の値を測定した試験でございますので、表題について修正をさせていただいております。

23ページ、残留試験でございます。23ページの5行目から牛の残留試験の1つについて記載しておりますが、こちらで結果の記載なのですが、24ページの一番上で従前、投与後1日後において全組織からセフチオフルは検出されなかったという記載をしておりますが、表19を見ると筋肉から検出されずに、そのほかでは検出されておりますので、こちらについて筋肉以外の全組織からは検出されたという記載に改めさせていただきたいと思っております。

24ページの15行目も、同じ修正をさせていただいております。

29ページ、19行目から(3)乳汁の試験でございます。測定の対象物質と測定方法の記載ぶりでございますが、こちらは例えば上の8行目からございますような、セフチオフルと代謝物をDFCに変換し、それをDCAに変換して、HPLCで測定して、結果セフチオフル当量で示したという記載をしておりますが、こちらではそういう記載をしていなかったということで、記載を統一させていただいたところでございます。

また、26行目については、同じやり方という記載をさせていただいております。こちらについては30ページの上も同じような修文を統一的な記載ということでさせていただいております。

33ページにつきましても同様に、11行目から同じように記載を修正させていただいております。

34ページ7行目でございますが、羊の試験での定量限界についてmg/kgという値がおかしいのではないかと御指摘を前回いただきました。μg/kgが正しいのではないかとということでございますので、そのように修正させていただきまして、欄外にもとの資料ではmgとなっておりますが、定量限界の単位ということで誤りと思われることからμg/kgに修正したという注意書きを記載させていただいております。

残留試験まで以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○津田座長 ありがとうございます。

先ほどに戻りまして、10ページから11ページにかけて脱フロイル体やデスフロイルなど、今、事務局から御説明がありましたが、事務局のようなデスフロイルの後ろに脱フロイルと記載しない方法でよろしいでしょうか。あとは事務局で全体的なことを検討する。

山添先生、これでよろしいですか。

○山添委員 薬効を持っている活性代謝物ですね。だから、このものについても名称がついている。脱フロイル体ではなくて、デスフロイルセフチオフルでよいのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生よろしいですね。

次にもう一つ、宮島先生からのコメントですが、結局、先ほどの事務局の話では代謝物がよくわからないということと、特殊な試験なので削除してはどうかということです。これについてほかの先生方よろしいですか。では、そのようにさせていただきたいと思えます。

それ以外は今、事務局から主に文言の訂正だったと思いますが、何かこの件について先生方から御意見ございますか。ありませんか。では、次に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして34ページの遺伝毒性試験からでございます。こちらにセフチオフルと代謝物であるフランカルボン酸の試験についてまとめております。

セフチオフル親化合物につきましては表34ということで、こちらのページから37ページまでまとめて記載をさせていただいております。結論としましては、35ページの下からございます染色体異常試験で、-S9の条件ですと陽性となりますが、そのほかにつきましては*in vivo*の試験を含めまして陰性という結果となっております。

こちらの全体の内容につきまして、山田先生から御修文をいただいております。山田先生からの御意見等につきまして、37ページ12行目以下のボックスにまとめております。

事務局から、37ページの注1から注3まで赤字で見え消しがございますが、こちらの記載について御意見をお伺いしたところでございます。そうしましたところ、山田先生からはこちらの注の記載につきましては、同じ趣旨なので書くとしたら1つにまとめるのがよいと思えますという御意見でございます。しかしながら、この内容については陽性になった条件を陽性の欄に書いておけば済むということで、先ほどの染色体異常につきましては、-S9の条件で陽性になったということを記載させていただいております。また、-S9のみ陽性になったということをまとめの文章に記載したので、脚注は不要ということでございます。

エームス試験でございますが、こちらは用量の記載について、公比2で実施するのが普通であるということ、用量設定としては最高用量が重要であるということの理由から、試験を実施した用量を書き並べる必要はないのではないかと御意見でございます。最高用量のみ書けばよいのではないかと御意見でございます。*in vivo*の試験は数値の規定がないので、十分量がどうかわかるように表中の最高用量の根拠を示す記載があったほうがよいと思えますという御意見でございます。

こちらの復帰突然変異試験の部分の記載につきましては、下位先生からのコメントでございます。①でございますが、こちらにつきましては濃度を削除せずに、そのまま記載しておいたほうがよいのではないかと御意見も頂戴しておりますので、エームスの部分の用量の記載については、後ほど御審議いただければと考えております。

また、山田先生のコメントに戻らせていただきまして、③抗菌剤なので最高用量がガイドラインの規定の1,000分の1以下になっています。どの用量から生育阻害があったのかを

記載してくださいということでございます。こちらにつきましては文献等も取り寄せまして、エームス試験での生育阻害の用量について確認いたしました。これにつきましては注で用量設定試験については5,000 µg/plateまでということ、最高用量以上だと生育阻害があるという記載をさせていただいております。

表中の陽性になったところは条件ということで、先ほどの-S9を条件として記載させていただいております。

⑤でございますが、染色体異常については誘発されるかどうかで判断するものということで、表36でございます染色体異常の回復試験というものは記載が不要なのではないかという御意見をいただいております。こちらにつきましては、下位先生からも②と同様に不要ではないかという御意見をいただいておりますので、削除させていただきたいと考えております。こちらも後ほど御審議いただければと思っております。

38ページの表35でフランカルボン酸、代謝物の遺伝毒性について記載しております。in vitroのエームス試験、遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験について記載しておりますが、いずれも陰性という結果になっております。

3行目から遺伝毒性についてまとめた記載がございます。山田先生からコメントをいただいております、-S9で陽性になったことを記載してくださいということでございます。それから、単に「in vitro及びin vivoの試験ではいずれも陰性」と記載しておりましたが、こちらに「in vitro遺伝子突然変異試験で」という記載をしてくださいということで、3～7行目の修文をいただいているところでございます。こちらにつきましては、これらの結果からセフチオフルは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論づけております。

こちらの遺伝毒性試験の御指摘の内容につきましては、高橋先生からも御了解をいただいておりますので、この場で御報告させていただきます。

○津田座長 すみません。遺伝毒性試験のみ審議させていただいてよろしいですか。様々ありますので、ここを片付けてしまいたいと思います。

山田先生から御丁寧なコメントをいただいておりますが、追加の御説明等ございますか。

○山田専門委員 事務局に説明していただいたとおりで結構だと思います。それはよいのですが、表35にmLの2乗のような形で書いてある2という注があるのですが、表34の注は注1、注2、注3と書かれていて、別に34ページに単位のこと、50 mg/kgをµg/kgにしたという注は1と書いてあります。この区別がよくわからないのですが、特にここに2と書くと2乗のように見えることもありまして、何か工夫が要るのではないかと思います。

○関口課長補佐 基本的には表34は表中の注という形でこういう記載をさせていただいて、こちら表34も同じような形で整理すればよいと思いますので、同様に整理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 よろしく申し上げます。

それから、表34で最高用量のみ書くのか、それとも個別に、全て記載したほうがよろし

いのかということで、下位先生からもコメントをいただいています。

○下位専門委員 表34の最初の復帰突然変異試験の結果につきましては、用量が書いてあったのですが、そのほかに関しましてはその下の文章といたしますか、そういう形で書いてありました。下は山田先生おっしゃるように削除してもよい、最高用量のみでよいかなと思ったのですが、最初のもは結果も出ておりましたので、0.125、0.250、0.5、1.0は入れてもよいのかなと思ったのですが、そういう意見でした。

○津田座長 どうですか。

○山田専門委員 この結果自体が陰性だということもありまして、最高用量が1.0 µg/plateで陰性なので、その後ろはどのように細かく実施しても、どのように間隔を広く実施したとしても、特に情報としては必要ないように思ったのです。

○下位専門委員 陽性の場合には用量依存性というものが問題になりますが、陰性でしたので私も必要ないかなと思ったりもしたのですが、結果としては一番上のものが出ていたので、コメントのときにはそういうコメントをしました。山田専門委員がおっしゃるように陰性でしたので、この場合でしたら最高用量のみでもよいのかもしれないです。

