

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第234回) 議事録

1. 日時 令和2年7月29日(水) 10:50~12:09

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(オイゲノール、オキシクロザニド、クロルヘキシジン)に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮
田専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

舞田専門参考人

(食品安全委員会)

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、一ノ瀬専門官、
植木係長、岩崎係長、田村技術参与、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和2年7月29日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「オイゲノール」。

資料3 (案)動物用医薬品評価書「オキシクロザニド」。

資料4 (案)動物用医薬品評価書「クロルヘキシジン」。

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(平成18年6月29日 食品安全委員会決定)

参考資料2 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(令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和

2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定)

参考資料3 推定摂取量(厚生労働省提出:オイゲノール、オキシクロザニド、クロルヘキシジン)

6. 議事内容

○青山座長 ただいまから、第234回 動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員の3名が御欠席ですので、12名の専門委員で議論を進めたいと思います。

また、専門参考人として舞田先生に御出席いただいております。舞田先生、よろしく願いいたします。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第234回動物用医薬品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、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 座長、それでは、議事及び資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品(オイゲノール、オキシクロザニド、クロルヘキシジン)に係る食品健康影響評価について」及び「その他」になります。

次に、資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、それから、資料の1から4、参考資料の1から3は議事次第に記載されているとおりとなります。

このほか、机上配付資料を3種類準備しております。

これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今日は、評価書(案)が3部ございます。それから、それぞれに机上配付資料等がございますが、先生方、資料はお手元におそろいでしょうか。よろしいですか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」(平成15年10月2日食品安全委員会決定)にもとづいて、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。

○矢野課長補佐 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ましたところ、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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、早速、議論に入りたいと思います。

まず、「議題（１）動物用医薬品（オイゲノール、オキシクロザニド、クロルヘキシジン）に係る食品健康影響評価について」を始めたいと思います。

では、事務局、順に御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 御説明します。

成分の審議に入る前に、これまでの復習になりますが、ポジ剤の経緯について御説明いたします。

参考資料１をお願いします。

動物用医薬品を含むポジティブリスト制度開始時に、暫定基準が設定された成分、我々ポジ剤と呼んでおりますが、これまでに、参考資料１の実施手順により、ADIの設定を中心とした評価を実施していただけてきたところです。

一方、現在、まだ評価できていない成分については、ADIの設定に必要な十分な資料が入手できないと厚労省より言われておまして、それらの成分が残っております。

それらの評価方法について、実施手順の２の（２）①、３ページの部分になりますが、そこに示す「評価の方法」というところで、これを具体的に示す形で、新たな評価スキームを御検討いただいたところです。

その検討をいただいたものを、調査会決定といたしまして、参考資料２でお配りしているものになります。

こちらにつきましては、５月の調査会にて御審議いただきまして、その後、肥料・飼料等専門調査会でも御審議いただき、「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」として評価スキームを調査会決定としていただきました。

今回、この評価スキームを初めて適用する評価書について御審議いただくこととなります。

この参考資料２の４枚目がございます、カラーの部分を御覧ください。

当該スキームの核となる考え方になりますが、現行のリスク管理、つまり現行の暫定基準の妥当性を厚生労働省より提出された推定摂取量をもとに評価していただく部分になります。その比較する指標として、海外評価機関により設定されたADIや、限られた資料の中で確認できるNOAEL等を用いることとなっております。今回は、このうち海外でADIが設定された成分として、オイゲノール、オキシクロザニド、クロルヘキシジン、３成分を評価していただきたいと考えております。

この４枚目の説明図では、一番左端、縦に矢印で書いておりますが、これらの成分はそこに該当すると考えております。

国際機関等でADIが設定されており、現行のリスク管理における推定摂取量が、このADIの範囲内である場合、現行のリスク管理措置は妥当という形で評価していただくという手順になっています。

今回、初めてスキームを利用しての評価となりますので、評価書の記載の内容だけでなく、構成などについても御意見等あれば、頂戴したいと思います。

それでは、成分の説明に入らせていただきます。

まず、資料2、オイゲノールです。3ページを御覧ください。

有効成分の概要になりますが、オイゲノールは、魚類の麻酔剤として使用されるものになります。

評価については、JECFA、EFSAにて行われておりまして、それらの評価を含めたオイゲノールの状況になりますが、机上配付資料1の横表にまとめております。

事前に送付しております各評価書のサマリーになりますが、簡単に御説明いたします。

まず、「国際機関及び海外での評価状況」という部分になりますが、JECFAでは、食品添加物として評価が行われておりまして、ADIを2.5mg/kg 体重と設定しています。

EUでは、2009年に香料として評価を行っておりますが、その後、ブドウの殺菌剤、つまり、農薬としてEFSAが評価を行っておりまして、その際に、ADIを1.0 mg/kg 体重と設定しております。

評価に用いられた試験になりますが、この1枚目の表の下部から「薬物動態試験」について、急速に吸収されて尿中排泄とあります。

「残留試験」はございません。

ページをめくっていただきまして、「遺伝毒性試験」につきましては、各種試験が実施されておりまして、JECFA、EFSAともに遺伝毒性は確認できないという形で評価を行っております。

さらにページを先に進みまして、「急性毒性試験」、こちらはラットの経口試験で、LD₅₀を1,930mg/kg 体重と判断しております。

長期の試験になりますが、2年間の慢性毒性/発がん性試験がございまして、ラットでNOAEL300mg/kg 体重/日、マウスでNOAEL450mg/kg 体重/日と設定されております。

