

薬事・食品衛生審議会
薬事分科会動物用医薬品等部会
議事録

農林水産省 動物医薬品検査所

薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会

平成29年8月29日（火）

14：00～15：45

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議 事 次 第

- 1 開 会
- 2 動物医薬品検査所長挨拶
- 3 配布資料の確認
- 4 議 事

【審議事項】

- （１）動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

- ①スワイバックERAワンショット 共立製薬株式会社
(新剤型動物用医薬品)

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ①クレデリオ錠S、同M、同L、同LL及びXL エランコジャパン株式会社
(新有効成分含有動物用医薬品)

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

- （２）動物用生物学的製剤基準の一部改正について

- ・再審査が終了し動物用生物学的製剤基準に各条を追加するもの
- ・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの
- ・動物用生物学的製剤基準の通則、一般試験法又は規格の一部を改正又は追加するもの

・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの

(3) 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

＜動物用医薬品残留問題調査会関係＞

【報告事項】

(1) 動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

①IDEXX APPエリーザキット アイデックスラボラトリーズ株式会社

(測定項目又は原理が新しいもの)

②IDEXX インフルエンザAエリーザキット

アイデックスラボラトリーズ株式会社

(測定項目又は原理が新しいもの)

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

①IDEXX Milk Pregnancyエリーザキット

アイデックスラボラトリーズ株式会社

(測定項目又は原理が新しいもの)

②スナップ・proBNP (猫) アイデックスラボラトリーズ株式会社

(測定項目又は原理が新しいもの)

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【文書報告】(文書配布のみ)

(1) 動物用医薬品の製造販売承認等の可否について

①ムシオチール 共立製薬株式会社

②水産用フロルフエニコール2%液「KS」 共立製薬株式会社

5 閉 会

午後2時00分開会

○下田部会長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたします。

初めに、本日の委員の出欠状況を確認いたします。

本日は石塚委員、関崎委員、廣野委員、森川委員から、ご都合によりご欠席との連絡をいただいております。岩田委員におかれましては、16時頃退室されることになっております。それまで、よろしくお願いいたします。

出席委員数が現時点で15名であり、成立要件の過半数を超えていますので、当部会が成立していることをご報告いたします。

それでは、動物医薬品検査所長からご挨拶をお願いいたします。

○所長 皆様、お疲れさまでございます。今日も暑い中、ご出席いただきまして、ありがとうございます。

また、前回の部会では、大変困難なご審議をいただきまして、ありがとうございました。前回ご審議をいただきました京都微研の事案につきましては、その部会の終了後、翌日に過去最長の52日間の業務停止を内容とする行政処分をさせていただいております。ちなみに、新聞報道につきましては、その翌日にあまり大きくない記事が出ましたが、それ以降は、特に記事は出ていないというような状況です。それから、部会でご審議いただきました各製剤の承認の取り消しや、再評価の指定の取り扱いにつきましては、分科会が9月28日にありますので、そこで報告をする運びになっております。また、それぞれの処分、取り扱いについて、現在、手続を進めているところです。さらに、再評価指定されました製剤につきましては、メーカーからデータが出てまいりますので、その折にはご審議をお願いすることになりますので、よろしくお願いいたします。

それから、メーカー側が承認を取り下げる製剤につきましては、農林水産省からの要請を行いまして、現在、メーカーが回収を実施中ということです。このような状況の中で、一部のワクチンにつきましては、流通が逼迫をするというような状況になっておりますけれども、私ども動物医薬品検査所におきましては、代替製剤の検定を迅速に行うということで、努力をしているところです。

委員の皆様方には、引き続きご指導いただきますよう、よろしくお願いいたします。

本日は通常のご審議になっております。製造販売承認等の可否の事案、それから、生物学的製剤の基準の一部改正の事案、使用規制省令の一部改正の事案ということでございま

す。積極的なご審議をよろしくお願いいたします。

○下田部会長 どうも、ありがとうございました。

続きまして、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○事務局 企画連絡室技術指導課の斎藤でございます。それでは、座って説明させていただきます。

本日はお手元の配布資料一覧のとおり、紙の資料をお配りしております。議事次第、出欠表、座席表、No. 2－1 及び 2－2 として、クレデリオ錠の事前コメントと回答、No. 5 として、端末内資料No. 5、IDEXX APPエリーザキットの差し替え資料、No. 6 として、端末内資料No. 6、IDEXX インフルエンザAエリーザキットの差し替え資料、No. 8－1 として、ムシオチールの事前コメントと回答、No. 10として、IDEXX Milk Pregnancyエリーザキット、No. 13として、競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リスト、参考資料1－1として、薬事分科会審議参加規程、参考資料1－2として、審議参加に関する確認事項、以上を配布させていただいております。

お手元に資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

また、閲覧端末タブレット内には事前送付いたしました資料No. 1～9、また、当日配信資料として、資料No. 11及び12がございます。事前送付資料のうち、No. 5とNo. 6につきましては、先ほどご説明しました紙の資料に差し替えとなっております。

審議中は、出席者の皆様のタブレットの画面を審議に合わせて事務局のほうで操作いたします。画面をご自身で操作されたい方は、画面右上の聴講者と表示されているところをタップし、自由を選択してください。再度、聴講モードに戻したい場合は、同様に聴講者を選択してください。操作方法についてのご質問やタブレットの不具合等がございましたら、事務局までお申し出ください。

また、配布資料一覧には記載してございませんが、該当する委員のお手元にお配りしましたクリアファイル内の書類について、2点ほど、お願いがございます。

1つ目ですが、動物用医薬品等部会の旅程についてを、該当する委員にお配りしております。旅程100キロ未満の場合、交通費の実費を支給することになっていることから、行きと帰りの経路について文書による確認をさせていただくこととなっておりますので、該当の先生におかれましてはご記載いただきたいと存じます。

2つ目は、先日ご記入の上、ファックス等でご返信いただいた回答書類のうち、記載漏れ等があった方は、書類をお手元にお配りしておりますので、ピンクの附箋の箇所につい

で漏れなくご記入くださいますよう、お願いいたします。

以上の2点の資料をクリアファイルに入れて、席に置いてお帰りいただくようお願いいたします。記載方法等についてご不明な点がございましたら、後ほど、事務局までお尋ねください。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

次に、申請資料作成関与者等、利益相反等に関する報告について、事務局からお願いいたします。

○事務局 技術指導課長の守岡でございます。それでは、座って説明させていただきます。

本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業について説明させていただきます。

説明に先立ち、利益相反に関連した審議参加についても、あわせて説明させていただきます。

参考資料1-1の薬事分科会審議参加規程、及び参考資料1-2、審議参加に関する確認事項をお手元にご用意ください。

参考資料1-1、薬事分科会審議参加規程には、審議の中立性・公平性の確保のため、委員の任命要件のほか、医薬品等の審議及び議決への委員の参加の取り扱いが定められています。

第5条及び第7条では、審議品目及び競合品目において、申請資料の作成に密接に関与した、申請資料作成関与者に該当する方が委員である場合には、審議または議決の際に特に必要である場合以外は、ご退室いただくこととされています。

第11条では、寄附金・契約金等の定義がなされており、講演・原稿執筆等の報酬、委員が使い道を決められる寄附金・研究契約金、委員が保有している当該企業の株式の株式価値などが寄附金・契約金等に含まれるということが定められています。

第12条及び第13条では、この寄附金・契約金等を、委員等本人、配偶者、両親及び子であって、委員と生計を一にする者が、今年度を含む過去3年度分のうち、審議品目の製販業者または競合企業からの受取額として、年度当たり500万円を超える額を受け取っている場合、当該審議品目の審議または議決の間、当該委員にご退室いただくこと、その金額が500万円以下である場合は、当該委員が当該審議品目の議決に加わらないが、意見を述べるができること、さらに、金額が50万円以下の場合は、議決にも加わることができる

ることが定められています。

続きまして、参考資料No. 1－2、審議参加に関する確認事項についてですが、審議参加に関する確認事項には、寄附金・契約金等に含まれるそのほかのものと、生計を一にする者とみなす場合の詳細な説明に加え、事務局が受取額に関する情報を企業とやりとりすることについて、あらかじめ同意いただけるよう、申告の際にご連絡していること等の説明が記載されています。