○津田座長 ただ、確かに陰性なのだが、3用量の記載その3つがあるのと、最高用量のみの記載があるのではどうなのかなと思いますがいうことがあったから、先生どうですか。

○高橋専門委員 個人的には書いてあったほうが親切かなと思います。第三者が見る上で。

○津田座長 事務局、そういうときでも今まで書いてありましたね。

○関口課長補佐 記載できるものは記載させていただいています。

○津田座長 では、書いてあるほうが親切です。親切にしましょう。

○下位専門委員 今まではずっと書いてあったのですが、ただ、後半のものは、これはたしかこういう文章で書いてあったものですから、公比幾つで何段階は書かなくてよいのかなと思いましたいう感じはしたのです。

○津田座長 そうすると、ここの表に書いてあるのは一応、陰性だが、親切なほうで入れておくとして、それから、下位先生どこですか。

○下位専門委員 参照が11の場合なのですが、2段目といたしますか、注1があるところです。そこから以下に関しては文章での表記だったのです。陰性ですので、最高用量のみでもよいかなとは思ったのです。

○津田座長 どうでしょうか。

○山田専門委員 表記の統一というものががあるので、だから最初に0.5、0.25、0.125と書くなら、数字を書けばよいと思うのですが、特に低いのでけた数が多いのです。それで陰性でこんな低い用量で実施したエームス試験の結果の用量を記載する必要は、文章で書いてある最高用量として公比2で5段階希釈は必要だと思うのですが、こちらに書かないのであれば上も書かないのかなと思ったのです。ほかの専門調査会でも、エームス試験の用量はあまり書いていなかったもので、そういうものかなと思ったのです。事務局が齟齬のないように評価書を書いていただければ、それで結構です。

○津田座長 書き方の問題なのですが、どうでしょうか。

○高橋専門委員 確かに全部を最高用量として、公比5段階を全て書くのは長くなってしまいかもかもしれません。公比5段階ということを最初に書いて、最高用量のみを書けば大分すっきりするかなとは思っています。

○津田座長 下に説明を書いて、最高用量を中の表に記載する。

○高橋専門委員 あるいは説明を34ページの-S9の次に入れて、菌の種類によって最高用量をこういうふうにしたと表現すると、大分すっきりすると思います。

○津田座長 そこは検討してもらえますか。表記の問題ですので、よろしくお願いします。それでよいですね。

それ以外では結論も含めて山田先生に直していただいています、これで問題はないですね。ほかの先生方よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。次に進んでいただきたいと思います。

○関口課長補佐 38ページから、急性毒性試験でございます。結果につきましては39ページの表36にまとめております。

マウス、ラットいずれにおきましても、LD₅₀につきましては最高用量以上とされております。

次の亜急性毒性試験、3行目からでございます。(1) ラットの30日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては全投与群で消化管毒性がみられたということで、無毒性量 (NOAEL) が設定されないということでございます。用量もかなり高めで設定された試験でございます。こちらにつきましては40ページの4行目で、中山先生から内腔を削除する修正をいただいております。

10行目からの(2) ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては吉田先生、今井先生から御修文をいただいております。

まず吉田先生から下でコメントをいただいております。16行目の記載でございます。もともと胃に結石があったという記載をしていたのですが、こちらについては食餌と薬剤の混合物であろうということで、胃では結石が使われないので補足したほうがよいと思いますという御意見でございます。こちらにつきまして確認したところ、結石ではなくて凝固物でございましたので、そのように修正をさせていただいております。

41ページの上に御意見のボックスがございます。下の今井先生のコメントでございます。①でございますが、一般状態の胃の内容物の記載について、40ページ14行目の記載でございますが、硬化という記載ぶりでしたが、これは固化が正しいのではないかとという御意見でございます。

②でございます。40ページ17行目の機械的閉塞をきたしたのでというものにつきましては、もとの資料では物理的毒性と記載されているということで、物理的閉塞という記載に改めていただいております。

③の記載でございますが、40ページ23行目からの剖検の記載でございます。こちらにつ

いて雄において盲腸の拡張、大腸炎については削除してもよいのではないかという御意見を頂戴して、御修文をいただいているところでございます。

吉田先生からでございます。40ページ28行目の胸腺における胚中心の萎縮という記載につきまして、胚中心ではなくて皮質の萎縮かと思うということで、こちらを皮質という形で修文をさせていただいております。

こちらの結論でございますが、本試験から下痢、大腸炎、体重増加抑制、血清Glu減少、尿の酸性化がみられたことから、本試験におけるNOAELについては30 mg/kg体重/日としております。これにつきましては上の21行目にありますとおり、特に尿のpHの低下というものが100 mg/kg体重/日でみられたということで、30 mg/kg体重/日とさせていただいているところでございます。

こちら脚注にございますが、JECFAではこれをとっておりませんで、JECFAではこの試験のNOELを100 mg/kg体重/日としております。ただ、EMEA、FDAについてはこの試験については30 mg/kg体重/日のNOAEL又はNOELをとっておりますので、こちらについてNOAELを30 mg/kg体重/日としてよいかどうかということについて、御審議をいただければと考えております。

41ページ(3)イヌの51日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては貧血と血小板減少が300 mg/kg体重/日以上での投与でございますが、全群でみられたということでNOAELは設定されなかったとしております。

16行目から(4)イヌの91日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては42ページに御意見をいただいております。

まず今井先生から①のコメントということで、41ページの18行目にございますゼラチンカプセルについては削除してもよいのではないかということで、削除いただいております。

23行目からの100 mg/kg体重/日投与群の非進行性の血小板の減少症という記載につきまして、吉田敏則先生から一過性であったということでしょうかという御質問をいただいております。こちらについて原本を確認したところ、おおむね投与後27日に最低値を示して、それ以降は増加するという。ただ、対照群よりも少し低い傾向がみられたということでございました。こちらについて今井先生から非進行性を削除するような御意見をいただいておりますが、事務局として回復性があるという記載をさせていただいておりますので、こちらの記載について御審議をいただければと思っております。

また、今井先生の②の御意見ということで、病理学的検査において300 mg/kg体重/日の投与群で骨髄の造血低下、肝臓、脾臓の髄外造血がみられたということで、こちらの41ページ26行目の部分について修文の意見をいただいているところでございます。

本試験につきまして貧血等の所見が100 mg/kg体重/日でみられたということで、NOAELについては30 mg/kg体重/日ということでございます。先ほどのラットの試験とこちらの試験が30 mg/kg体重/日ということで、こちらの評価書の中で最も小さいNOAELとなっております。

それ以降、参考データということで経口投与以外の亜急性毒性試験について記載させていただいておりますが、42ページの12行目からの(6)のラットの皮下投与の試験の部分につきまして、今井先生から43ページにあるとおりの脾臓の所見の部分について削除してもよいのではないかとということ。それから、凝固時間の短縮については毒性所見としての意義を考慮して削除してもよいのかもしれないという御意見をいただいております。42ページ18行目から見え消しでお示した御修文をいただいております。尿検査の記載についてもいただいているところがございます。

また43ページに戻っていただきまして、慢性毒性発がん試験でございますが、これについては実施されていないということでございます。

慢性毒性発がん試験までは以上でございます。御審議等をお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

38ページ、急性毒性試験は何もコメントありませんが、これはよろしゅうございますね。

亜急性毒性試験からは中山先生、今井先生、吉田先生から修文をいただいております。

まず中山先生は、これは字句を直していただいたということだと思います。90日の亜急性毒性試験で字句の説明ですが、今井先生、コメントをいただけますか。

○今井専門委員 字句の訂正については評価書のもとになっている資料を見ると、少し違う表現がされていたので、そのように修正させていただいたということです。それ以外に事務局からもありましたが、NOAELを、特に90日のラット、40ページのNOAELの件ですが、尿のpHのみで100 mg/kg体重/日から30 mg/kg体重/日に下げるかどうかという点なのですが、これについては最終的な食品健康影響評価にもかかわってくるようになりますので、少し慎重にといいますか、議論したほうがよいと思います。特に尿のpHに関しましては、ケトン体がほかの試験も含めて尿検査での変化として共通して捉えられているというようなことがありまして、何らかの変化がある可能性を考慮して、NOAELの要件として事務局案どおり、私は30 mg/kg体重/日でよろしいのではないかと考えました。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