いずれも発がん性は認められなかったとされております。

続きまして、「生殖発生毒性試験」になります。こちらは、2012年EFSAでの農薬としての評価の際に初めて用いられたデータとなりますが、催奇形性はないとされており、母動物でNOAEL100 mg/kg 体重/日、児動物でNOAEL250 mg/kg 体重/日と設定されております。

そして、この母動物のNOAELを基に、EFSAではADIを1.0mg/kg 体重/日と設定しております。

資料2、先ほどの評価書の4ページにお戻りください。

表1といたしまして、海外での評価状況を表記しております。

ADIはJECFAで2.5、EFSAで1.0と設定されておりますが、JECFAの評価書については、NOELが300と設定されているものの、ADIを2.5としていることについて少し疑問があるが、判断については、異存はないとして、下にボックスを設けておりますが、小川先生よりコメントを頂戴しております。

このことについて、PODの記載はNOEL300の根拠となった試験の要約を書いておりますが、JECFAの評価書に合わせた記載にした方が、誤解がないかと考えておりました。

このことについて、小川先生から御提案をいただきまして、参考資料のオイゲノール6ですが、JECFA2006年の、左上にページ数だと160ページになります。このうちのステップA5

の記載に合わせて、2年間慢性毒性/発がん性試験、ラットのNOELは300mg/kg 体重/日と判断しているが、ADIについては、19週間のラット反復投与試験の結果より2.5mg/kg 体重/日と設定しているとの記載に修正した方がより適切かという形で、小川先生より御提案をいただいております。

このことについて、青山座長からも2点ほど御提案をいただいております。

1つ目として、誤解がないようにするのであれば、確認できる事実のみ記載するという形で、ADIについては19週間のラット反復投与試験の結果より2.5と設定している、ということのみを記載して、NOEL300のことを書かないという御提案をいただいております。

もう1つ、NOEL300のことを記載するのであれば、記載が不自然ではあるものの、脚注でこれ以上の情報はないということを説明してはどうかという御提案をいただいております。

口頭の説明で恐縮ですが、このJECFAの評価結果の記載について、後ほど御検討いただきたいと思っております。

評価書に戻りまして、3ページです。食品健康影響評価の御説明に移りたいと思っております。

1段落目で、評価の実施について説明しております。

2段落目で、評価の手法について、先ほど御説明した評価実施手順のその他の方法について、具体化した専門調査会決定にて評価を行った旨を説明しております。

3段落目からが本題となりまして、オイゲノールはJECFAとEFSAにてADIが設定されており、それぞれ2.5mg/kg 体重/日及び1 mg/kg 体重/日と設定されております。

現行のリスク管理における推定摂取量ですが、こちらお配りしている参考資料3を御覧ください。

こちらは、厚生労働省が試算をして提出された現行のリスク管理におけるオイゲノールの推定摂取量になります。

この表の左下、注釈に「TMDI」と記載されておりますが、日本語では理論最大1日摂取量になります。

推定摂取量の試算の方法については、本来、食品を長期に摂取する場合の動物用医薬品の成分の実際の摂取量は、投与による残留量の平均により近くなると考えられます。

一方、このTMDIによる推定摂取量の計算には、残留基準値が用いられています。残留基準値の設定の方法については、用法・用量に基づいて残留試験が実施された、その結果の最大の残留量に、安全に配慮した許容幅を追加して設定されておりますので、基準値をもとに試算した推定摂取量は、動物用医薬品として使用した場合の理論最大の残留量となり、本来の摂取状況より過大な数値になっていると考えられます。

その上で、オイゲノールの推定摂取量は、この表を見ていただきますと、一番大きいもので幼児の0.000108とされておりまして、設定されたADIを超えないことが確認できるかと思っております。

評価書に戻っていただきまして、食品健康影響評価の最後の段落になりますが、結論となります。

1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIを超えないことから、オイゲノールは、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として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まとめております。

オイゲノールについて、事務局より説明は以上です。よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。

通して説明していただきましたので、順に議論したいと思ひます。

まず、冒頭の説明に戻りますが、先生方、昨年度来議論しておりました、参考資料2のこの表を思い出していただけますでしょうか。データが十分にある化合物については、今までの評価のごとく、個別に、例えば、遺伝毒性、一般毒性、生殖発生毒性というように議論しておったのですが、いわゆる暫定基準が設定されたものの、それ以上全てのデータをそろえることが困難であるというような化合物については、たとえ評価書評価といえども、この表にありますように、現在の暫定基準にもとづいたリスク管理の妥当性を評価することによって、安全性を担保すると、こういう方法しかないという結論を得ましたので、そのように順番に評価していこうという試みが始まったわけです。

今、先生方に御覧いただいております評価書は、その第1号になりますので、1つ目をきっちり議論しておけば、あとは同じような方法で進められるのではないかと考えております。

特に評価スキームの議論をした際に専門調査会の委員でいらっしやらなかった山本昌美先生は、もしかすると、戸惑いをお持ちかもしれませんが、何かこのスキームについて御質問がありましたら、先にお受けしたいと思ひますし、概略は理解できたので、このまま進めていきたいと思います。ということであれば、それで結構ですが、山本先生、いかがですか、大体これでよろしいですか。

○山本専門委員 御配慮いただきありがとうございます。

確かに、先生おっしゃるとおり、流れをつかむのに戸惑いはあるのですが、今、御説明していただきましたので、資料を読んだ時よりは理解が進みました。ですので、このまま進めていただきながら、また、理解を深めたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく、他の先生方も初めての試みなので、五十歩百歩のところがあると思ひます。よろしくお願ひいたします。