以上の内容に基づき、審議品目及び競合品目・競合企業に関する資料作成の関与委員、寄附金・契約金等による審議参加の取り扱いをさせていただいております。

それでは、これらの取り扱いに基づく本部会の競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リストについて説明いたしますので、当日配布資料No. 13をお手元にご用意ください。

それでは、No. 13の資料の1ページをご覧ください。

申請品目、スワイバックERAワンショット、申請者名は、共立製薬株式会社でございます。競合品目1は、豚丹毒ワクチン-KB、株式会社微生物化学研究所です。競合品目2は、日生研豚丹毒不活化ワクチン、日生研株式会社でございます。競合品目3は、ポーシリスERY、株式会社インターベットでございます。

競合品目を選定した理由は、競合品目1については生ワクチンであるが、投与回数が1回と、申請品目のスワイバックERAワンショットと同様の用法であり、生ワクチンは5社から販売されているが、一番売り上げの高い株式会社微生物化学研究所を選定したというものです。

また、残りの2品目は、スワイバックERAワンショットと同様に不活化ワクチンであるため、売り上げの高い上位の2位の日生研株式会社及び株式会社インターベットを選定したというものです。

2ページをお開きください。

申請品目、クレデリオ錠S、M、L、LL、XL。申請者名は、エランコジャパン株式会社でございます。

競合品目1は、ネクスガード（11.3、28.3、68、136）。メリアル・ジャパン株式会社でございます。競合品目2は、ブラベクト錠（112.5mg、250mg、500mg、1,000mg、1,400mg）。株式会社インターベットでございます。競合品目3は、シンパリカ。ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

競合品目を選定した理由は、申請品目と同系統のイソオキサゾリン系の経口ノミ・マダニ駆除剤3品目ということで選定したというものです。

3ページをお開きください。

動物用生物学的製剤基準の一部改正について、影響を受ける企業リストとなっております。ご覧の一覧のとおりとなっております。

競合品目・競合企業並びに基準の改正等により影響を受ける企業に関しては、以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明について、何かご質問、あるいは、ご意見はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、競合品目・競合企業についてはご了解いただいたということで、これに基づいて、委員からの申し出があった状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、各委員の先生方からのお申し出状況についてご説明いたします。

初めに、先ほどご説明しましたとおり、本日の議事次第（2）としまして、動物用生物学的製剤基準の一部改正についての審議事項で、影響を受ける企業として坂本委員の所属されている国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構が挙げられております。先ほどのNo. 13の資料の3ページ目の一番下の影響を受ける企業に記載されております。

これは今回、シードロット化に伴い各条を追加される製剤の中に牛疫生ワクチンがありますが、牛疫組織予防液の承認を持っているのは、農業・食品産業技術総合研究機構となるためです。

薬事分科会審議参加規定第18条では、個別の医薬品等の承認審査の審議以外である場合には、寄附金・契約金等の受取額の自己申告書を、会議終了後ホームページ等で公開することをもって、審議及び議決に加わることができるものと定められています。

本規定に基づき、個別製剤ではない製剤基準の一部改正の審議への坂本委員の参加につきましては、寄附金・契約金等の受取額に農業・食品産業技術総合研究機構からの職員報酬を含めた申告書を、当所ホームページで公開することをもって、審議及び議決に加わることができるものとなりました。

以上のことから、委員の皆様からご提出いただきました利益相反に関するご報告を取りまとめた結果、本日の審議について審議、あるいは議決にご参加いただけない委員はいら

っしやいせんでした。

また、審議品目及び競合品目の資料の作成に関与された委員はいらっしやいせんでした。

以上、ご報告申し上げます。

○下田部会長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか、先生方。

それでは、議事に入ります。

議事次第の順に進行いたします。

まずは、審議事項（１）動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について、動物用生物学的製剤調査会関係の①スワイバックERAワンショットの製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用生物学的製剤調査会の山田委員から、ご説明をお願いいたします。

○山田委員 スワイバックERAワンショットは、共立製薬株式会社から申請された製剤で、組換えブレビバチルス・チョーシネンシスで産生される精製豚丹毒菌表層防御抗原たん白質を有効成分に含む、豚用のワクチンであります。

本製剤は、平成29年8月2日に開催されました動物用生物学的製剤調査会において、事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、再審査期間は、新剤形動物用医薬品ということで6年となります。

詳細につきましては、事務局から説明がございます。よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、引き続き、説明させていただきます。

タブレットのほう、画面に書棚が出ていますでしょうか。書棚が出ていない場合は、左上の書棚のボタンをクリックしていただいて、まず書棚を開いてください。書棚の資料1をクリックして開いてください。

資料が開きましたら、右上のアイコンの自由というところを開いていただいて、聴講者というボタンを押していただけますでしょうか。ここでは私が発表者になりまして、画面の操作をさせていただきます。

画面にスワイバックERAワンショットの審議経過票が表示されているかと思います。申請製剤は、共立製薬株式会社から申請された製剤で、主剤として組換えブレビバチルス・チョーシネンシスHPD31-M3/pNY326ERA株で産生される精製豚丹毒菌表層防御抗原たん白質、また、アジュバントとして流動パラフィン、無水マンニトールオレイン酸エステルを含む、

豚用のワクチンとなります。

用法及び用量としては、4週齢以上の豚に2mLを頸部筋肉内注射するもので、豚丹毒の予防を効能または効果としております。

すみません、比較表が表示されていますでしょうか。

こちらは、既にある既承認製剤と、今回の申請製剤の相違点について説明いたします。

左側が申請製剤のスワイバックERAワンショットでございますが、中央に記載のスワイバックERAという、同じく、共立製薬株式会社の類似製剤がございます。

両製剤の有効成分は同じものとなりますが、1ドーズ当たりの量は申請製剤のほうが多くなっております。

また、アジュバントにつきましては、既承認製剤では水酸化アルミニウムとなっておりますが、申請製剤は流動パラフィンを含むオイルアジュバントとし、用法につきましても、承認製剤は2回接種となっておりますが、申請製剤では1回接種となります。

申請製剤と既承認製剤の有効成分は同じものになりますが、アジュバントとしては新しいものとなりますので、本日は新剤型動物用医薬品としてご審議いただくものとなります。

本製剤の開発の経緯になります。

豚丹毒に対するワクチンとしては、生ワクチンと不活化ワクチンがございますが、不活化ワクチンについては、生ワクチンに比べて移行抗体や抗生物質の影響を受けにくい等のメリットがある反面、2回のワクチン注射が必要という欠点があり、申請者は2回注射という不活化ワクチンの欠点を克服することを目的に、抗原量の最適化と新規のアジュバントを用いることで1回接種で豚丹毒の予防を可能とする不活化ワクチンの開発を行ったというものです。

製造用株としては、プレビバチルス・チョーシネンシスHPD31-M3株に、豚丹毒菌表層防御抗原たん白質（ERA）の発現ベクターを導入した組換え微生物を用いていますが、製造用株の作出過程や主剤の調製につきましては、既に承認された製剤の資料と同じものがついてございますので、省略させていただきます。

続きまして、こちらは安全性試験の資料です。

申請製剤の1用量、10用量をそれぞれ4週齢の豚に接種し、さらに、8週後に2回目の投与を行い、無投与対照群と比較を行っております。

図の9-1-1、図の9-1-2は、注射後の平均体温を示していますが、1用量投与群及び10用量投与群において、全頭に注射後、一過性の発熱が認められております。しか

し、それ以外には、臨床症状に異常は認められず、体重推移、血球成分検査や剖検時の異常も確認されず、また、注射局所の腫脹等の異常も認められず、安全性が確認されております。