吉田先生、コメントをいただいておりますが。

○吉田専門委員 修正部分については、特に追加のコメントはございません。NOAELについては用量相関性のある尿検査の変化ですので、今井先生が今おっしゃられた説明でよいのではないかと考えています。

○津田座長 どうもありがとうございます。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 40ページの31行目からです~~が~~。NOAELの根拠、30 mg/kg体重/日の根拠が31行目に下痢、大腸炎、体重増加抑制、血清Gluの減少とあり、これらは全て100 mg/kg体重/日でみられたと読めてしまうのですが、そうとってよろしいのですか。

○吉田専門委員 これは本剤の毒性をまとめてある所見なので、最初、中毒量の用量がど

の所見であったなど書くのであれば、少し修正が必要だと思います。

○三森委員 ~~やはり~~ そのように記載したほうがよいのではないかと思います。100 mg/kg体重/日投与群でこういうような変化がみられたので、NOAELは30 mg/kg体重/日 ~~だ~~としておいたほうがよろしいかいと思います。

○津田座長 そうですね。基本的には、見えたものは下痢と尿のpH、酸性化ですか。体重増加抑制は、3,000 mg/kg体重/日投与群ですよね。それでよろしいですね。きちんと書くべきであって、そして、今、今井先生と吉田先生がおっしゃったように、ケトン体など特別なことがあるので、普通の尿の記述だったら関係しないが、これを入れてとっておくということで、それを入れて尿の酸性化が100 mg/kg体重/日で見られたので、30 mg/kg体重/日とすると、きちんと記載したほうがよいということで、事務局それでよろしいですね。そのようにお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。

○津田座長 あと、非進行性をカットしているのは今井先生でしょうか。私も、一過性というのも変だから、下がったのみでよいように思うのですが、先生どうですか。

○今井専門委員 実はこの原文というか、前の事務局案は少し複雑な書き方といいますか、所見をそのまま書くのではなくて、診断も含めたような記載をされていたので、減少のみ書くようにということで血小板の減少という形で修正させていただきました。座長がおっしゃるように特になくてもよろしいかと思います。

○津田座長 また、もとに戻ってしまって申しわけないのですが、40ページ17行の「物理的毒性」は、やはり原文がそれでも変だと思うのです。閉塞は機械的閉塞が理解しやすいと思うのですが、いかがですか。

○今井専門委員 こちらに関しては私、修正させていただきましたが、より臨床に近い先生が御修正いただければと。

○津田座長 どなたかほかの先生方。

○山中専門委員 物理も機械も取ってしまったらどうでしょうか。その結果、閉塞をきたした。

○津田座長 では、それでよろしくをお願いします。

それ以外に先ほどのNOAELの件と文章の件について、何かそれ以外に。

○山中専門委員 イヌの91日の話で、本当に細かいことです。重篤な貧血を「進行させた」という22行目ですが、これは「示した」でよいと思います。

それと、「重篤な貧血を示したものもあった。」となっているのですが、FASでは確かにsomeになっていて、エクセーデの添付資料では1例となっています。これに関して事務局で確かめていただければと思います。

○津田座長 そういうことでよろしくをお願いいたします。文章はもちろん貧血を示したということで、ほかにあったのか、1例なのかということで記載が少し変わるということでよろしくをお願いします。

それ以外に何か。

○三森委員 もう一点よろしいですか。用語の統一~~なの~~ですが、40ページ24行目に3,000 mg/kg体重/日で盲腸の拡張がみられたと書いてあります。この言葉ですが、後述される二世世代試験では、44ページですが、1行目に盲腸内腔の拡張とあります。同じことを言っているのではないかと思うのですが、統一したほうがよい~~のですか~~。それとさらに40ページ4行目に全投与群で大腸膨満が観察されたとあるのですが、これも恐らく同じエンティティに入る~~かな~~と思うのですが、これについて御議論いただけませんか。

○津田座長 ということですが、山中先生、~~最初に~~。

○山中専門委員 盲腸の拡張で統一してはどうでしょうか。

○津田座長 ということですが、それでよろしいですね。盲腸の拡張で全部統一すること、よろしく願いいたします。

それ以外に何かございますか。では、次に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 引き続き、43ページ17行目から生殖発生毒性試験でございます。

18行目(1)ラットの二世世代繁殖試験でございます。こちらにつきましては内容を全体的に桑形先生から御修文等をいただいております、先ほどの盲腸の拡張につきましては、盲腸の拡張に統一させていただきます。

中山先生から先ほど盲腸の件で修文等をいただいておりますので、このように拡張とさせていただきます。

次の45ページに桑形先生からコメントをいただいております。44ページの21行目からの結論部分で、こちらの試験なのですが、試験が複数に分かれていると思うのですが、NOAEL等の所見について世代別に分けて考察、まとめをしている部分について、余り一般的ではないということでございます。ですので、各世代に分けて評価する必要があるのか、申請者で意図があるのかということを確認してはどうかという御意見をいただいております。

それにつきまして下の事務局よりということでもまとめておりますが、こちらにつきましては基本的には特別、この所見を分けた意図はないということを申請者が申し出ております。ですので、こちらについてはまとめた形での記載ということとさせていただきます。

桑形先生からのコメント②でございますが、F₁の世代になって2項目を増やした理由、増やして評価をしたのかという部分につきましては、事務局よりの②ということで申請者から回答をもらっています。別に実施されたラット反復投与試験において、消化管がセフトフルの毒性の標的器官として特定されたということで、F₁世代では消化管重量、病理の観察を行いましたということでございます。

盲腸の腫大、消化管重量の増加と被験物質との関係、特にこれは抗生物質でございますので、その所見についてどう考えているのかという部分についてでございますが、メーカーからは考察が報告書にないために不明、取り扱いについては不明ということござい

す。

ただ、添付資料8-1の試験、8-4の試験で盲腸の腫大等の発現頻度は、対照群に比べて明らかに被験群では増えているということをございました。そのため、こちらの特にまとめの部分でございますが、世代別にしないということとしたいと思っております。これにつきましては44ページ29行目から桑形先生からこちらの試験の全体の記載ぶりについて、代替の案ということで御提示をいただきまして、小林先生に御確認いただいております。差し支えなければ、この文章についてはご提案いただいた内容に修正をさせていただきたいと思っております。

46ページ、発生毒性試験でございます。まず、マウスの試験でございますが、こちらにつきましては、母動物のNOAELについては毒性徴候が4,000 mg/kg体重/日でみられたということで、NOAELは2,000 mg/kg体重/日、胎児毒性については4,000 mg/kg体重/日、胚毒性、催奇形性については8,000 mg/kg体重/日ということをございまして、催奇形性が認められなかったという御修文をいただいております。

②のマウスの発生毒性試験でございます。こちらにつきましても桑形先生、小林先生に御確認いただいております。2,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で摂餌量の増加、胃、小腸の膨満、胆嚢の腫大がみられたということをございます。ですので、母動物についてNOAELは1,000 mg/kg体重/日、発生毒性に対するNOAELは最高用量の4,000 mg/kg体重/日としております。こちらも催奇形性は認められなかったという記載をいただいております。

(4)のラットの発生毒性試験でございます。これにつきましては次の47ページでございます。母動物では全投与群で用量依存的に軟便、眼及び鼻のポルフィリンの沈着、3,200 mg/kg体重/日投与群では下痢、血便、また凝結物もみられております。