それで、実際に評価書（案）が出てきてみますと、極めてシンプルな形になっております。

まず、評価書全体のまとめ方について、総論的に、もし、何かコメント等をいただけるものでしたら、先にいただいた方が良いかと思ひますが、何か先生方、ございますか。まずは、これでやってみるということよろしいですか。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員

方向性は全く問題ないのですが、オイゲノールという物質を聞いた時に、最初に思ひのが、これは植物由来の精油成分であるということです。

評価書評価なので、これ以上必要ないかもしれませんが、オイゲノールは生薬の授業などにも以前から出てきている成分です。

調べると、たくさんのデータが出てくると思うのですが、逆に言うと、精油成分で私たちが普段、摂ることがあるので、医薬品として使われること以外に、精油の1つであるという情報が記載されていません。食品ではありませんが、成分の情報として触れてはいかがかと思ったことを、意見として付け加えさせていただこうと思いました。いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、恐らく予習してくださっていると思うのですが、この後、資料3、資料4と進むと、実は、書き方が大体同じでして、今、先生方がお手持ちの資料2を見ていただくと、赤字になっている部分だけが剤ごとに、基本的に異なった記載で、それ以外の、例えば、食品健康影響評価の1段落目、あるいは3段落目などは定型的な文章になっています。

それに対して、今、石川先生が御指摘くださったところは、例えば、今回の物質のように、植物由来で比較的データもそろっていて一般に良く知られている、あるいはヒトが摂る可能性があるというものについて、場合によっては、この評価書のどこか、恐らく2、3段落目の間あたりに一言、オイゲノールというのは、こういったものですよというような記載を入れる選択肢もあり得るのかなという御意見かと思います。

石川先生、そのような御意見と思ってよろしいですか。

○石川専門委員 そのとおりです。書き始めると、すごく細かくなってしまいかもかもしれませんが、その情報を一言追加されることで安心につながるのでは、という意味です。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ、事務局。

○一ノ瀬専門官 確かに石川先生がおっしゃるとおり、安心材料の1つとしては、知っていただくと安心かなと思いますが、この評価書が動物用医薬品の評価となっておりまして、最後の段落の部分にもあるのですが、あくまで動物用医薬品として使用された際の基準値の妥当性について評価をいただくということになりますので、精油成分のことについて書きたい部分ではあるのですが、3ページの1の(3)、その部分にも、あくまで動物用医薬品としては、「麻酔剤」として使用されるというところしか書いていないということになります。

○石川専門委員 了解しました。それで私は結構です。今、気がついたのですが、3ページのオイゲノールの構造があるところの(1)(2)(3)、その次の海外評価状況は(4)でしょうね。

○一ノ瀬専門官 修正いたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

場合によっては、ここの「用途」で「動物用医薬品」と書いてある(2)のところに、脚注マークでもつけて、その他にも、このように使われているというのを入れるか、入れないか、かと思います。ここについて、他の剤との整合性もございますので、一応、座長がお預かりして、後ほど事務局とそういう脚注も入れる余地があるかどうかについての検討をさせていただ

きます。

その他、全体の構成について何か御意見ございますか。

ありがとうございます。

これは、評価書に何か記載するというわけではございませんが、せっかく舞田先生にお越しいただいていますので、使用目的の麻酔剤というのは、対象が魚ということについて、一言状況等を解説いただけたらと思うのですが、舞田先生、いかがでしょうか。

○舞田専門参考人 オイゲノールは、麻酔剤として使われるのですが、使用時期が非常に限定されています。限定されているという意味は、ワクチンの接種をする際に麻酔をかけるということで、このオイゲノールを使用するのですが、ワクチン接種時期というのは、非常に稚魚の早期の時期ですので、仮にオイゲノールで麻酔をかけたとしても、出荷までに1年、2年という期間を経るといって、そういう状況で使用される物質ですので、正常に使用されていれば、まず残留というのはあり得ない物質ということで、安心という点での情報提供ということであれば、用途のところに若干の解説を加えるということはあるかなという気がいたしました。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

我々も今の舞田先生の話をもつて、厚生労働省が参考資料3にくださったTMDIでいくと、これは最大のレベルですね、言ってみれば、この総和のような形ですが、実際には、許容される最大残留量よりも、実際にヒトが摂る量は、はるかに低いので、この値とADIを比較して十分余裕があれば、現実にはさらに余裕があるということで理解できると思います。

事務局からいただいている資料の中では、4ページを御覧ください。

ここでJECFAの評価書とEFSAの評価書について、それぞれ簡単なPOD等についてのコメントとございますか、解説が表の中に入っております。

EFSAのADI設定は極めて明快でして、机上配付資料を見ていただいたとおり、これは生殖発生毒性試験の母動物に対するNOAEL100mg/kg 体重/日をPODにして、その100分の1でADIが1.0、これは明確です。

一方で、JECFAの2006年の評価を見ますと、データとしては2年間の慢性毒性/発がん性併合試験で、NOAELが300mg/kg 体重/日というのが得られているのですが、これをPODにしたとすると、ADIを2.5とする際の安全係数が1/100ではなくて、かといって1/150でも1/200でもなくて割り切れないような複雑な値です。

それで、一度事務局で再検討していただいたところ、先ほど、口頭で説明があったとおり、JECFAの評価書を見ると、19週間の、いわゆる亜急性毒性試験ですか、このデータに基づいてADIを2.5とした記述があるということです。小川先生のコメントにあるように、このまま2年間慢性毒性/発がん性併合試験のNOAELを300と書いて、ADIを2.5と書いてしまうと、恐らく我々であれ読者であれ、300がPODだったら2.5とは何、という疑問が出るだろうということで、少しここは何とかならないかということ、座長から事務局にお願いしました。