次に、最小有効量試験の結果です。

こちらは、抗原量を変えたワクチンを豚に接種し、その6週後に強毒株で攻撃をし、その防御効果から最小有効抗原量と有効抗体価を確認しております。

次ページに、効果判定基準が記載されてございます。

攻撃株による発疹、発熱、血液または剖検時の膝関節スワブからの菌分離の有無、また、生死の項目により判定を行い、全身に発疹が認められた場合、菌分離があった場合、死亡が認められた場合には無効となります。

こちらは、表10-3-1に試験成績のまとめが記載されてございます。

左側に供試ワクチン10~200 μ g/mLのさまざまな抗原量のワクチンとなりますが、1群3頭について、それぞれのワクチンで免疫後、攻撃試験を実施した結果です。

右側に攻撃試験後の効果判定が記載されてございます。一番下、対照群の結果も記載されておりますが、こちらは4頭中3頭が死亡し、また、発症をしております。

一方、ワクチン接種群ですが、一番上の豚、10 μ g/mL群の個体番号92の豚につきましては4日目に死亡し無効という判断となっておりますが、それ以外につきましては発熱が一過性、または発疹も攻撃部位に限定されており、有効または著効の効果を示しております。

本結果より、最小有効抗原量につきましては、25 μ g/mLとしております。

また、本ワクチンによる抗体価につきましては、ELISA抗体価という欄がございしますが、主剤である組換えたん白質を抗原としたELISAにより測定しております。

有効または著効と判断された個体の、攻撃時のELISA抗体価成績の最も低い値である75 μ g/mL群の個体No. 77の0.125を最小有効抗体価と設定しております。

次に、免疫持続における効力試験として、1回接種後25週目に同様に強毒株により攻撃を行い、効果判定を行った成績を示します。

表10-6-2-1をご覧ください。

下が対照群となりますが、対照群は全て攻撃後、死亡しているのに対し、免疫群の上の3頭につきましては、攻撃部位の発疹以外の異常は認められず、有効と判定されております。

以上から、1回接種により25週後までの免疫効果の持続が確認されております。

また、抗体応答については、承認製剤スワイバックERAの2回接種の成績と比較した資料がこちらとなります。

なお、下のほうの表にございますが、既承認製剤では最小有効抗体価については、攻撃実施で有効を示した個体のELISA抗体価をもとに、同様に設定され、0.111とされておりました。本申請製剤の最小有効抗体価は若干低くなっていますが、ELISA抗体価の測定法としては同じものとなっております。

その成績が、こちらの図10-6-3-1です。実線で示しておりますのが、申請製剤のスワイバックERAワンショット、点線で示しておりますのが、既承認製剤スワイバックERAの2回接種による抗体価の推移になります。

x軸に平行して、最小有効抗体価の0.125で点線を引いてございますが、いずれの分も接種後24週目まで有効抗体価を維持し、申請製剤のELISA抗体価は既承認製剤と同等以上であることが確認されております。

続きまして、臨床試験の成績となります。

臨床試験につきましては、3施設で実施し、被験薬として申請製剤、また、対照薬として生理食塩液を接種した群を設定して実施しております。

中ほどに、有効性の調査項目及び有効性の評価の欄がございます。

いずれの農場も豚丹毒の発生、流行が認められなかったため、有効性についてはELISA抗体価で確認し、投与後4週の抗体価が投与時の抗体価と同等以上、かつ最小有効抗原価0.111以上を示した場合を抗体応答陽性と判定し、抗体応答陽性率が対照群に比べ、有意に高い場合に、有効とする判定基準となっております。

なお、この0.111という有効抗体価につきましては、既承認製剤の試験成績に基づく有効抗体価でしたので、本申請製剤の有効抗体価は0.125ということであることから、評価基準を0.125として申請者は再検討をした成績が別途、ついております。

こちらは再検討した結果ですが、こちらをもとに有効性について説明をいたします。

結果が、こちらの表14-2-1以降となります。

3施設の被験薬群と対照群の抗体応答陽性率の結果となりますが、投与後4週のところで被験薬群と対照群で有意に差があれば有効という判定になります。

3施設のうち、表14-2-5、真ん中の表のところを見ていただきますと、対照群のところで投与時に2.2%の抗体、陽性のものがございます。このように、この施設においては、投与時に移行抗体を保有している豚が確認されました。こちらは総合解析となります。

14-2-5につきましては、移行抗体のある豚も含めた結果となります。

投与後4週につきましては、被験薬群76.7%、対照群7.0%ということで、有意な差が認められたということになっております。

また、移行抗体、その下の表の14-2-6につきましては、移行抗体ありの豚を除外した場合となりますが、この場合、投与後4週は84.4%、対照群では7.1%と、より被験薬群の抗体応答が高い結果を示しております。

このように、移行抗体保有の豚を含めると、抗体応答陽性率は低い結果を示していることから、移行抗体による影響を受ける可能性が示唆されました。

そこで、申請者はワクチンの効力に及ぼす移行抗体の影響の有無についても解析を行ってございます。それが、画面に示された資料となります。

右側が投与時の子豚の抗体価で、3つの区分に分類しております。

陽性限界値未満としているのが、ELISA抗体価が0.069未満のもの、陽性限界値以上かつ有効抗体価未満としているものが0.069以上0.125未満のもの、有効抗体価以上というものが0.125以上のものとなります。

このように、投与時の抗体価の区分によって、有効率につきましては一番右端に記載がございしますが、有効率を見たところ、投与時の抗体価が高くなると、有効率の低下が認められていることがわかります。

このことから、使用上の注意には、移行抗体価の高い個体ではワクチン効果が抑制されることがある旨、記載されております。

なお、臨床試験における安全性については、安全性の結果の欄をご覧くださいますと、臨床症状や注射部位などにおいても、被験薬投与によると考えられる異常は認められていなかったという結果となっております。

ただし、先ほど安全性試験で一過性の発熱が認められたということから、その旨は使用上の注意の副反応として記載されてございます。

製剤の概要説明は以上となります。

審議経過票に戻っていただきまして、7番、8番をご覧ください。

本製剤は、平成29年8月2日の生物学的製剤調査会において、下線部の条件を付して承認を可とされました。

条件としましては、臨床試験成績において認められた対照群の抗体が陽転した理由について科学的に明確にし、有効性の判定に影響しないことを説明することとなっております。

こちらは先ほど説明した、臨床試験成績の結果となります。

施設 1 においては、投与後 4 週目で対照群の抗体応答陽性率が 23.1%を示しております。各施設ともに、豚丹毒の発生を認めていないとされているんですが、このように抗体陽転が認められていることについて、その理由と有効性判定に影響しないことについて、申請者に回答を求めました。

申請者からの回答がこちらになります。

まず、対照群の抗体が陽転した理由についてです。こちらについて、申請者からは明確な原因は不明ですとはしておりますが、豚丹毒菌は健康な豚の扁桃、胆嚢、腸管及び皮膚にも分布し、豚は外見上健康であっても扁桃などに保菌していることが知られていることから、本菌の感染源としてこのような保菌豚から子豚に不顕性感染し、離乳や子豚舎への移動等の何らかのストレスをきっかけに本菌が増殖し、子豚の抗体が陽転したものと推察しております。

次に、この抗体の陽転が有効性の判定に影響を及ぼさないと考える理由についての説明です。

申請者は、まず（１）としまして、被験薬群に対照群と同等の不顕性感染による流行があったと仮定した場合の有効性再評価を行ってございます。

まず、この場合に、不顕性感染があることにより、抗体価にブースター効果が影響した可能性がないかを確認しております。

表には、施設 1 の抗体価の推移、また、資料番号10として、これは薬理試験で不顕性感染はこちらはないものについての抗体価の推移を示してございます。

この結果を見ますと、抗体価及び応答抗体価率につきましても、資料番号10、施設 1、両方において有意な差は認められず同等ということで、ブースター効果はないというふうに推察しております。

続きまして、同じような発生があった場合、対照群では13頭中 3 頭陽性であったことから、その割合から被験薬群27頭中 7 頭が不顕性感染とし、判定不能と仮定した場合、この場合につきましての応答率につきましては、表の中段にございます被験薬群74.1%、対照群は23.1%となりますが、こちらにつきましても検定の結果は、抗体応答陽性率に有意な差が認められたということです。