胎児については外表、内臓等に異常はみられましたが、その発生率については対照群と差がなかったということをございます。

胎児の体重については統計学的な有意差が用量依存的に認められたということをございますが、母動物の軟便や下痢等の毒性兆候に起因した二次的変化であると考えられたという追加をいただいております。こちらにつきましても母動物の生殖能力に対する影響は認められず、催奇形性も認められなかった。発生毒性のNOAELは3,200 mg/kg体重/日とされております。こちらの催奇形性が認められなかったのが最後に追加させていただいているところなのですが、12行目にも同様の記載がございますので、こちらどちらか記載することでよいか御意見をいただければと思っております。

(3)と(4)の試験につきましては、小林先生から全文を確認したいという御意見をいただきまして、資料についてはお送りさせていただいておりますので、それについても特にコメント等がありましたらいただきますよう、よろしく願いいたします。

(5)のウサギにつきましては、参考データということで記載させていただいております。

47ページ26行目から、一般薬理試験でございます。セフトオフルナトリウムの一般薬理試験について、表37にまとめております。

49ページ4行目から、微生物学的影響に関する試験ということで、JECFAの評価書の内容について記載をしております。まず表37ということでセフトオフルと代謝物、セフトオフルとDFC（デスフロイルセフトオフル）、DCD（デスフロイルセフトオフルシステインジスルフィド）について、ヒトの腸内細菌から分離した株のMICを表としてまとめております。菌の量について、高濃度と低濃度でそれぞれまた高・低として分けて記載をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

12行目からでございますが、これらのほかにJECFAの評価書の中では58菌株を用いたセフトオフルと代謝物のMIC測定について記載がされております。セフトオフルは代謝物であるDFC、DFD、DCDよりも抗菌活性を有していたこと。セフトオフルに対しては*Streptococcus*、*Propionibacterium*、*Bifidobacterium*が最も感受性が高く、接種菌の高濃度でMICはそれぞれこの値であったということを記載しております。最小のMIC₅₀については、DCDで*Clostridium*や大腸菌の2 µg/mLが、最小のMIC₅₀だったということを記載しております。

50ページ6行目からその他の試験ということで、まず抗原性試験について記載しております。こちらについてはペニシリンアレルギーとの関係の試験について記載をしております。モルモットに投与した受動皮膚アナフィラキシー反応の試験について記載をしておりますが、ペニシリン抗体はセフトオフルを抗原決定因子と認識しないということで、アレルギーについてもないと考えられております。

33行目からヒトのアレルギー患者の血清ということで、放射性アレルギー吸着試験を実施しております。セフトオフルの残留物にはペニシリンアレルギーの患者に対する大きなリスクはないと考えられたとしております。

39行目、ヒトにおける知見でございます。本剤につきましては人に対する医薬品としては使われていないということでございますが、51ページの2行目からございますライム病の治療でセフトリアキソンというものが使用されております。こちらで胆嚢に関連する合併症というものが報告されてございますので、それについて記載をさせていただきます。食品中の残留について、ヒトの暴露量の閾値の約4,000分の1であるということを記載しております。

ヒトに対する影響までは以上でございます。御審議のほどよろしくお願いたします。
○津田座長 ありがとうございます。

それでは、最初の43ページの生殖発生試験から御審議いただきたいと思いますが、これに関しては桑形先生から通常の評価方法ということでコメントと案をいただいておりますが、何か追加ございますか。

○桑形専門委員 これは普通の二世世代繁殖試験だったのですが、申請者から各世代に分けて2つ報告書が出ていて、それぞれに対してNOAELが求められていました。それで事務局

に問い合わせをしていただいたのですが、特に何か目的があって分けて評価したわけではないということでしたので、44ページの29行目以降、まとめた案をつくってみました。

先ほど用語の統一で盲腸の拡張ということになっていましたので、申請書は盲腸腫大となっていたのですが、44ページ38行目は盲腸の拡張ということで修正をしてください。二世世代繁殖、母動物に出た毒性は一般毒のプロファイルと一緒にです。ですが、児動物や繁殖能には全く影響がなかったという結論でした。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

小林先生、コメントありますか。

○小林専門委員 私も桑形先生おっしゃいましたように、一世代と二世世代とに分けたことに関しては、分けずに判断するという形であるほうがよいのではないかと思ひまして、44ページ29行目からの桑形先生の案に関して私も目を通しておりまして、それに対して私の考えも含めた形で桑形先生もまとめたという形で記載していただいているという状況で、このとおりで結構です。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ありますでしょうか。どうもありがとうございました。

発生毒性試験については、先ほどありましたが、一部催奇形性は認められなかったということも含めて、何か御意見ございますか。

○桑形専門委員 (4)の発生毒性試験、47ページ目にかかりますが、先ほどの「催奇形性が認められなかった」は重複していますので、どちらか事務局で統一していただければと思います。

その上の9行目、10行目、原案では胎児の体重が用量依存的に、これは落ちているのですが、その減少は7%以内の軽度であったというのが原文でした。申請書を見ていきますと、申請者が考察しておりましたので、そちらの案で母動物の毒性に起因した2次的な変化であると書かれていましたので、それを追記しました。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

小林先生、それでよろしいですね。

○小林専門委員 はい、それで結構です。

○津田座長 ほかの先生方、何かございませんでしょうか。どうもありがとうございました。

次の一般薬理試験については、コメントは何もありませんが、何かここで先生方ございませんでしょうか。

では、次に微生物学的影響に関する試験に移りたいと思いますが、この部分に関してどなたか先生方でコメントございませんでしょうか。

○石原専門委員 表38には大腸菌として *Escherichia coli* というものが書いてあるのです

が、50ページの説明の文章は上から3行目、*Clostridium*や大腸菌群と、記載に群がついているのですが、これは統一しなくてよいのでしょうか。

○津田座長 事務局、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 これについてはJECFAの評価書をもとにしておりまして、セフトオフル総括資料の9というタグがついたところをめくっていただければと思います。こちらの9がJECFAの評価書でございます。

JECFAの評価書の中でこちらの所見につきましては、右肩に9/12と書かれているページ数がございます。その前のページからTable6ということで記載されている資料が、こちらの表38の内容でございます。こちらでは表の左端にそれぞれ菌種が書いてありますが、下から3つ目が*E. coli*ということで大腸菌がこの名称で書かれているところでございます。

これと別に、こちらの資料の10ページの一番上で58株を供試した記載がされております。こちらMicrobiological dataということでThe potential for adverse effects on the human gut flora was considered.と書いてありますが、こちらでは最後で2 µg/mLが*Clostridium*と*Escherichia species*だと記載されておりますので、大腸菌群と記載させていただいたところでございます。

○石原専門委員 *Escherichia species*を大腸菌群と訳すのは間違っているのでは、もしこの文章に合わせるのであれば、文章の50ページの3行目も*Escherichia*とってはどうか。大腸菌群というとcoliformということになって、ほかの属の菌が入ってきてしまうので、*Escherichia*でどうでしょうか。*Escherichia*をお願いします。

○津田座長 それで正しい、*Escherichia*にしてということですね。

○石原専門委員 この英語の文章に合わせるのであれば、*Escherichia*でよろしいのではないのでしょうか。実際にも*E. coli*しかないということだと思うのです。

○関口課長補佐 確実に*E. coli*のみだ、恐らくそうだと思うのですが、このJECFA評価書のみですと、そこまでの確認ができませんので。

○石原専門委員 群をつけてしまうと、微生物学的な分類の大腸菌、*Escherichia*ではないものが入ってきてしまいますので、*Clostridium*や*Escherichia*における2 µg/mLであったということでよろしいのではないのでしょうか。

○津田座長 では、そのように直していただければと思います。

それ以外に何かありますでしょうか。

次はその他の試験の抗原性試験、ヒトにおける知見、ここで何か先生方からコメントありますでしょうか。

三森先生、この抗原性試験でPCAを5日後に抗原投与しているのは不思議ですね。普通は感作したのから取った血清を~~とって~~、皮内に入れたらすぐに静脈内投与なり何なりしてみるのに、なぜ5日後にしたのか不明なのって何という感じがするのと、書き方が普通は感作という抗体で感作してあって、抗原で感作して、抗体をそのまま入れているのに、抗体で感作したなどと普通では考えられない表現ですが、これは何でしょうは感作って、