それで、小川先生からもコメントをいただいています、選択肢としては、2年間の慢性毒

性/発がん性試験のNOAELは削除してしまって、単に19週間の反復投与試験のNOAELに基づいたとだけ書くということが考えられます。

ただし、残念ながら19週間反復投与試験のNOAEL等については、はっきりした数値が評価書に出ていないものですから、その文章だけしか残らないということにはなりますが、そのような書き方が1つ想定されます。

もう1つは、両論併記で、慢性毒性/発がん性試験では、はっきりこうなのだが、JECFAの評価書を読むと、19週間の反復経口投与試験の結果にもとづいてADIを2.5mg/kg 体重/日にしたという記載がある、というような記述にするか。

この点について、どのように書いたら、これを読んでもらえる市民の皆さんが、最も腑に落ちるかというようなところかと思えます。

小川先生、まず、口火を切っていただいて、この辺について、もし、背景等についても何か情報をお持ちでしたら、それも含めて簡単にコメントをお願いできませんでしょうか。

○小川専門委員 このままだと、PODで書いてある数字とADIの整合性が取れないので、分かりにくいのかなと思ったのですが、いずれにしても、1982年会合で採用している19週試験の内容が全くよく分からないです。結果的には300でも250でも、余り大きく違わないですが、例えば、EFSAの方が、これぐらいの記載で良いということであれば、19週のラットの試験でNOELが250ということでも良いかなとは思いますが。少し説明が詳しい方が良いということであれば、併記しても良いのかなと思えます。

ただ、EFSAの評価書にしても、JECFAの評価書にしても、19週試験の評価を採用している理由がよく分からなかったもので、どちらでもよろしいのかなと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

いずれにせよ、推定摂取量と比べて十分な余裕があって、本質的な問題ではないと思うのですが、吉田委員、コメントございましたら、お願いいたします。

○吉田緑委員 ありがとうございます。吉田です。

JECFAの161ページの Conclusionのところ、「maintained」とありますね。これは、他の機関だとreaffirmedという場合もあるのですが、これは、初めてJECFAで評価されたわけではなくて、Periodic review、つまり、定期的な再評価のスキームに入ったものなので、以前決められたADIを維持しましょうと、これは定型文句で、新しい評価をした時には、newly establishedで、前のものは取り下げましたよということを記載しなければ、フレーズとしていけないし、今回、「maintained」と書いてあることは、前のADIのままで良いという結論であることが1つ。

もう1つは、ADIを決定するのは、期間だけではなくて、むしろ最小のNOAELを使うというのがEHC240で決まっています。恐らくそれに従ったということで、この250が低かったから、300ではなく250にしましたよということだけだと思うので、御提案といたしましては、もし、このJECFAのことを書くのであれば、2.5として19週間のラット、そして、何年の評価と同じとすれば、すごくシンプルではないかと思えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

実は、座長提案も、それが一番シンプルかなと思ったのですが、一応いくつか記載候補を出したということで、小川先生も、たしかお勧めは、シンプルに19週間試験の結果にもとづいて2.5としていることのみで良いのではないかと、という御意見だと思います。

他の先生方、これは、これ以上調べたところで、具体的な数値なり、あるいはレポートが出てくるわけではありません。可能でしたら、読者が誤解を生じないように、シンプルに、今、吉田委員が提案して下さったとおり、2006年の評価でも従来どおり19週間反復投与試験のNOAELをもとにして、ADIを2.5としたことを書くということではいかがでしょうか。

反対意見等ございますか。

同意ですね、御同意いただけていると思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、御同意いただいたということで、ここの部分はシンプルな表現にしたいと思います。

そうしますと、結論として、いずれにせよ、低い方のEFSAのADIを取っても1 mg/kg 体重/日というのがあるところで、実際にはこんなに残留するはずはないのですが、最大値を足しても、最も摂取量が多いと推定される幼児で、0.000108mg/kg 体重/dayということです。1万倍以上の余裕があると考えて良いであろうということで、結論としては、3ページ、「したがって、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、オイゲノールは、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として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考えられる。」と結ぶということで、よろしいでしょうか。

それで、1点だけ、剤によってはADIの50%とか60%でADIを超えないという場合もあるでしょうし、今回のように、多分1万倍程度の余裕があるであろうというような場合もあるのですが、記載方式としては、剤個別に細工をしないで、一律に「当該ADIの値を超えないことから」というような統一案を事務局が提案しております。これについても、これでよろしいでしょうか。余り細工すると後でどん詰まるおそれがありますので、可能であればこの表現で行きたいのですが。

どうぞ。

○舞田専門参考人 当該ADIというのが、例えば、複数の評価結果のADIの値が示されている中で、やはり、「最も低いものと比較して」という文言を入れておいた方が良いような気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょう、この当該ADIというのを、例えば、既知のADIの最も低い値とか、言葉はともかくとして、今、舞田先生からコメントをいただいたような修正をすることは可能でしょうか。横並びで考えなければいけないということは、十分承知の上でお尋ねしております。少しお預かりしますか。

事務局、どうぞ。

○一ノ瀬専門官 これら2つの意味で当該という言葉、事務局としては書いております。

必然的に小さい方が律速にはなるのですが、いわゆるどこというような特定をしないという形で書いています。

○青山座長 言葉としてですが、当該というと、2つある場合のどちらだというのは、舞田先生の御指摘どおり、少し日本語として疑問を感じるのですが、例えば、当該の代わりに「既知のADIの値を超えない」というような言葉にしたりすると、これは、既知のADIが複数あっても自動的に、そのどれをも超えていないと読めると思うので、一律表記なら、当該の代わりに「既知の」というような言葉はどうかと思うのですが、事務局、いかがですか。