また、最後に（２）としまして、まず施設 1 の被験薬群における不顕性感染抗体の検討を行っております。

こちらは施設 1 の被験薬群と対照群の投与後 4 週目の血清について、菌体を抗原として間接蛍光抗体法（IFA）により確認をしております。

その結果、本 IFA では、不顕性感染抗体の検出が可能であることが示され、対照薬群で抗体陽転をした 3 頭のほかに、被験薬群では 5 頭に不顕性感染抗体が確認されました。

この不顕性感染の事例を除外して評価しても、被験薬群の抗体応答陽性率は表の一番下になりますが、81.5%、対照群はゼロ%となり、抗体応答陽性率に有意な差が認められたとして、有効性へ影響がないことが確認されたということです。

以上の回答について、調査会の委員の先生方にご確認いただき、ご了承が得られましたので、本日、上程させていただくものとなります。

説明は以上になります。

ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○下田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問等がございましたらお願いいたします。

委員の先生方、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご承認をいただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新剤形動物用医薬品ということで 6 年間とします。

○下田部会長 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の①クレデリオ錠 S、同 M、同 L、同 LL 及び同 XL の製造販売承認の可否、並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の可否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 クレデリオ錠は、エランコジャパン株式会社から申請されました、ロチラネルを有効成分とする製品で、ノミ及びマダニの駆除を効能または効果とする経口投与剤であります。

本申請製剤は、8 月 9 日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで 6 年、原体及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断いたしました。詳細につきましては、

事務局からご説明があります。

お願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明申し上げます。

本製剤は、エランコジャパン株式会社から申請されました、クレデリオ錠でございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、ロチラネルでございます。1錠中のロチラネルの量により、クレデリオ錠S、M、L、LL、XLと5種類ございます。動物用のものとしては初めてとなりますので、新有効成分含有動物用医薬品となります。

効能または効果は、犬のノミ及びマダニの駆除となります。

用法及び用量は、体重1kg当たりロチラネル20mgを基準量として、食事と同時または食後30分以内に経口投与するものでございます。体重別の投与量の表の記載がございます。

次に、概要を説明させていただきます。

ロチラネルは、イソオキサゾリン系の化合物であり、神経伝達物質であるGABAの受容体に特異的に結合し、塩素イオンのチャネルの流れを阻止することで、塩素イオンの細胞膜伝達を阻害し、昆虫の中枢神経系の制御を不能にすることにより、殺虫効果を示します。

本製剤は、EU及び米国を初めとする海外主要国において承認申請を行っており、EUでは承認がされております。

また、本製剤の同種・同効品として、経口投与剤、局所滴下剤等が国内で承認販売されております。外部寄生虫駆除剤として、獣医師の現場での選択肢がふえることは、意義があると申請者は考えております。

製剤は、長期保存試験、加速試験、中間試験及び苛酷試験を実施しております。

長期保存試験において、室温で24カ月間安定であることが示されたことから、有効期間を24カ月としております。なお、長期保存試験は継続中です。

ロチラネル及び製剤の毒性試験結果一覧表を示します。

単回投与毒性は、概略の半数致死量はいずれも2,000mg/kgを越える結果、ロチラネルのラットにおける28日間反復経口投与試験での無毒性量は18mg/kg/day、ロチラネルのラットにおける13週間反復経口投与毒性試験での無毒性量は、雄で20mg/kg/day、雌で40mg/kg/dayと判断しております。

生殖・発生毒性試験では、母体、胎子とも無毒性量は18mg/kg/dayと判断しております。変異原性の結果は、陰性となっております。

安全性試験についてです。

臨床適用最大量、その3倍量及び5倍量を、8週齢のビーグル犬32頭に、1カ月に1回、8カ月間にわたり強制経口投与し、安全性試験を実施しました。

その結果、投与期間中に死亡例はありませんでした。また、いくつかの所見は認められたものの、投与との関連はなしとされております。中程度の蓄積が認められておりますが、最大蓄積に達してからも3～5カ月の観察期間を確保していることから、問題ないと回答しております。

用量設定試験は、ビーグル犬にロチラネル0、10、15、20、25mg/kgを経口投与し、2種類のマダニを寄生させ、投薬後及び各寄生後48時間に計数を行い、3種類の基準で有効率を求めました。有効性評価の結果から、20mg/kgが一貫して有効な用量と判断しました。

用量設定試験の結果から得られたロチラネル20mg/kgの用量でビーグル犬に投与し、用量確認試験を行いました。

ネコノミに対する効果は、投与2時間後から発揮し始め、8時間後には98%以上の有効率を示しました。実験的に寄生させたネコノミに対して、投与後7日～35日まで寄生後4時間の時点において、90%以上の有効率を示しました。

先ほどと同様の試験ですが、寄生後6時間の結果です。こちらも投与後7日～35日まで、95%以上の有効率を示しております。

フタトゲチマダニを寄生させた犬を用いた試験です。

投与後2日から有効率が90%を越え、試験37日まで有効率95%以上を維持しました。

リシナスマダニ及びクリイロコイタマダニを用いた試験です。

こちらも、37日まで、有効率を確認しております。

給餌の薬物動態に及ぼす影響を見た結果を示します。

投与5時間後を絶食下としております。その結果、給餌のタイミングが投薬の30分前から投薬の30分後までの間であれば、バイオアベイラビリティに影響が見られないことを示しました。

臨床試験は、マダニについて国内1試験、ノミについて海外1試験が添付されております。

マダニに対する臨床試験は、アフォキシラネルを含有する錠剤であるネクスガードを対照薬として、単回経口投与で行いました。

表14-1-15の結果から、マダニの駆除効果は8週間以上であることが示されております。

投与前にノミ寄生が認められた症例について、ノミ駆除効果の評価も行いました。

マダニ及びノミの混合感染の犬においても、ノミ駆除効果は6週間以上持続することが示されております。

ノミに対する臨床試験は、フィプロニルを含有するフロントラインスポットオンを対照薬として、月に1回、3カ月投与で行いました。

本製剤の平均有効率は、全試験期間を通じて算術平均で99.5%、幾何平均で99.6%でした。

以上のような事務局の審査を経まして、平成29年8月9日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきましてご審議いただきました。

その結果でございますが、条件として欧州で販売されている本剤の添付文書にあるように、本剤は寄生虫媒介性疾病の伝播を阻止することはできない旨を、使用上の注意に追加することを検討することという指摘をいただきました。

申請者からは、本剤の投与によりノミ及びマダニを駆除することによって、これらの外部寄生虫が媒介する疾病の伝播が阻止できる場合もあることから、「阻止することはできない」とするのは正確ではないと考えられるため、「本剤は犬に寄生したノミ及びマダニを駆除する医薬品であるため、これらの寄生虫が媒介する疾病の伝播を阻止できるかについての検討は行っていない」といった趣旨の注意喚起を、使用上の注意として追加することを検討する。

なお、具体的な文言については、事務局と申請者とで相談の上、同種・同効品の記載とあわせて、本剤の製造販売承認より前に決定する、との回答が出され、調査会の先生方から了解を得ました。

これにより、事前の調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。

なお、本製剤につきましては、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年とされております。

続きまして、毒劇薬の指定についてご説明いたします。

毒性試験結果一覧表をご覧ください。

表の一番上に、ラットを用いた単回投与毒性試験の結果がございます。

ロチラネルのラセミ体を用いた経口投与毒性試験、ロチラネルを用いた経皮投与毒性試験、製剤を用いた経口投与毒性試験のいずれにおいても、概略の半数致死量は2,000mg/kg

を超える結果となっております。

これらの結果を考慮いたしまして、本製剤につきましては原薬及び製剤ともに毒劇薬の指定はしないとのこと判断をいただきました。

本申請については、事前に小川委員からご質問をいただきました。

当日配布資料No. 2－1をご覧ください。

最初に、ラットの13週間経口投与試験についてでございます。

1 番目として、雌の60/40群で見られた体重減少のため屠殺された2匹は、投与の影響ではないのかというご質問です。

こちらにつきましては、申請者から被験物質投与の影響であるとの回答がなされております。

2 番目は、雌雄の60/40群に見られた肺の泡沫状マクロファージは毒性ではないのかという質問でございます。

こちらにつきましては、申請者からは概要書には試験報告書に基づき、毒性とはみなしていないと記載したが、毒性を否定する根拠が不十分であるため、概要を修正するとの回答がなされております。