~~sensitization~~なので、少し不思議なのですが、これは何か。

○三森委員 これはJECFAの評価書でしょうすね。もう一回チェックしてもらったらいかがでしょうか。

○津田座長 1回ここをチェックしてもらってよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 こちらでございますが、先ほど御覧いただいた総括資料の9のタグの6/12ページで、2-2-6ということでSpecial studies on immunotoxicityということで記載をされているところがございます。訳として適切でない部分があるかと思えます。内容について再度こちらで確認させていただいて、内容についてまた御相談をさせていただいて、修正をさせていただきたいと思っております。

○津田座長 もしできたら次も、セフトフル抗体に感作したと書いてあるので、これも
~~何で抗原をやったときに抗体ができたのか。そこがもしわかれば、抗体ができるという~~
ことが問題なので、確認してくださいわかればと思います。

それから、アレルギー患者の血清についてですが、多分17人のペニシリンアレルギー患者に血清を用いて*in vitro*の放射性アレルギー吸着試験を実施した。これはよいですね。第一世代セファロsporin系抗生物質のある薬物は、一人の被験者のペニシリン抗体との結合を一部阻害したが、血清IgE抗体はセフトフルと結合しなかったというのですが、ここは第一世代セファロsporinのことであって関係がないので、そこは切ってしまって、多分アレルギー吸着試験をペニシリンのアレルギー患者の血清でしたら、血清IgE抗体はセフトフルとは結合しなかったのみでよいのではないかと思うのですが、先生どうですか。

○三森委員 この言い方表現はおかしいですね。~~したがって~~ペニシリンアレルギー患者の血清でIgE抗体が出るわけですから、それと反応させてみたが、結合しなかった。そこも大事ですから、そのみでよいではないですか。

○津田座長 そのみで、前は関係ないので削除していただく。私が気づいたのはそこですが、ほかにどなたか先生方でありますでしょうか。

○山添委員 今、読んでいて気がついたのですが、この資料の11-1-179ページに腎機能への影響というところがあります。その文章を読んでいきますと、最後から2行目から、「したがって、尿中ケトン体の増加所見はU-64279Eの代謝産物に対する反応であると判断された。」という記載があるのです。様々なところで尿中ケトン体の増加が指標に挙げられているのですが、もしこれが本当だとすると毒性所見ではないのです。私もなぜこれが上がるのか、機序的におかしいなと思ってずっと探して読んでいたら、こういう記載があったので、その辺を先生方で御意見をいただきたいです。

○津田座長 ケトン体、先ほど話があった尿のpH低下ですね。

○山添委員 尿のpH低下の1つの可能性は、どうもこれは胃酸の分泌を亢進している可能性がある、潰瘍が高い用量で出てくるし、SHですので胃の壁細胞に対する可能性としては酸を出すので、pHが変わってもよいかもしれない。これも推察ですからよくわかりません。

だからそれはあるのですが、尿中のケトン体増加は考えにくいのです。腎臓での再吸収阻害で弱酸性のケトン体が増えることも考えられなくはないのですが、理由がつかめなかったのです。今、見たらそういう代謝物が検査上の妨害のような感じで出てきているという記載があります。

○津田座長 そうしますと、前に出ているものは削除していく必要がありますか。

○山添委員 全部が全部、データがそうかということなので、例えば尿中のケトン体については代謝物が影響している可能性は否定できないなど、そういうことを入れておいて、だから項目に指標にしているところでは、そういうことを記載しておいたほうが安全ではないかという気がします。多分、尿中ケトン体のみを指標にとっているところはなかったような気がするのです。

○津田座長 ~~危ないのです。危ないというか~~、先ほど議論があった亜急性毒性試験ですが、~~だから~~それを先生どうしましょう。

○山添委員 この記載から見て妥当だと判断するかどうかだと思うのです。

○津田座長 今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 一番問題になっているのは、40ページのラット90日間急性毒性試験の中の所見で、尿検査ですね。ケトン体の有意な増加は1,000 mg/kg体重/日で、先ほど私がNOAELとの関連で申し上げた尿のpHに関しては100 mg/kg体重/日ということで、最終的にNOAELが30 mg/kg体重/日になるということなのですが、ケトン体に関しましては今、山添委員からコメントをいただきましたように、代謝物の可能性があるということを付記したとしても、尿pHを毒性の可能性があるとすることで残しますと、NOAELには影響しないということになるかと思えます。

また、最終的な食品健康影響評価で30 mg/kg体重/日がエンドポイントになるわけですが、その点につきましては41ページの91日間亜急性毒性試験（イヌ）となっております点に関しまして、貧血関係の所見、血小板の減少ですか、100 mg/kg体重/日で認められているということで、それに関係する所見が100 mg/kg体重/日ということで、やはりNOAELは30 mg/kg体重/日ということになっております。最終的な評価には直接的に影響を及ぼしておりません。繰り返しになりますが、ケトン体につきましては代謝物の可能性があるということであれば、各毒性試験にコメントを付記することに、ぜひそのように修正していただければと思います。

○三森委員 40ページ2行目に尿中ケトン体のことが書いてあるのですが、これは30日間の亜急性毒性試験（ラット）ですね。その3行目を読むと、投与に起因した消化管の影響に伴うものと考えられたと申請者は言っているわけですが、ここもそうすると変わりませんか。

○津田座長 そうなのです。それを吉田先生にお聞きしようかと思っていたのですが。先ほどのこともあるし、pHとケトン体のことも様々あるが、どうしましょうか。山中先生。

○山中専門委員 私は逆に、ケトン体の上昇が、ある程度以上の大きな用量を投与してい

るもので体重増加量の低下がみられていたもので、それでケトン体が出ているのだろうと見ていたのです。こちらの資料ではなくて。でも、こういうことが書いてあるということになると、本当にどうしたらよいのか。こうだということが言えないです。

○津田座長 ADIというか、NOAELを決めるということになると、まず30日間は少なくとも全投与群に消化管毒性がみられているので、これは書いてもよいと思うのです。次が軽度な下痢と尿pHの変化なのです。普通はpHの変化は毒性にとらないことが多いのですが、先ほどのようなことがあるので、ケトン体と関係しているのではないかとということでpHをとったわけです。ところが、pHは低い用量からでも代謝物が影響を与えていくということは、そういう可能性は。

○山添委員 ただ、pHが変わろうとすると浸透圧に影響するぐらいでないかと、通常は尿中のpHは余り変わらないはずなのです。だから、何か量的に多いものが、酸性のものが排泄されているということを考えないと、説明しにくい。それも悩ましい。ただ、酸の分泌は亢進している可能性は否定できないです。

○吉田専門委員 すみません。腎毒性があるかないかを全体に見渡しているのですが、43ページのサル試験で11行目、1例のみなのですが、400 mg/kg体重/日投与群に腎臓への影響が出ています。薬理試験で49ページに腎機能の検査があって、尿中ケトン体は割と低い用量から出ています。ただ、残念ながらpHの記載がないのですが、上の用量は尿量の増加まであるようです。

○津田座長 しかも、注がわざわざあって、このケトン体の増加を裏づけるような糖代謝、脂質代謝に対する影響及び腎障害を示唆する有意な変化はみられなかったと、わざわざ書いてありますね。

山添先生の御意見を、ここに理由が書いてあるところが40ページの3行目で、投与に起因した消化管の影響を伴うものと考えられたと。ここに、「代謝物による影響又は」など、そういう一言を入れておいて、そうしますと次の部分でNOAELそのものは消化管毒性ですので、これで結論は変わらない。その次はケトン体が上がっているのは1,000 mg/kg体重/日以上であって、今井先生のおっしゃるようにpHが動いているのと同時に下痢がありますので、これはもう触らないで、そこに一言書くのみで終わらせるのはいかがでしょうか。