○一ノ瀬専門官 非常にじっくりくる言葉かなと思っております。そういう意味では、「既知の」というような形で修正をしても良いのかなと思っております。

○青山座長 舞田先生、既知の方が少し落ちつくと思うのですが、いかがでしょう。

○舞田専門参考人 同意します。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここについては、「既知の」というような言葉に、恐らく次の評価書以降も同じような言葉を使いましょうということになると思いますが、こうしたいと思います。

そのほか、先生方、どうぞ、島田先生。

○島田美樹専門委員 島田です。

先ほど、評価書の体裁の話があったと思います。ADIだけで議論をするような方向性自体は良いのですが、やはり舞田先生が、先ほど説明されていたような使用の実態とか、どのくらいの濃度で、どの期間、いつの時期にこの薬を使うのかということ、ヒトではないので使用目的、用法・用量は言わないまでも、少し評価書には記載する必要があるのではないかと思います。それを見てADIの値を見て、これはやはり十分かどうかということが判断されるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

それでは、ここにつきましては、先ほど申し上げたとおり、使用目的は麻酔剤で、ここにルビでも振って、脚注で簡単に書けることがあれば書くというようなことを、少し座長でお預かりして、後で事務局と協議させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか、よろしいですか。

ありがとうございます。

その他、何かございますか。

どうぞ。

○矢野課長補佐

2つありまして、まず、1個目ですが、先ほどの当該ADIを既知のADIに変えるという部分なのですが、こちらは文言を再度座長と一緒に考えさせていただければと、要は預かりにさせていただければと思います。

既知と言った場合、知られている全てを指す可能性もございまして、少し言葉遣いに気をつ

なければいけないと思った次第でして、指摘事項はごもつともですので、その背景を踏まえた上で、座長預かりにさせていただければと思います。

もう1個の使用実態の部分についても、今後どうするかという話をさせていただければと思いますが、横並びで考えた時に、書けるだけ書くという話になってくると、これはまた大変かなと思いますので、そこの部分も座長預かりにさせていただければと思います。

○青山座長 分かりました。事務局のおっしゃることももつともなので、あまり本文に書き始めると長くなるので、入れるとしても脚注がつけられるかなというようなどころでお預かりいたします。

その他、よろしいでしょうか。

では、これまでの審議をもとに、オイゲノールに係る評価をまとめたいと思います。

いくつかの体裁あるいは文言について、座長がお預かりした部分はございますが、オイゲノールに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「オイゲノールの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、この当該は少し検討があるかもしれませんが、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として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は考えられる。」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。

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、引き続き、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。本日、御意見いただきました内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正して、その後、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめて、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

では、これで全体論と構成については、あらかた意見が出たと思いますので、引き続き、資料3、資料4を順に議論していきたいと思います。

では、事務局、資料3について、よろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 資料3、オキシクロザニドです。

ページをめくっていただきまして、3ページをお願いいたします。

こちらは、牛や羊の肝蛭の治療に用いられる薬になりまして、寄生虫駆除剤として記しております。

成分の状況になりますが、こちらも机上配付資料を御覧ください。机上配付資料2になります。

これはEMEAでの評価ですが、ADIはイヌの90日の試験のNOEL 5 mg/kg 体重/日を基に、安全係数200で除して0.03mg/kg 体重/日と設定されております。

また、オーストラリア、こちらはAPVMAにて評価がなされておまして、こちらもEMEAと同じNOELを基に、ADIが0.002mg/kg 体重/日と設定されております。

オーストラリアの安全係数については、公表されておりませんが、計算してみると、2,000もしくは3,000程度というところで設定されていると考えられます。

試験の状況になりますが、動物用試験については、実際に本成分が使用される牛、羊への投与試験を中心に試験がなされております。

牛では、血漿中のCmaxが25時間後、 $T_{1/2}$ が21時間で、排泄のほとんどが糞中であるなどの結果が出ております。

続きまして、「残留試験」になりますが、実際の用法・用量に沿った試験がなされておまして、7日の休薬期間後で既に各部位定量限界を下回っているとの結果が出ております。

遺伝毒性ですが、4つほど試験が提出されております。

ここで修正がございます。机上配付資料で、「復帰突然変異試験」、マウスリンパ腫瘍細胞、ヒトのリンパ腫瘍細胞で実施された試験という形ではありますが、能美先生よりマウスのリンパ腫瘍細胞を用いた試験は、前進突然変異試験というタイトルに変えた方が良いと御指摘をいただいております。

また、ヒトのリンパ腫瘍細胞を用いた試験については、細胞遺伝学的試験もしくは染色体異常試験とした方が良いと御指摘いただいておりますので、こちらを修正いたします。

こちら、「遺伝毒性試験」ですが、今、御説明した2つの試験で陽性が得られています。この試験について、EMEAの評価書によると、毒性学的意義は疑わしく、他の試験を含めて、総合的な判断でオキシクロザニドの変異原性はないという形で結論づけられています。

このことについて、寺岡先生よりコメントを頂戴しておまして、「陽性とする複数の報告があつて、発がん性試験も行われていないので、遺伝毒性がないとのEMEAの判断について、御専門の先生の解説をいただきたい。」というところでコメントを頂戴しております。

後ほど、こちらをお願いしたいと思います。

続きまして、「亜急性毒性試験」ですが、ラットとイヌで試験がなされております。

ラットでは、臓器の重量増加などが見られて、NOELを9 mg/kg 体重/日と設定しております。イヌでは、脳細胞の空胞化などが見られていて、EMEAはNOELを5 mg/kg 体重/日と設定しております。