3 番目は、1と2が毒性であるのなら、雌のNOAELも20mg/kg/dayではないかというご質問でございます。

こちらにつきましても、申請者は概要書を修正すると回答しております。

次に、ラットの生殖・発生毒性試験についてでございます。

中高用量群で見られた、立毛と毒性の関係についてのご質問です。表中のPeと書いてあるところが立毛となります。

こちらについては、申請者は高用量については毒性、中用量については最大でも当日中に回復することや、他の自律神経関連徴候が認められなかったことから、毒性とは判断しない旨、回答しております。

また、本日ご欠席の石塚委員からも事前質問をいただいております。

当日配布資料No. 2－2をご覧ください。

S体とR体の薬効の違いについてでございます。

こちらにつきましては、申請者はノミ及びマダニに対するロチラネル、及びR－異性体のin vitro感受性試験に示しましたように、R－異性体は薬効を示さない旨、回答しております。

こちらにつきましては、石塚委員のほうに照会させていただき、了承の旨、お返事をいただいております。

事務局からの説明は以上でございます。

ご審議のほど、よろしくお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問等がございましたらお願いいたします。

小川先生、どうぞ。

○小川委員 一応、事前に質問をさせていただいたところで、適切に回答をいただいたのかなというふうには思っておりますけれども、投与の条件とか、いろんなことによって、ちょっと書けない形ででも、経口投与で、例えば誤嚥させていたとか、そういうこともあってであれば、特に問う必要もないのかなと思ったんですけれども、そのあたり、申請者の意見として、一応、毒性ととるべきであるということであれば、記載のとおりでよろしいのかなというふうに思います。

ありがとうございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

ほかに、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思っておりますけれども、先生方は、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年間とし、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととします。

○下田部会長 続きまして、審議事項（2）の動物用生物学的製剤基準の一部改正について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 画面のほう、動物用生物学的製剤基準の一部改正についてが表示されてございますでしょうか。それでは、説明させていただきます。

今回、生物学的製剤基準の一部改正は、4つの項目に分かれてございます。

1つ目、再審査が終了し、動物生物学的製剤基準に各条を追加するもの。

2つ目、動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの。

3つ目、動物用生物学的製剤基準の通則、一般試験法または規格の一部を改正または追加するもの。

また、4つ目が、製剤のシードロット化に伴い、各条を追加するものとなります。

かなり多いので、ちょっと駆け足となりますが、説明をさせていただきます。

まず、再審査が終了し、動物生物学的製剤基準に各条を追加するもの、2つございますが、1つ目はニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・産卵低下症候群-1976・トリニューモウイルス感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンとなります。

1番、定義でございますが、ニューカッスル病ウイルス及び血清型の異なる2種類の鶏伝染性気管支炎ウイルス、産卵低下症候群-1976ウイルス及び七面鳥鼻気管炎ウイルスのウイルス液を不活化したものを混合し、油性アジュバントを添加した鶏用のワクチンでございます。

2番、製法に記載された内容でございますが、こちらには製造用株の性状や、継代、保存方法、製造用材料が規定され、また、原液から小分け製品までの作製方法が規定されてございます。

続いて、5ページになりますが、上から4行目、試験法という項がございます。

こちらには製造に用いる発育鶏卵や、ウイルス浮遊液、原液等、製造工程中の試験が規定されてございます。

続きまして、3.5、小分け製品の試験が規定されております。

こちらには、ほかの鶏用の不活化ワクチンと同様に、特性試験、無菌試験、ホルマリン定量試験、安全試験、力価試験が規定されております。

続きまして、2つ目の製剤となります。

猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症2価・猫汎白血球減少症混合ワクチン（シード）となります。

1、定義ですが、シードロット規格に適合した弱毒猫ウイルス性鼻気管炎ウイルス及び同規格に適合した弱毒猫汎白血球減少症ウイルスを、それぞれ同規格に適合した培養細胞で増殖させて得たウイルス液並びに同規格に適合した2種類の猫カリシウイルスを、それぞれの規格に適合した培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化したものを混合し、凍結乾燥したワクチンとなります。

2の製法ですが、各製造用株について、シードロット規格に基づき、マスターシードウイルス、ワーキングシードウイルス、プロダクションシードウイルスの作製方法、また、

小分製品までの継代数等が規定されてございます。

また、2.2製造用材料として、マスターセルシード、ワーキングセルシード、プロダクションセルシードについて、作製、保存方法、また、小分け製品までの継代数が規定されております。

また、3番、下のほうです、申しわけございません。3番、試験法としては、シードウイルス及びセルシードについては、シードロット規格の生ウイルスワクチンまたは不活化ウイルスワクチン、セルシードで規定された試験項目が設定されております。

また、下から6行目、小分け製品の試験としては、特性試験、含湿度試験、また、続きまして、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス含有量試験、異常毒性否定試験、安全試験及び力価試験が規定されてございます。

続きまして、各条の一部を改正する製剤について説明いたします。

いずれにつきましても、各条に該当する製剤について、承認事項変更承認申請がありまして、その変更に伴い、基準を改正するものとなります。

1つ目が、牛伝染性鼻気管炎生ワクチンです。

こちらは新旧対照表となつてございますが、左側が改正案で、右側が現行のものとなります。変更部分には下線がついてございますが、まず、3.2.2迷入ウイルス否定試験の項目です。

迷入ウイルス否定試験については、2.8.1.1として牛白血病ウイルスの否定試験が規定されていますが、その方法につきまして、一般試験法で規定された方法以外のもの、適当と認められる方法であれば認められるということを追加しております。こちらも本基準に該当する製剤の承認事項変更承認申請に対応するものとなっております。

そのほか、3.2.3以降につきましては、細かい試験方法の条件、培地の添加液量や培養日数等、細かい詳細条件につきまして、削除する形で整理してございます。

続きまして、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢・粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症混合生ワクチンでございます。

変更部分ですけれども、右側は現行の2.4混合原液の調製というところがございますが、こちらは削除しております。

この理由としては、先ほどと同様、3.2.2の迷入ウイルス否定試験の牛白血病ウイルスについては、一般試験法以外の方法も認める形に変更していますが、この試験については、以前は各ウイルス原液を混合した混合原液で実施していましたが、試験法変更に伴い、各

原液で実施することにしたため、この混合原液の調製という項が削除されております。

それに合わせ、2.4最終バルクのところの記載も整理した形となっております。

次ページ以降は、同様な改正のほか、先ほどと同じく試験方法の培地量や培養時間等の細部の記載を削除したもの、また、3.3.10.4.2、中ほどになりますが、培地の記載について適当と認められたものも可能とするように、幅広な変更を行っております。

続きまして、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチンでございます。

こちらは先ほどの製剤に、牛アデノウイルスの成分が追加されている以外は同じとなります。また、改正内容も同じで、3.2.2迷入ウイルス否定試験の変更に伴い、2.4混合原液の調製が削除され、そのほか、細かい試験条件の削除や、用いる培地の記載の見直しなどとなります。

続きまして、こちらも同様の製剤になりますが、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチンでございます。

先ほどの製剤と異なる点としましては、牛ウイルス性下痢－粘膜病2価、こちらは2価含まれていますが、こちらは生ではなく不活化成分となっております。

ただし、生ワクチン成分の部分につきましては、先ほどまでの生ワクチン製剤と同じ改正内容となっております。

新しい改正部分としましては、3.3がやや上のところがございますが、濃縮ウイルス液の試験というところがございます。こちらに設定されていたウイルス含有量試験を削除する改正を行っております。

この理由としては、濃縮前のウイルス液で同様なウイルス含有量試験を実施しているということで、ここの部分では省略するというものになります。そのほかの修正については、先ほどまでの修正と同様になります。