○山添委員 賛成です。

○津田座長 ほかの先生方はそれでよろしいでしょうか。では、元に戻って、もう一回50ページですか。抗原性試験はチェックしていただくということで、ヒトにおける知見に関して何か先生方で御意見ありますか。普通はヒトの結果は非常に評価するのですが、4,000倍といいますか、非常に高かったということで、この記載でよろしいですね。

では、食品健康影響評価に進んでいただきたいと思います。

○関口課長補佐 51ページ8行目から食品健康影響評価でございます。

まず、国際機関等における評価について記載しております。JECFAの評価が最初にござ

います。JECFAでは毒性学的ADIとしてイヌ91日間の亜急性毒性試験のNOEL30 mg/kg体重/日、こちらに慢性毒性試験が実施されていないということで、追加の安全係数5を適用した安全係数500を用いた0.06 mg/kg体重/日を毒性学的ADIとして設定しております。

微生物学的ADIにつきましては、ヒトの消化管内から通常分離される58菌株、49ページ12行目から記載しておりますもののデータ、それに基づくDCDの*Clostridium*及びこちらも*Escherichia*に修正させていただきたいと思えます。*Escherichia*に対するMIC₅₀の2 µg/mLに基づきまして、JECFAの式で0.05 mg/kg体重/日という設定をしております。

こちらの微生物学的ADIと毒性学的ADIを比較いたしまして、微生物のほうが若干低いということがございますので、JECFAでは、0.05 mg/kg体重/日をセフトオフルのADIとして採用しております。

次にFDAでございます。FDAは古い資料になりますが、FDAにつきましては毒性学的ADIとして先ほどのラットとイヌの90日とございますが、これは91日の試験と同じ試験でございます。こちらのNOEL30 mg/kg体重/日に慢性毒性及び発がん性試験がないということで、10を追加の安全係数として適用いたしまして、1,000を用いた毒性学的ADI 0.03 mg/kg体重/日という設定をしております。

FDAでは、微生物学的な所見についてはとっていないということがございます。

52ページ、EMEAの所見でございます。EMEAでは毒性学的ADIということでラットとイヌの90日、こちらも91日と同じ試験でございますが、こちらNOELの30 mg/kg体重/日、EMEAは追加の安全係数は適用しませんで、安全係数100を適用して、毒性学的ADIとしては0.3 mg/kg体重/日としてしております。

また、毒性学的ADIにつきましてはEMEAの動物用医薬品委員会（CVMP）の算出式でございますが、こちらに基づきまして0.02 mg/kg体重/日というものを設定しております。こちら毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較いたしまして、微生物のほうが低いということがございますので、0.02 mg/kg体重/日というものをセフトオフルのADIとしております。

20行目からが、こちらの専門調査会での食品健康影響評価のまとめとなります。内容につきましては以前、2000年の厚労省、2007年の食品安全委員会での評価を踏襲しております。

まず（1）の遺伝毒性試験でございますが、こちらにつきましては先ほどの取りまとめと同じような内容を記載させていただいておりまして、セフトオフルにつきましては生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

また、亜急性毒性試験につきましては、先ほどラットの30 mg/kg体重/日をとるということになりましたので、ラットの90日、イヌの91日の亜急性毒性試験のNOAEL、30 mg/kg体重/日が最小の値となったということを記載しております。

53ページ、慢性毒性及び発がん性試験についてでございます。これらの試験は実施されておきませんが、セフトオフルにつきましては体内で速やかに代謝されるということ、そ

の代謝物は既知の発がん物質は構造相関性がないということ、遺伝毒性で問題となる遺伝毒性はないということ、また、セファロsporin系の抗生物質でございますが、発がん性を示唆するような所見は得られていないということから、発がん性を有する可能性は低いと考えられたとまとめさせていただいております。

生殖発生毒性につきましては、先ほどのラットの二世代の試験、マウス、ラットの発生毒性試験について、NOAEL等について記載をさせていただいております、こちらにつきましては繁殖能あるいは催奇形性についてはみられなかったという結論とさせていただいております。

抗原性試験は21ページの(5)でございます。こちらにつきましては先ほどのモルモットの試験、ペニシリンアレルギー患者の試験を記載させていただきまして、ペニシリンアレルギーに対するリスクはないということで、セフチオフルは免疫毒性について問題ないと考えられたという取りまとめをさせていただいております。

34行目から(6)の毒性学的ADIについてでございます。セフチオフルにつきましては生体にとって問題となる遺伝毒性はないということ、また、発がん性試験は行われておりませんが、さまざまな知見から発がん性に有する可能性は低いとしておりますので、ADIの設定は可能であると判断されたとしております。最も小さいNOAELにつきましてはラットの90日と、イヌの91日の亜急性毒性試験の30 mg/kg体重/日ということで、こちらにつきましては慢性毒性発がん性試験がないということでJECFAと同じ追加の安全係数でございます5を適用いたしまして、0.06 mg/kg体重/日と設定をさせていただいております。

次に54ページ8行目から微生物学的ADIの知見でございます。こちらにつきましてはセフチオフルは注射剤として対象動物に投与されまして、広範囲に分布して、速やかに代謝されるということで、残留物のほとんどが代謝物だということでございます。したがって、代謝物に対する腸内細菌叢からの分離株に対するMICを用いて、微生物学的ADIを算出することが適切と考えられたとしております。

代謝物でございますが、最も低いMIC₅₀についてはDCDの*Clostridium*と、こちらは大腸菌群ではなくて*Escherichia*でございますが、*Escherichia*も2 µg/mLということでございます。こちらのVICHの微生物学的ADIの算出式で出す必要があるMIC_{calc}でございますが、今回JECFAの知見からしますと、*Clostridium*と58株を用いた試験では*Clostridium*と*Escherichia*以外のMIC₅₀が明確ではないということで、VICHの計算に必要なMIC_{calc}は算出できないということから、JECFAの計算式に当てはめまして、微生物学的ADIをJECFAと同様に0.05 mg/kg体重/日としております。

したがって、この微生物学的ADIは毒性学的ADIよりも小さいことから、セフチオフルのADIとしては0.05 mg/kg体重/日という従前の評価としております。

以上より、セフチオフルのADIとしては、0.05mg/kg体重/日と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。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○津田座長 それでは、51ページからの食品健康影響評価ですが、まず国際機関等における評価。ここに関して何か御質問、御意見ございますか。ありませんか。

荒川先生か石原先生にお伺いしたいのですが、この計算について、利用可能分画0.1としています。経口投与による利用可能な分画は、ヒトの試験においてセフトオフルが速やかに代謝された結果から利用可能分画は0.1としたと書いてあって、しかも計算に使っているMIC₅₀が2 µg/mLになっています。特に、DCDが2 µg/mLで一番MIC₅₀が小さいという計算になっているようにも見えるのですが、先ほどの49ページを見ますと、表では代謝されてくるDFCが、例えば先ほどの*E. coli*ですと菌接種濃度が高いところで1 µg/mLですね。低いところで2 µg/mLとか、何かよくわからないのですが、先生このあたり御説明していただけますでしょうか。

○荒川専門委員 そうですね、私はこのあたりは余り専門ではないのです。

○津田座長 私もこのあたりは。石原先生が専門かもしれない。結局、利用可能分画は消化管に出てくるものが、~~例えば投与量の10分の1だったら0.1です。、こういうように考えて、あるいは親化合物が抗菌活性を持っていて消化管に出てくるのが0.1なら0.1、~~この場合はそうではなくて代謝物を使っていて、しかもその理由が速やかに代謝されると言うのですが、前の代謝試験では~~ただ分解であって、~~何になるかの同定もないのです。これで計算できるのでしょうか。石原先生、これで大丈夫なのですか。

○荒川専門委員 結局どういう試験をされたのか。この文章に書かれている内容は、私は十分に理解できませんね。したがって筋肉内投与して、それが体の中で代謝されて、一部の代謝物が腸に出ていって、それで影響を及ぼす、及ぼさないかというものを調べた試験だとは理解しているのですが、具体的にどういうふうにこの試験を実施して評価されているのかは、この文章では十分に把握できないので、何ともコメントが申し上げられない。たしかに不思議だと思うのですが。