繰り返しになりますが、EMEA、APVMAはこの試験をPODとしております。

次に、「慢性毒性/発がん性試験」ですが、先ほどの寺岡先生からのコメントにもあったように、変異原性はなく、既存の発がん性物質との構造的相関がないことから、発がん性試験は不要と結論づけております。

最後、「生殖発生毒性試験」ですが、ラットの二世代繁殖試験で、仔の発育に影響はない、ラットとウサギの催奇形性試験で催奇形性はないという形でまとめられております。

資料3の評価書にお戻りいただいて、4ページをお願いいたします。

表1の海外の評価状況です。

ADIは、EMEAで0.03、APVMAで0.002と設定されています。詳細は、先ほど御説明したとおりですが、EMEAは、「対象動物に副作用を惹起する治療用量とNOELの差が少ないため」として、安全係数を200としております。

こちらについても、小川先生からコメントを頂戴しておりまして、評価書のボックスに記載しておりますが、「両機関とも回復群にも観察された脳橋部の脳細胞への影響が根拠となっており、慢性毒性、発がん性試験がないことを考慮すると、追加のUFについての考え方には少し言及が必要かもしれませんが、最終判断は変わらないと存じます。」ということで、コメントを頂戴しております。

評価書の3ページにお戻りいただきまして、食品健康影響評価、3段落目より御説明いたします。ADIは、EMEA、APVMAでそれぞれ0.03mg/kg 体重/日、0.002mg/kg体重/日と設定されております。

推定摂取量ですが、こちらは参考資料3の縦表を御覧ください。

2ページ目がオキシクロザニドになります。

先ほど、オイゲノールは、基準値を基にしたTMDIにて計算がされているという御説明をしましたが、こちらの計算は、摂取量は、EDI、推定1日摂取量と言いますが、こちらにより試算がなされております。

少しEDIの試算方法について御説明いたしますと、先ほどのTMDIが計算に基準値を用いた理論上最大の摂取量となるのに比べて、EDIは、実際の使用方法における残留量の平均などの値を用いております。

そのため、実際のばく露実態に近い、より精緻化された結果と考えられますが、こちらの表については、オイゲノールの表にはない、左から3つ目の欄ですが、「ばく露評価に用いた値」という欄がございます。

このオキシクロザニドの計算では、「残留試験における休薬期間時点の残留濃度の平均値」が用いられておりまして、この試算では、オキシクロザニドの推定摂取量は、最大が幼小児のクラスになりますが、0.00023mg/kg 体重/日とされておりまして、ADIを超えていないことが確認できるかと思えます。

評価書に戻っていただきまして、3ページの最後の段落になりますが、結論になります。1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADI、こちら「当該」については、また後ほど座長と御相談いたしますが、超えないことから、オキシクロザニドは現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として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考えられるとまとめております。

事務局の説明は以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

構成については、総論で考えるとして、こちらもこのような簡単な評価書（案）でありまし

て、議論すべきところは、1つは、残留試験のデータがそれなりであって、2週間すれば、ほとんどNDになってしまう、事実上、残留はほとんどないであろうと考えられるということを念頭に置きたいというのが1点。

2つ目が、遺伝毒性試験について、机上配付資料2では、「復帰突然変異試験」としてくくって、マウスのリンパ腫瘍細胞、ヒトリンパ腫瘍細胞を用いた実験のデータが出ておりますが、これについて、能美先生からコメントをいただいているということで、ここについて、能美先生、簡単にコメントをお願いできませんでしょうか。

○能美専門委員 机上配付資料2の「遺伝毒性試験」のところですが、*in vitro*については、復帰突然変異試験、いわゆるAmesテストのような細菌を使った試験ですが、こちらについては陰性と。

2段目に書いてあるマウスリンパ腫瘍細胞、マウスリンフォーマ試験と言って、TKというチミジンキナーゼ遺伝子を指標にした培養細胞の試験ですが、これは前進突然変異試験というものです。これで陽性の結果が出ているということですが、これは、EMEAですか。この資料を見てみますと、13番というところに遺伝毒性の試験結果がまとめられていますが、多くは一番高い用量で、細胞毒性が出てくるようなところで陽性の結果になっています。

同じように、ヒトのリンパ腫瘍細胞を使った、これは染色体異常試験だと思いますが、こちらについても、細胞毒性が出てこない用量で陽性になっていますが、陽性というのは、非常に弱くて陰性値を若干超えるような値だったというような記載があります。

その後、*in vivo*の小核試験が行われていて、こちらについては陰性です。

それから、*in vivo*のUDS試験、不定期DNA合成試験というのが行われていまして、こちらでも陰性ということから、総合的に考えて、この物質について遺伝毒性はないとEMEAの結論としていて、私もその結論に賛成です。

構造的にも塩素がたくさん入った物質でありまして、既知の発がん物質とは類似していないという点からも遺伝毒性の懸念はないと考えて良いのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも、机上配付資料2で、「復帰突然変異試験」というところの後ろに括弧して書くというのは、ちょっと妥当ではないと思いますので、それぞれ、例えば、マウスリンフォーマ試験とヒトのリンパ腫瘍細胞を用いた染色体異常試験の結果が陽性だったという表記に改めるとして、いずれにせよ、細胞毒性が出そうな用量で少し変異があるかというところなので、本質的に遺伝毒性の懸念はなかるうという御説明だったと思います。