続きまして、日本脳炎（アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

こちらの変更部分は、2.3.2の部分のウイルスの採取時期、また、2.3.3の不活化のほうの、不活化したウイルス液について、濃縮を行う製造方法を追加する変更となります。ほかは、培養液の添加量や記載を整理したものとなります。

続きまして、アカバネ病・チュウザン病・アイノウイルス感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）でございます。

こちら、製造方法が現在の基準と異なる内容の製剤の承認に伴い変更とするもので、右側が現行の基準に新たな承認内容を含めるような改正となっております。

2.3.1.4原液の項では、現行では不活化ウイルス液でアジュバントを添加するものだけとなっておりますが、それ以外に不活化ウイルス液を濃縮し、最後に最終バルクでアジュバントを加えるような製造方法についても盛り込んだ記載となっております。

ほか、先ほどまでの改正と同様、試験方法等の詳細な記載の見直し、また、用いる培養液等の記載を整理した改正案となっております。

続きまして、製剤基準の一般試験法の一部を改正するものです。

一般試験法はマイコプラズマ否定試験となります。こちらはお恥ずかしいんですけども、最初の項の1.1.1.2を1.1.2にするという誤記があったため、改正するということになります。

続きまして、最後になります。製剤のシードロット化に伴い各条を追加するものがございます。

牛疫生ワクチン（シード）になります。

こちらの製剤、既にノンシードの製剤基準というものはございます。ですので、既存のノンシードの基準に、シードロット規格の部分が加わるような形となっております。

1番の定義としましては、シードロット規格に適合した弱毒牛疫ウイルスを、同規格に適合した株化細胞で増殖させて得たウイルス液を凍結乾燥したワクチンでございます。

2番から製法となりますが、既存にあるノンシードの基準に今回、シードロットですので2.1.3マスターシードウイルス、以下、ワーキングシードウイルス、プロダクションシードウイルスというようなシードウイルスの規定が記載されております。

また、下のほう、2.2製造用材料としてVero細胞を用いておりますので、こちらにつきましても、2.2.3マスターセルシードにつきまして、継代数等が記載されてございます。

また、次ページにはシードの試験として、試験法3.1.1にマスターシードウイルスの試験として、生ワクチンに関するシードロット規格として規定された試験である、同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、あと、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた免疫原性試験、同じく対象動物を用いた安全性確認試験、病原性復帰確認試験が設定されております。なお、マーカー試験とありますが、こちらは前のノンシードでも設定されていたものでございます。

また、マスターセルシードにつきましては、3.2.1から規定されておりますが、こちら

につきましては、培養性状試験、起源動物種同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、核学的（染色体）性状試験、腫瘍形成性／腫瘍原性試験が設定されております。

ちょっと中が抜けております。こちらは追って整備をします。

また、小分製品につきましては、シードロット製剤となりますので、迷入ウイルス否定試験を削除し、また、力価試験についても省略した形となっております。

以上になります。

ご審議のほど、よろしくお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明につきまして、委員の先生方は何かご意見、あるいはご質問あればお願いいたします。

いかがでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。

原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

○下田部会長 それでは、続きまして、審議事項（３）動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明をさせていただきます。畜水産安全管理課の岩本と申します。

書棚に戻っていただきまして、資料番号４です。資料の４をクリックしていただけますでしょうか。こちらで説明をさせていただきます。

動物用医薬品及び医薬品に関しては、使用規制省令というものがございまして、今般これを一部改正するというものについてご説明を差し上げます。

まず、１番の現行制度ですけれども、動物用医薬品のうち、適正に使用されるものでなければ人の健康を損なうおそれがある肉、乳等が生産されるおそれのあるものについて、農林水産大臣は薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、農林水産省令でその動物用医薬品の使用者が遵守すべき基準を定めることができるとされております。

具体的には、動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の第２条、それから、別表の第１において、動物用医薬品ごとに動物用医薬品使用対象動物、それから、用

法・用量、それから、使用禁止期間というものを定めてございます。

2番、改正の理由になりますけれども、今般、厚生労働省において食品衛生法第11条第1項の規定に基づく食品中の残留基準値が暫定的に設定されている成分のうち、国内、それから海外でも動物用医薬品等として使用されていないものについて、この残留基準値を削除するということになりました。

これらの成分には、現在、法第83条1項の規定で読みかえて適用される薬機法の法第14条1項に基づく製造販売の承認を受けた動物用医薬品というものは既にはないんですけれども、過去にその製造販売の承認を受けていたために、この規定に基づいて使用者が遵守すべき基準が定められているもの、括弧書きの中のアスポキシシリン、それからキタサマイシン、スルファメトキシピリダジン及びノボビオシン、これらのものがまだあるということで、含まれております。

食品中の残留基準値が先ほど言ったような経緯で削除されるものですから、仮に使用者が遵守すべき基準どおりに使用した場合であっても、食品衛生法に抵触する可能性がこれから出てくるということでございますので、これらの成分に関する使用者が遵守すべき基準というものも、また削除をする必要があるということで、今般、改正をするものです。

3番のところに改正の理由がございします。省令別表第1において、アスポキシシリンを有効成分とする注射剤、それから、キタサマイシンを有効成分とする飼料添加剤、スルファメトキシピリダジンナトリウムを有効成分とする飼料添加剤、それから、飲水添加剤、それから、強制経口投与剤、それから、注射剤、それから、ノボビオシンナトリウムを有効成分とする飼料添加剤に関する使用者が遵守すべき基準を削除するというものでございます。

ページを少しめくっていきまして、これが改正前、改正後の表ですけれども、今申し上げたような成分の注射剤であったり、飼料添加剤であったりというものを、使用規制省令の中から全て削るというものでございます。

それで、こちらが厚生労働省の部会のほうで報告があったもので、次のページからなんですが、別紙にありますこの1から56製剤まであるんですけれども、これらのものについて暫定基準を削りますよというものが、こちらの経緯にまとまってございます。

国内外でも使われていない、検出事例もないので、この経緯の一番下のところでありまして、国内においても当該56品目が残留する食品が流通する可能性というのは非

常に低いので、基準値を削除するというものでございます。

これらには動物用医薬品もありますけれども、それ以外の農薬であつたりとか、除草剤であつたりするものも含まれるということで、このような56品目について削除する。

それでこのページ、14ページのところでは、4番の諸外国における状況ということで、国際基準も設定されていません。それから、主要国については、基準が設定されていないか、あとは定量限界値以下を残留基準値としているか、定量限界値以下の基準は設定されているというもので、これらについては暫定基準はもう設定しませんということで、その場合ですけれども、そうすると、今後は、先ほどの56品目についてですけれども、合成抗菌剤または抗生物質である20品目については、下から3行目ぐらいのところですが、これらについては不含有ということになりますし、それから、その他の36品目については、今後は一律基準の0.01ppmが残留基準値として適用されるということでございます。

それで、動物薬のほうでは、使用規制省令の基準というか、項目というのは削除されるというものでございます。

簡単には以上でございます。

この後ろのところは、その56品目、基準値については一応こういう調査結果でした。それから、厚生労働省のほうの残留基準値については、今般、全部一律基準、もしくは不含有になりますよということで、基準値案としては空欄になっています。

ご説明としては以上になります。

何かご意見等がありましたら、よろしくお願いいたします。

○下田部会長 どうも、ありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明につきまして、ご意見、あるいはご質問があればお願いいたします。

いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 ちょっとすみません、素人なのでちょっと混乱してわからない。教えてください。

1つは、こういう国内外で使われてない、今はこの56、厚生労働省のほうで調査していると思うんですけれども、56については主要国で使われていないということですか。WT
○か何かで通報をされたという、1つはそういうことでしょうか。

○事務局 先ほどの経緯の紙に戻ってご説明したほうが早いかなと思いますけれども、厚生労働省のほうで独自に各国に調査をかけまして、52カ国から返事があったということだと思えるのですが、諸外国の状況については別紙1のほうを参照ということで、別紙1はこちらになりますけれども、52カ国について、これらについて返事があったということで、調べているということでございます。