○津田座長 本当に私も不思議で。三森先生、これまでに動物用医薬品は評価を行っていますが、これは不思議ですね。こういうものは余りないですね。

○三森委員 ないですね。こちらのEMEAを見ると、その計算の仕方が違いますね。

○津田座長 それも普通は不確定なら1にするなどなっているはずですし、今までの計算とは大きく違っているような気がします。先ほどのように根拠がよくわからない。

○三森委員 JECFAには書いていないのでしょうか。

○関口課長補佐 JECFAについては先ほどの総括資料の9のタグのついたところですが、これも10/12ページに微生物学的ADIについてまとめた計算式を記載しております。

こちらの利用率については計算式がありまして、**It took the following factors into account**ということで内容について注記をしております。

2番目が利用率についてですが、こちらの評価書の文が適切ではないのかなと思うのですが、セフトオフルのヒトのmicrofloraでの利用ということ、ドラッグが速やかに代謝されたという記載ぶりしかないような状況でございます。0.1というものをどういう形でと

ったかは、詳細は事務局ではまだ把握はしておりません。

○津田座長 整理させてもらってよいですか。山添先生、これは代謝の試験を見ると代謝物として出てくるものがDFCですね。だから消化管に出てくるときはDFCが出てくると考えてよいですか。

○山添委員 はい。

○津田座長 そうすると、そのときのDFCの抗菌活性はDCDより高いですね。それなのになぜDCDを使っているのでしょうか。

そして、DFCがどれだけ出てくるかということ、結構高そうでもありましたね。同定をしっかりしていないのですが、糞中に何十パーセントか出てくるという形の記載があって、具体的にDFCとして何パーセントというデータはないのです。

○山添委員 DFCは、*in vitro*の試験での抗菌活性は強いのだと思うのです。ただ、フリーのSHのためにシステインやグルタサイオンなどのSS結合をしたコンジュゲートになって、多分、胆汁を介して消化管に行って、一部は腸肝循環しているのだと思うのです。だからそこを考慮して、デスフロイル体を使わなかったのかなど。そして、安定なジスルフィドの代表的なものをピックアップして、安定なものを評価対象として選んだのか。要するに、サンプルとして安定なものを選びたかった可能性が一番大きいという気がするのです。

○津田座長 だとすれば、それは説明がつきますが、ここに書くには少なくとも何か根拠が必要ですね。

○山添委員 そうですね。記載をしてもらえれば。

○津田座長 もしくは、三森先生からもありましたが、EMEAですと今度は95%の糞便の分解能力、よくわかりませんが、これもきちんと何が95%分解されているのか。それで変わってきますから、それもどういう実験の結果か、ある程度知っておかないと。特に前のJECFAは我々も評価に使っていますので。

○三森委員 事務局に伺います~~が、~~この参照9と書いてあるものはJECFAの評価書、technical reportですね。

○関口課長補佐 はい、そうです。

○三森委員 yellow bookは入手できないのですか。こちらは評価書でsummaryですので、それのもとになるデータが、yellow bookというこのくらい分厚い本があるのですが、それを見ることはできませんでしょうか。御専門の荒川先生~~寿~~に見ていただいたほうがよいのではないかと思うのです。これが~~結局~~、最終的な食品健康影響評価になるわけ~~なです~~なので。

○津田座長 ぜひお願いします。

それと三森先生、もう一つ。食品健康影響評価まで行くとして、安全係数のかけかたです。慢性毒性発がん性試験がなくて追加の10をかけると、また下がってしまうのです。今までは慢性毒性発がん性試験がない場合、この専門調査会では10をかけていたのです。これを5にするという根拠は先生、どう考えますか。

○三森委員 第1版は恐らく私が担当したのですね。53ページの1行目から(3)慢性毒性及び発がん性試験についてというところ、~~ここ~~でステートメントしていますね。発がん性の可能性が否定できるということで、安全係数10を5にしたという経緯があると思います。JECFAの先ほどの利用可能分画については余り記憶にないのですが、なぜ0.1ということにしたのか、これは評価書評価であっても論理性のことですので、もう少し調べていただいたほうがよろしいかと思います。

○津田座長 では整理して、毒性学的ADIの追加係数は、前の評価をそのまま踏襲して、ここに書いてあるようにセファロsporin系の抗生物質はヒトの医療で様々使われているが、発がん性ということはないから、ここは5倍しておけばよいだろう。これについてはよろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思います。

そうしますと、本当に微生物学的ADIで決まりまして、ここがわからないことが多過ぎる。データももっと検討してみなければいけないので、今、三森先生から御提案がありましたように、御専門の荒川先生、石原先生に、本当にこれで腸内細菌に対する微生物学的影響がこのように評価できるのかどうか。必要なデータがあるかどうかまで含めてよろしくお願いします。事務局はよろしいですか。そのために、三森先生からあったデータをできるだけ出してください。何の実験かわからないのであれば、何を評価してよいかわからないということになってしまいますので。

○関口課長補佐 当時のJECFAの決め方が現在のVICHで考えていることと同じかどうかというのはあるので、データの裏づけについては確認させていただきたいと思います。

○津田座長 そうしますと、事務局どうしましょう。

○山本評価第二課長 JECFAの論文、もとの考え方等を当たって、それで納得できるような理由があつて荒川専門委員や津田座長に相談してOKであれば、この記載で了解いただければ。よくわからないことでもう一回審議させていただくような可能性もありますが、内容を確認した上で考えさせていただければと思います。

○津田座長 では、御提案がありましたように、まずヒトに対するセフトオフルの代謝から経口分画を0.1としたと理由がなど、~~そういった表現が出てきたデータに基づいて、なるほどとわかれば、そうしたら~~これでいく。もしこれではおかしい、現在の評価とは違ってしまってどうにもならないということであれば次に持ち越すが、~~よければこれでいく~~という前提で進めたいと思います。

○山添委員 先ほどのDFCの問題ですが、見てみるとDFCは血中では存在するのですが、尿中ではないみたいで、ダイマーの形になっていて、糞中はもちろん、タンパクと結合した形で血中でも存在しているので、実際に消化管で影響するのはDFCではない、物質としては存在していないということが考慮された可能性もあると思います。その辺ももう少し見ていただけると。

○津田座長 ありがとうございます。~~それがあると非常に、それがあつて分画が0.1になる。検討して、これでよいということであれば、JECFAのものが正しいとわかるという前提で~~

先に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。微生物学的ADIの詳細について確認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 では、~~そういうことですので最後にいきますが~~、様々な問題が今回残っておりますが、この微生物学ADIの計算方法が正しいということがデータによって証拠づけられた場合には、4にありますように微生物ADIを0.05としますので、先ほど三森先生から出ましたように追加の係数は5でよいということになりますので、セフチオフルのADIとして0.05mg/kg体重/日と設定とすることが適当であると判断されたということですのでよろしいでしょうか。どうもありがとうございました。では、これが決まったという前提で次に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、とりあえず仮置きといいますか、0.05という形で、この後、手短に進めさせていただきますと思います。

引き続きましてADIが決まったという前提で、製剤の評価書について御確認をいただきたいと思います。

資料3、セフチオフルを有効成分とする牛と豚の注射剤、エクセーデCとSという製剤でございます。

4ページでございますが、新たに承認申請されたものということでございます。製品の概要ということで示しております。主剤についてはセフチオフルの遊離塩でございます。塩がないものということで、それぞれ牛のものが1 mL中200 mg(力価)、豚が100 mg(力価)含まれているものでございます。

エクセーデC、Sともに牛、豚の細菌性肺炎を効能としております。

用量につきましては17行目からあるとおり、Cにつきましては6.6 mg(力価)、Sにつきましては5.0 mg(力価)を牛は皮下、豚は筋肉内に投与するものでございます。

添加剤につきましては、マスキングということで具体的には記載しておりませんが、2種類の溶剤が使われております。詳細につきましてはこちらのボックスの中に記載されているものが使用されているということでございます。