石川先生、これについて何かございますか。

○石川専門委員

能美先生がほとんど言ってくださったのですが、今、陽性だと書かれている2つの*in vitro*の試験について、細胞毒性の範囲でというコメントを能美先生からしていただいたのですが、Ames試験の方で論文のデータを見ると、サルモネラに対する最高用量でやはり毒性がみられて

います。つまり、この剤自身が、細胞毒性というか、細菌に対しても毒性を示すので、それ以上の用量の試験も設定できないということになるかと思えます。

最高用量を見てみると、ここのEMEAが取っているデータとは違う論文のように思えます。そういう別の、これはちょっと古い、1985年の論文なのですが、いわゆるサルモネラが5種類使われていて、他の剤も全部あって、陰性だと判断できる見慣れたデータが揃っています。私は、この結論で、トータルに見て陰性ということで結構だと思えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性の御専門でない先生方も、遺伝毒性について懸念がないということをお了解いただけますでしょうか。よろしいですか。

それで、結果的には、そのような事情がありますので、慢性毒性/発がん性試験は不要ということで、それぞれの機関がリスク評価をしております。

海外の評価状況が4ページにございます。

小川先生からコメントをいただいているとおりで、どうしてこんなに不確実係数というか、安全係数を大きくしているのか、若干の疑問が残りはしますが、いずれにせよ、このような状況で、比較的大きな安全係数を取って、EMEAとオーストラリアでADIがそれぞれ設定されている。

これに対して、こちらの参考資料3で厚生労働省のデータを見ますと、それでも10倍近く余裕があるということで、結論は、このように下されております。

これらにつきまして、全体として何かコメントございましょうか。

そうすると、これについても適正に使用される限り、大きなリスクがないという結論に御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

そういたしましたら、この遺伝毒性の部分につきまして、机上配付資料は、特に公開するものではないので、ここの部分を座長がお預かりして修正する必要はありませんか、事務局。

○一ノ瀬専門官 修正して、事務局で保存しておきます。

○青山座長 では、よろしく願いいたします。

そうしますと、先ほどの定型的な記載の部分については、前化合物と同じような部分で、少し座長がお預かりする部分が残りはしますが、オキシクロザニドに係る食品健康影響評価について、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「オキシクロザニドの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として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考えられる。」ということで、資料3をもとに評価書(案)を取りまとめたいと思えます。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を伺いたいと思えますので、よろしく願いいたします。

事務局は、このような趣旨で作業をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。修正後、本件について、委員会に報告後、意見・情報の募集の進めを進めてまいります。寄せられた意見によっては、必要に応じて調査会に諮るということとなりますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

さて、議題としては、次のクロルヘキシジンに入りたいところですが、事務局にお尋ねします。

申し訳ありません。ほぼ12時になってしまいました。どういたしましょうか。続行いたしますか。

○矢野課長補佐 5分程度の説明で終わりますので、大変恐縮なのですが、継続させていただければ大変助かります。先生方、大変申し訳ないですが、よろしくお願いいたします

○青山座長 では、引き続き、クロルヘキシジンについて議論したいと思えます。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 少し駆け足になりますが、資料4、3ページをお願いします。

こちらは消毒剤として、牛などの乳房炎の予防などで、牛の乳房の清拭などに用いられております。

机上配付資料3を御覧ください。

こちら、評価については、EU、これはEMEAで、ADIがラットの50日の試験のNOAEL 0.5をもとに、安全係数100で除して0.005mg/kg 体重/日と設定されております。

オーストラリアにつきましては、こちらAPVMAで評価されておまして、こちらはNOAEL 25からADI 0.2と設定されておりますが、APVMAについては、これ以上の詳細が不明となっております。

試験の概要になりますが、「薬物動態試験」はラット、サルなどの試験からバイオアベイラビリティが1%未満と非常に小さいと結論づけられております。

「残留試験」になりますが、こちらは、実際の使用状況に合わせて、乳汁への残留が測られておりますが、非常に小さい値とされております。

「遺伝毒性試験」は、Ames試験が実施されており、こちらは陰性とされております。

「急性毒性試験」につきましては、こちらに示しているとおりになっております。

「亜急性毒性試験」は、ラット、イヌで試験が実施されており、こちらは両方ともにNOELが0.5とされておまして、これらがADIの根拠となっております。

ここで、島田章則先生から用語の修正をいただいておりますが、赤字で書いておりますが、鉄血症と書いていた症例につきまして、「胆管過形成及びヘモジデロージズ」と修正いただいております。

続きまして、「慢性毒性/発がん性試験」ですが、いずれの試験からも発がん性は認められなかったとされております。

最後、「生殖発生毒性試験」ですが、催奇形性、発達毒性試験がございまして、催奇形性、発達毒性ともに認められておりません。

評価書に戻っていただきまして、表1の海外での評価状況になりますが、先ほど、お話ししたように、ADIはEMEAで0.005mg/kg 体重/日、APVMAは0.2mg/kg 体重/日です。

こちらについても、小川先生からコメントをいただいております、「詳細が不明ですが、一通りの試験結果がそろっており、しかるべき評価機関の評価結果にもとづいておりますので、最終判断に異存ありません。」ということでコメントをいただいております。

3ページに戻っていただきまして、3段落目より御説明いたします。

ADIについては、EMEA、APVMAで先ほど説明したとおりの設定がなされております。

推定摂取量ですが、参考資料3の3ページになります。こちらは、基準値をもとにしたTMDIにより試算がなされております。

最大の幼小児で0.00101mg/kg 体重/日とされておりまして、ADIを超えないことが確認できているかと思えます。

最後、評価書の3ページ、最後の段落になりますが、結論になります。

1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、クロルヘキシジンは、現行のリスク管理の範囲内で動物用医薬品として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まとめております。