○鬼武委員 わかりました。それと、もう1点。

もう一つは、いわゆる、使われていないからそのリストから削除されて、一律基準が不検出リストという形に戻るとのことなんですけれども、ポジティブリストの制度の趣旨からすると、基準値がきちんとした形で暫定であれ、決められていたほうがリスク管理の上からすると、正しいんじゃないでしょうか。

それはどういうふうに整理したらいいんですか。私はそういうふうに理解をしていたんですけども、ポジティブリストの精神としては。

○事務局 ポジティブリストについてはおっしゃるとおり、制度を円滑に施行するために、まずは、その758品目とか、国際基準とか、そのデータの提供等に基づいて、各国の基準値などを参考にして、基本的には暫定的なその残留基準を定めている。

これについては、基準値を参照したその海外主要国から提出される科学的データに基づいて、順次見直しを行っているんですけども、結局、今般、制度開始から11年近く、その後経過していて、改めて残留基準を見直したところ、これらの56品目については動物用医薬品の承認もないですし、それから、国際基準が設定されていないということがわかったので、これらについてはその設定の要望の有無。まず、基準値もやっぱりたくさんの品目があるので、優先順位をつけて基準を設定しなきゃいけないという事情はありますので、この56品目については何か特段、その設定が必要ですかというような要望も聞いたりですとか、あとは、その基準値設定にはデータが必要ですので、そのデータは提供できますかということをもとめたんですけども、基本的にはその基準値設定の要望がなかったですとか、あとは、過去5年の輸入時の検査においても、これら当該56品目の検出事例は認められていなかったもので、食品として流通する可能性は各国でも承認されていませんし、非常に低いので、基本的にはちょっと、今後、その残留基準を設定する要望もないですし、設定できるデータもないということなので、過去のその暫定基準も削除して、一律基準にしたというような経緯ということで聞いております。

○鬼武委員 わかりました。使われていないということと、安全性評価、ADIなり何

なり設定がないということで、もう削除。わかりました。

○事務局 基本的にはこの56品目、諸外国・国際機関において、ADIが設定できない物質等としても定められていないので、基準値を削除しても支障がないという判断ということでございます。

○鬼武委員 わかりました。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 続きまして、報告事項（１）の動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について、動物用生物学的製剤調査会関係について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 事前にお送りしていましたタブレットの資料に誤りがありましたので、改めて配布させていただきました。当日配布資料No. 5とNo. 6をお手元にご用意ください。

まず、資料番号のNo. 5から説明させていただきます。

動物用体外診断用医薬品製造販売承認審議経過票でございます。

販売名は、IDEXX APPエリーザキット。申請者名は、アイデックスラボラトリーズ株式会社でございます。

本診断薬の成分及び分量は、１枚めくっていただいて、裏のページです。別紙１に記載がございます。本診断薬は酵素抗体法であるELISAを原理とし、ELISAプレートの主剤につきましては、組換え大腸菌発現アクチノバチラス・プルロニューモニエ、以下、APPと省略させていただきます、のApxIV抗原でございます。

また、その隣、別紙２が使用方法となります。

使用検体は、豚の血清となります。血清を検体希釈液で10倍に希釈し、プレートに添加し、反応後、抗原に結合した抗体に対する標識抗体を含むコンジュゲートを反応させて、基質液を加え、発色の程度を吸光度で測定するものとなります。判定は、指示陰性血清の吸光度を差し引いた指示陽性血清の検体の吸光度の比を用いて行います。

審査概要票に戻っていただきまして、本診断薬の使用目的が６番でございます。

使用目的は、豚血清中のアクチノバチラス・プルロニューモニエApxIV毒素に対する抗

体の検出となっております。

このApxIVについて、使用上の注意に記載がございますので、そちらで説明いたします。

5ページをご覧ください。別紙の3、使用上の注意になります。

一般的注意の4)をご覧ください。こちらに説明がございます。

ApxIV毒素とは、アクチノバチラス・プルロニューモニエの全血清型に共通して産生される毒素ですが、*in vitro*では産生されません。そのため、ApxIVは不活化ワクチン中には含まれず、ワクチンにより産生された抗体とは反応しません。

このように、本診断薬はAPPの感染抗体のみを検出するものとなりますが、5)では感染初期において、本キットで陰性となることについても記載してございます。

1ページ目の審査概要票に戻っていただきまして、7番となりますが、これまでアクチノバチラス・プルロニューモニエの血清型2型に対する抗体を凝集反応により測定する製剤はございましたが、このように、アクチノバチラスのApxIV毒素を抗原とし、その抗体をELISAで測定するものは国内で初めてとなります。

そのため、平成29年8月2日に測定項目または原理が新しいものとしてご審議いただき、承認を可とし、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとの結果をいただいております。

なお、使用成績評価の指定についてもお審議いただいております。不要とされております。

以上、ご報告になります。

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまのご報告につきまして、ご質問、あるいはご意見があればお願いいたします。

いかがでしょうか。

特にないようですので、ご了承いただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、2つ目のほうを説明させていただきます。

No. 6の資料をお手元にご用意ください。

こちらは販売名、IDEXXインフルエンザAエリーザキット。申請者は、同じくアイデックスラボラトリーズ株式会社となっております。

1枚めくっていただきまして、別紙1、成分及び分量をご覧ください。

本診断薬につきましても、酵素抗体法のELISAを原理としておりまして、ELISAプレートの主剤としては、不活化A型インフルエンザウイルス抗原がついてございます。

また、その隣、別紙2、使用方法につきましても、まず、使用検体は鶏の血清となります。使用法は、先ほどと同様で、検体の10倍希釈液を添加しますが、先ほどはコンジュゲートに含まれるものが抗体に対するものでしたが、今回、コンジュゲートには、抗鶏抗体に対する抗体ではなく、抗インフルエンザウイルス抗体が含まれております。ですので、検体中にインフルエンザに対する抗体が含まれているものほど、コンジュゲートの抗体が結合できず発色しないという、競合ELISA法を測定原理としております。

判定につきましても、指示陰性血清の吸光度と検体の吸光度の比を用いて判定を行うものとなります。

審査概要票のほうに戻っていただきまして、使用目的、6番に記載がございます。

鶏血清中の抗A型インフルエンザウイルス抗体の検出となっております。

こちらの使用の目的になりますが、使用上の注意のほうの5ページをご覧ください。

一般的注意の3)にこの位置づけがございます。本キットは鳥インフルエンザの診断のツールではありますが、確定診断ではなく、鶏群のスクリーニング検査に用いられるものとなります。

スクリーニングに用いられる同様な抗体検査キットについては、既にアイデックスが製造販売している製剤がございます。しかし、既承認製剤よりも今回申請された製剤のほうが世界的にスタンダードな製品となっており、国内への安定供給に寄与できること、また、ELISAプレートが1枚ではなくストリップ式となっており、少数検体にも対応できる構造となっていること等の改善がなされた製剤となっております。

また、既承認製剤は、コンジュゲートに鶏抗体に対する抗体を用い、間接酵素免疫測定法を原理しているのに対し、本製剤は先ほど説明させていただきましたが、競合ELISA法を原理としたものとなります。

そのため、表に戻っていただきまして7番となりますが、平成29年8月2日に測定項目または原理が新しいものとしてご審議いただきまして、承認を可とし、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとの結果をいただいております。

なお、こちらにつきましても、使用成績評価の指定についてもご審議いただき、不要とされております。

以上、ご報告となります。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまのご報告につきまして、ご質問等ありましたら、お願いいたします。

特にないようでしたら、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、先生方はよろしいでしょうか。

それでは、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 続きまして、報告事項（１）の動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について、動物用一般医薬品調査会関係について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、当日配布資料No. 10をもとにご説明、ご報告させていただきます。