5ページ、開発の経緯でございますが、セフチオフルでございます。現在、ナトリウム塩の製剤が使われているということでございますが、こちらが牛では5日くらいまで、豚では3日くらい連続で投与しなければいけないというものなのですが、こちらは油性の懸濁液として開発されたもので、単回投与で長く効果を示すことがメリットということで開発されたものでございます。

安全性の知見の概要ということで13行目からでございます。こちらのADIの記載につきましては、また先ほどの部分の審議もあわせて必要であれば修正等をさせていただきたいと思っております。

溶剤につきましては2種類とも医薬品添加物ということで使用されておりまして、本剤

に含まれています添加物については、牛の使用状況、本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康影響は無視できると考えられるとしております。こちらの記載については11ページの22行目から添加物の最終的な考察でございますが、使用状況、既存の毒性評価、用法・用量を考慮することという形で、最近こういう形で記載させていただいておりますので、5ページの21～22行目の記載については、こちらに合わせさせていただきたいと思っております。

残留試験が5ページの24行目からございますが、こちらは成分の残留試験と同じ内容でございます。

9ページに牛の安全性試験ということで、6行目から(1)として牛の安全性試験、常用量と高用量を投与いたしまして、所見を観察したものです。それから、30行目から豚の安全性試験ということで常用量と10倍量を投与した試験ということでございますが、いずれも安全性に対する問題はないという結論になっております。

10ページ13行目から、豚における局所反応消失試験でございます。こちらでございますが、常用量を投与した場合に局所反応については56日後に回復するとなっております。

26行目から牛の臨床試験、もう一つの臨床試験が34行目から。次の11ページの4行目、11行目に豚の臨床試験について記載をしております。それぞれ野外の豚について行った試験でございますが、野外の豚に使用した場合も安全性に関する懸念はなかったということでございます。

最後に19行目の食品健康影響評価でございます。こちらのセフチオフルのADIにつきまして、引き続き検討させていただきたいと思っております。

添加剤につきましては先ほど申し上げたとおり、使用状況、既存の毒性評価、本剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。残留試験においては減衰が認められていること、また、安全性試験、臨床試験では対象動物に対して問題となるような所見はみられなかったということから、本剤が適切に処方される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとまとめさせていただいております。

最後に、こちら薬剤耐性菌の評価も行っておりますので、それも踏まえる必要があるということを付言させていただいております。

こちらについては以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

この製剤に関して何かコメント、御質問等ございますか。

なければ、先ほどのようにADIの問題がありますが、本製剤のヒトに対する安全性の知見、残留試験の結果及び動物の安全性の知見から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということですのでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○津田座長 どうもありがとうございました。

次に進んでください。

○関口課長補佐 引き続きまして資料4ということで、もう一つの塩酸塩の製剤についてでございます。塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤、こちらはエクセネルRTUという製品名で販売される予定のものでございます。

こちらにつきましても4ページから製品の概要について記載しております。主剤についてはセフチオフルの塩酸塩でございます。1 mL中に50 mg含まれるものとなっております。

適応症については先ほどの塩なしのものと同じでございます、牛、豚の細菌性肺炎でございます。

用法・用量につきましては1日1回、体重1 kg当たり牛に1 mgを3～5日、豚に1～3 mgを3日間筋肉内に注射するというものでございます。

添加剤につきましても、こちらはマスキングということでございますが、2種類の懸濁化剤と2種類の溶剤が使われているということで、内容につきましてはこちらもボックスに書いてあるものでございます。

開発の経緯でございます。こちらは既承認のナトリウムの製剤が、こちらのパウダーで凍結乾燥してある粉で流通しておりまして、これを注射用水で溶解してから使わなければいけないということで、それは不便だということでございます。こちらは最初から油性懸濁剤ということで液状化されているということで、混ぜる手間が省けるということで、Ready To Useで使いますということで、こちらの製品名エクセネルRTUで販売されるというものでございます。海外でも承認されているものでございます。

32行目から、ヒトの安全性に関する記載をしております。

5ページ、こちらのADIにつきましては先ほどと同様の対応をさせていただきたいと思っております。添加剤でございますが、2種類の添加剤につきましては食品添加物及び医薬品添加物が使用されておりまして、そのうち1種類につきましてはJECFAでADIが設定されているものでございます。また、溶剤で使われているものにつきましても、医薬品添加物として使用されているものでございます。ですので、こちらにつきましても物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の投与量、これらを考慮しますとヒトの健康影響は無視できる程度と考えられるとしております。

残留試験は12行目からでございますが、こちらにつきましても成分と同じ残留試験でございます。

8ページ13行目から家畜に対する、対象動物に対する安全性でございます。こちらにつきましても最初に牛に対する安全性、常用量と10倍量を投与したもの。9ページからは豚に対する安全性について、こちらも常用量と5倍量を投与した試験について記載しております。これらの試験につきましては安全性に問題はないと考えられると記載されております。

す。

また、臨床試験につきまして9ページの33行目から10ページの牛の臨床試験、10ページの11行目、18行目と豚の臨床試験。実際に野外の豚に使用した場合の試験について記載をしておりますが、こちらについても投与された動物に対して問題があるような知見はなかったということでございます。

26行目から食品健康影響評価でございます。こちらについてはADIについては適切な値を入れさせていただきたいと思っております。添加剤については使用状況、毒性評価、用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。また、残留試験においては時間の経過とともに減少しておりまして、安全性試験、臨床試験でも異常は認められなかったとしております。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。こちら耐性菌の評価をあわせて行っておりますので、同様の耐性菌に留意する旨を記載させていただいております。

説明は以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございます。

資料4の御説明に何か御意見、御質問等ございますか。なければ、この製剤につきましてもヒトに対する安全性、残留試験及び動物に対する安全性の知見から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということによろしゅうございますか。

(「異議なし」と声あり)

○津田座長 どうもありがとうございました。

○関口課長補佐 先ほどの成分の部分とあわせて、こちらを進めさせていただきますので、よろしく願いいたします。ありがとうございます。

○津田座長 では、きょうの議論に従って事務局でもう一回、作業を進めていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

それ以外に何か事務局からございますか。

○関口課長補佐 その他の事項でございますが、机上配布資料ということで「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」という資料をお配りしております。

先月25日に動物用医薬品専門調査会決定ということで出させていただいておりますが、こちらは先月の動物用医薬品専門調査会の中で御紹介させていただいたものでございます。

端的に申しますと、動物用医薬品専門調査会とこちらも含めてでございますが、メーカーからの申請の品目、承認申請等の品目について取り扱わせていただいております。内容

に、特にメーカーのデータ等に疑義が生じたような場合といたしますか、確認が必要な場合には、今までは事務局で引き取りをさせていただいて、それをまたリスク管理機関を通じてメーカーに確認するという形で時間を要していたということでございます。

それについて今、農薬専門調査会では専門調査会の中で申請の企業さんをお呼びして、確認事項があった場合の質問の時間帯というものを設けさせていただいているところでございます。動物用医薬品専門調査会につきましても調査審議の効率化という観点から、メーカーを呼ぶような形で進めさせていただきたいということで、先般、御説明させていただいたところでございます。

こちらにつきましても本専門調査会におきましても、動物用医薬品と同じメーカーが扱います抗生物質を審議することになりますので、こちらもそういうメーカーからの申請品目については、同様にメーカーをお呼びして、質問等がある場合にはさせていただく時間を設けさせていただきたいと考えているところでございます。

次回以降、またこちらの資料の肥料・飼料専門調査会版のものを作成させていただきまして、内容について御説明させていただこうと思っておりますので、よろしく願いいたします。

説明は以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ただいまの御説明に対して何か御意見、御質問等ございますか。どうもありがとうございました。

では、それ以外に何か。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の日程について御連絡をさせていただきたいと思っております。

次回の本専門調査会でございますが、9月24日水曜日の午後を予定しております。またきょうも宿題等をいただいておりますので、議題等がかたまりましたら、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。

本日は長時間ありがとうございました。

○津田座長 ありがとうございます。本日の議事は終了いたします。どうもありがとうございました。