こちらについても、修正については、後ほど座長と相談の上、進めていきたいと思えます。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この化合物について見ていきたいと思えます。

いずれにせよ、残留はそれほど多くありませんし、遺伝毒性試験は、そんなに数は多くありませんが、復帰突然変異試験で陰性が確認されている。

さらに、それを補って、慢性毒性/発がん性試験でも発がん性は認められていないということが確認されておりますので、通常であれば、データさえしっかりしていれば、ADI設定が可能だと考えられるような化合物であります。

島田章則先生からコメントを頂戴いたしましたので、机上配付資料の「亜急性毒性試験」のところで、病変の名称を修正したいと思います。

島田先生、これについて、何かございますか。

○島田章則専門委員 このとおりです。簡潔に記載させていただきました。よろしく願います。

○青山座長 ありがとうございます。

病理の先生方、この用語でよろしいでしょうか。

山本昌美先生、うなずいていただけています。

小川先生もよろしいですか、では、この用語は、このようにしたいと思います。

それから、ADIですが、APVMAについては、NOAELが25、これがPODであるということは確認が取れているのですが、詳細は不明、どんな試験のNOAELかが分からないのと、そこから求めたADIが0.2であるということです。

結論としましては、今度は参考資料3の、これはTMDIですので、残留基準値そのものの値を全体でトータルして、それを本当に摂取してしまったと仮定して算出した値が最も多い幼児であっても、0.00101 mg/kg 体重/dayと、これは十分にADIに対して余裕があるということで、結論としては、さっきの化合物と同様に、現行のリスク管理の範囲内で動物用医薬品として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考えられるということにしております。

これについて、先生方、何か異論、反論あるいはコメント等ございますか。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員

内容と方針については、コメントするという事ではないのですが、今、気になったのが、青山先生がおっしゃった幼児のTMDIの表現の仕方です。この0.00101は、確かに計算で出すと、こうなるのかもしれませんが、ここにそこまで、この桁が必要かというのが気になります。先ほどのオイゲノールの場合も108というように、勝手にそれを繰り上げてはいけないのかもしれないのですが、この101というのを μg にすると、1.01 μg の最後の1が本当にこの文案というか、この評価書自体に必要なかということが気になりましてコメントしました。

○青山座長 ありがとうございます。

ここについては、事務局、後ほど、また、座長でお預かりしようと思うのですが、例えば、最初のオイゲノールなどだと、計算値がすごく低いものですから、有効桁数を大きく取らざるを得ないようなところがあると思いますが。

事務局、どうぞ。

○一ノ瀬専門官 こちら、参考資料3、厚労省の計算で出てきておまして、普通の評価書の書き方だと、有効数字は2桁でまとめているかと思うのです。そのため、基本的には、そういった理念もありつつ、厚労省の計算、提出した結果をそのまま記載しているという形になっております。

○石川専門委員 もう1ついいですか。

同じところなのですが、例えば、資料に載っている単位をこの評価書に載せるために換算するという事をたまに行っていると思いますが、この場合、mg/kg 体重/日という、このmgをこのままゼロの多いmgのままにするのか、あるいは μg に直すのか、それによって、見え方が変わり、1.01ということは、そんなに気にならなくなるのかなと思います。もし、桁数を揃えるのだとすれば、と思ったのですが、これまでの、先ほどのオイゲノールの場合も、ゼロが余りにも多いと、今度、mgで書かれても、逆に分かりにくいような気がします。その辺りは、いかがでしょうか。

○青山座長 貴重な御指摘、ありがとうございます。

これについては、肥料・飼料専門調査会のまとめ方との整合性の問題もございますので、座長がお預かりして、事務局と議論させていただきます。

石川先生のおっしゃることは、よく分かります。0.0000000とくると、実際どれだけと、かえ

って分かりにくいというのは、ごもつともだと思しますので、考えさせていただきます。

同時に、今、石川先生のコメントをいただいて、参考資料全てそうですが、推定摂取量は、タイトルには、単位が $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ と書いていますが、表の中の数字は、 mg/kg 体重/dayで一致しておりませんので、ここも併せて少しお預かりして検討させていただきます。

事務局、申し訳ありませんが、少しこの辺りについて検討いただけたらと思います。

その他、何かございますでしょうか。

どうぞ。

○石川専門委員 これは、机上配付資料ということで、外に出ない資料ではありますが、例えば、基準値がppmで書いてあって、どンドン頭の中で換算していくのも、とても難しいかなと。つい同じ桁だと、これは同じで良いのかなと思ってしまったりするので、今回は良いのですが、これから、そういう視点で自分でも確認していこうと思いました。

○青山座長 初めて、この方式で議論していますので、いろいろ問題が浮き出てきて当然と思っております。これは、実際に走りながら整備していかざるを得ない部分だと思いますので、事務局と座長で誠意を持って対応させていただきます。

その他、評価書（案）に対する御意見等はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、クロルヘキシジンについて取りまとめたいと思います。

クロルヘキシジンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「クロルヘキシジンの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲内で動物用医薬品として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考えられる。」ということで、資料4をもとに評価書（案）を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、引き続き、よろしく御協力いただきますよう、お願いいたします。

事務局は作業を進めてください。

○一ノ瀬専門官 承知しました。本件につきましても、前の2成分と同様に、パブリックコメント等の手続を進めてまいります。よろしくお願いいたします。

○青山座長 それでは、これで一応予定されていた3化合物の議論が終わりました。

引き続き、「議事(2)その他」に入りたいと思いますが、事務局から何かございますでしょうか。

○矢野課長補佐 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

これをもちまして、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。御協力ありがとうございました。