本品目の販売名は、IDEXX Milk Pregnancyエリーザキット。申請者は、アイデックスラボラトリーズ株式会社でございます。

1枚めくって、審議経過票をご覧ください。

本品目は、牛の乳汁中の妊娠関連糖たん白PAGSを、サンドイッチ酵素抗体法で測定する妊娠診断キットです。

成分、分量は1枚めくった、別紙1のところにございます。

判定方法は、陰性コントロールの平均吸光度をN、検体の平均吸光度をSとして、その差を求め、判定方法に記載されている判定表により判定します。

判定表は、それから2枚めくっていただきまして、6判定方法のところにございます。受精後28日以降から診断できるとされております。

測定項目または原理が新しい動物用体外診断用医薬品となりますので、平成29年8月9日に開催されました動物用一般医薬品調査会でご審議をいただき、その結果、添付文書中にS－N値の推移を示す箱ひげ図のデータを示し、妊娠牛のPAGSの変動についての説明を記載することを条件に、承認を可とすご判断をいただきました。

対応については、別紙4のところにございます。

別紙4のその次のページから添付文書案がついておりますが、その最後のところに参考技術情報があり、そこに承認条件でありました、妊娠牛におけるS－N値の推移を示した箱ひげ図が記載されております。

承認条件への申請者の対応に時間がかかりましたことから、資料を事前配布できず、

当日配布となったことをおわび申し上げます。

また、本品目につきましては、使用成績評価の指定は不要とご判断いただきましたことも、あわせてご報告させていただきます。

説明は以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまのご報告につきまして、ご質問等がありましたら、お願いいたします。

いかがでしょうか。

坂本先生、どうぞ。

○坂本委員 1つ教えていただきたいんですけども、ELISAですので非特異反応とかが出てくるのかなと思うんですけども、そういうものは心配なくて大丈夫ですか。

○下田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 回答させていただきます。

申請者のほうから提出していただいた資料の中に、海外で行った試験の資料がありまして、その中に、受精後45日未満において、判定保留を除いた感度は99.1%で、特異度が93.8%ということから、かなり感度が高く、あと、特異度も高いので、問題ないというふうに判断いたしました。

○下田部会長 坂本先生、よろしいでしょうか。

○坂本委員 はい。ありがとうございます。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

ほかにないようですので、ご了承いただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご了承いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、引き続き、説明させていただきます。

事前配布資料No. 7をもとにご説明、ご報告させていただきます。

本品目の販売名は、スナップ・proBNP（猫）。申請者は、アイデックスラボラトリーズ株式会社でございます。

猫では、心筋等への負荷の上昇とともに、心臓バイオマーカーであるNTproBNPの血中濃度が上昇します。本品目は鑑別診断の補助として、迅速に猫血清または血漿中のNTproBNPのレベルを推定する簡易キットです。

10分で検査が完了し、サンプルスポットとコントロールスポットの発色度合いを比較することで判定を行います。

測定項目または原理が新しい動物用体外診断用医薬品となりますので、平成29年8月9日に開催されました動物用一般医薬品調査会でご審議をいただき、承認を可とすることをご判断をいただきました。

また、本品目につきましては、使用成績評価の指定は不要とご判断いただきましたことも、あわせてご報告させていただきます。

説明は以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまのご報告につきまして、ご質問等があればお願いいたします。

いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご了承いただいたということにさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご了承いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 続きまして、報告事項（2）の動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、書棚に戻っていただきまして、資料No. 11をお願いいたします。

動物用医薬品の諮問、承認状況が画面に出ていますでしょうか。こちらについてご報告させていただきます。

まず、諮問状況です。2つございます。本日ご審議いただいた2つとなります。

品目名、スワイバックERAワンショット、新剤形動物用医薬品。共立製薬株式会社が申請したものです。

もう一つが、クレデリオ錠S、M、L、同LL及びXL。こちらは申請者名、エランコジャパン株式会社。新有効成分含有動物用医薬品ということで、いずれも、平成29年8月25日に諮問をしております。

続きまして、承認状況について説明いたします。

前回の部会から今回の今日までにおいて、審議された製剤で承認された製剤の一覧となります。

生物関係として、2つございます。

オイルバックスS3及びオイルバックス10。申請者名は、いずれも一般財団法人化学及血清療法研究所です。新有効成分含有動物用医薬品としてご審議いただいております。

新有効成分としましては、サルモネラ・エンテリティディスE-926株由来菌体抽出抗原、また、サルモネラ・ティフィムリウムT-023株由来菌体抽出抗原、サルモネラ・インファンティスI-178株由来菌体抽出抗原となつてございまして、効能効果としては、鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウム及びサルモネラ・インファンティスの定着軽減となつてございます。

また、オイルバックス10につきましては、これらの成分のほかに、ニューカッスル病ウイルス、また、鶏伝染性気管支炎ウイルスが2価、また、産卵低下症候群ウイルス、組換え大腸菌アビバクテリウム・パラガリナルムAC融合抗原が含まれてございます。

これらにつきましては、平成29年7月12日に承認しております。

続きまして、抗菌製剤が3つございます。

1つ目、イズオティック。申請者名、株式会社ビルバックジャパンです。こちらは、新動物用配合剤としてご審議いただいております。

有効成分はヒドロコルチゾンアセポナ酸エステル、ミコナゾール硝酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩。

効能効果としては、本剤に感受性のブドウ球菌属、緑膿菌、シュードモナス・フルオリッセンス、ストレプトコッカス・カニス、プロテウス・ミラビリス、大腸菌及びマラセチア・パチデルマチス。

適応症は、犬の感染性の外耳炎となっております。

こちらにつきましては、平成29年7月12日に承認されてございます。

その次に、2つ製剤がございます。

1つ目、コバクタン。2つ目、セファガード。いずれも共立製薬株式会社となっております。これらは新効能動物用医薬品としてご審議いただきました。

新効能として、下線部のところ、豚の効能が追加されてございます。豚において、1日1回硫酸セフキノムとして1～2mg（力価）を筋肉内に注射するというものです。

適応症としては、豚の豚胸膜肺炎が追加されてございます。

こちらにつきましては、平成29年8月8日に承認となつてございます。

以上、ご報告をいたします。

○下田部会長　ありがとうございました。

ただいまの報告につきまして、ご意見あればお願いいたします。あるいは、ご質問があればお願いいたします。

委員の先生方、これでよろしいでしょうか。

それでは、ご了承いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 続きまして、文書報告（１）の動物用医薬品の製造販売承認等の可否について、①ムシオチール及び②水産用フロルフェニコール２％液「KS」ですが、こちらは文書配布のみとなっておりますが、ムシオチールについては本日ご欠席の石塚委員からコメントが提出されているとのことですので、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 ムシオチールにつきましては、文書報告ではございますが、事前に石塚委員から事前質問をいただいております。

当日配布資料のNo. 8－１になります。

質問の内容は、使用上の注意に使用済みの容器の廃棄や、薬液が漏れた場合の注意事項はありますが、薬剤そのものの廃棄の際の留意点の記載が必要ではないかというものでございます。

この件につきましては、申請者は、本剤の有効期間は２年以上を予定しており、通常の使用においては、有効期間内に使い切ることを想定しているため、注意の記載は不要とは考えております。しかし、残余薬剤が生じることも想定されるため、使用上の注意に有効期間を超えた等、残余した薬剤は、地方公共団体の条例等に従い適切に処分するか、または都道府県知事の許可を受けた専門の廃棄処理業者・運搬業者に依頼する等適切に処理することとの記載を追記する旨、回答しております。

この内容で、石塚委員の了承を得ております。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

以上、予定していた議事が終了いたしました。委員の先生から何かございますでしょうか。

ないようでしたら、以上で本日の議事を終了いたしますが、次回の部会開催日について事務局から報告があります。

事務局、お願いいたします。

○事務局 次回の開催日につきましては、委員の皆様からご連絡いただいた結果をまとめ

ましたところ、部会長の出席が可能であり、多くの委員が出席可能な日であります平成29年12月1日金曜日の午後の開催とさせていただきたいと考えております。

○下田部会長 それでは、次回開催予定は平成29年12月1日の金曜日の午後とします。

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○事務局 特にございません。

○下田部会長 本日はご審議いただき、どうも、ありがとうございました。

これで閉会いたします。

午後3時45分閉会