

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12月1日（金）

14:00～17:00

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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

①ベトラタン

千寿製薬株式会社

（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

＜動物用生物学的調剤調査会関係＞

- ・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

- ・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）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＞

- ・リン酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤及びメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤

- ・プレドニゾロンを有効成分とする注射剤
- ・ジョサマイシンを有効成分とする飼料添加剤

【報告事項】

(1) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【その他】

(1) 動物用生物学的製剤の品質管理制度の見直しについて

(2) 豚用ガミスロマイシン製剤の薬剤耐性菌に関するリスク管理措置（案）について

5 閉会

○下田部会長 それでは、定刻よりちょっと早いですけれども、委員の先生方おそろいですので、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、本日の委員の出席状況を確認いたします。

本日は岩田委員、坂本委員、関崎委員から、ご都合によりご欠席との連絡をいただいております。また、鬼武委員については、30分程おくれるとの連絡をいただきました。尾崎委員は、ご都合により午後4時頃退室とのことですので、よろしくお願ひいたします。

出席委員数ですけれども、現時点で15名であり、成立要件の過半数を超えておりますので、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、年末のお忙しい中、また、今回もご出席いただきまして、どうも、ありがとうございます。

今日は、冒頭お話をさせていただこうと思っておりますのは、私ども、動物用医薬品の承認審査の資料の調和に関する国際協力という枠組み、VICHと呼んでおりますが、2週間ほど前、11月13日から16日まで、東京秋葉原で第35回の運営委員会が開催されましたので、その概要について、ご報告をさせていただこうと思っております。

まず、VICHという組織についてですけれども、この組織は1996年に発足した組織でございまして、各国の承認審査のいろいろな書類が、それぞれ、国によって異なっているというようなことで、製薬企業にとっては、その開発費用が増大してしまうとか、新薬の導入がおくれてしまうとかというようなことが起こっておりましたので、日本、米国、それからEU、この規制当局と動物薬業界の代表者が集まりまして、この資料のハーモナイゼーションをしていくということで、これまで54のガイドラインを作成してきてございます。

今回、第35回目の運営委員会ということで、各作業部会からそれぞれのガイドラインの検討状況について報告をしてもらって、それをもとに、運営委員会の中で議論をするというようなものが主でございます。

今回、運営委員会での成果としましては、一つは再生医療等の分野でバイオ医薬品がこれからどんどん、承認審査が出てくるだろうと見込まれておりますが、そのバイオ医薬品の定義そのものが各国で異なっています。このため、日本から、バイオ医薬品の定義に関するガイダンスの提案をし、一部、修正の意見が出ましたけれども、採択されたということが、一つの成果でございます。

それから、我が国の関心の高い魚介類に関して、残留試験のガイドラインの検討が進んでおりますけれども、日本の意見を相当程度盛り込みながら、これも順調に検討が進んでいるというようなことで、間もなく採択に向けての議論が進んでいるということでございます。

また、ワクチンに関しては、ウイルス迷入否定試験の試験法のガイドラインが、各国でかなりもめておりまして、今回も相当な議論をしましたけれども、やはり、平行線でした。そこで日本から、各国が意見をとり入れた折衷案を出すような形で、議論をまとめるべく提案をいたしました。今後、私どもから提案をした案をもとに、引き続き議論をしていくというようなことになりました。このように、我が国も主動的な役割を果たしながら、一定の成果が得られたものと思ってございます。

それから、もう一つ、日米欧を中心とした、VICHという組織で、議論を進めておりますが、一方で、アジアですか、南米、それからアフリカなどの新興国への、VICHの国際調和の活動を普及していくということが、これも一つ大事な仕事ですので、この運営委員会の開催期間中にアウトリーチフォーラムという名前の会議を開催して、10カ国的新興国に参加をしてもらいました。

今回は、例えば、新興国での規制の枠組みのつくり方とか、規制当局のトレーニングをどうするとか、また、個別の話題としましては、薬剤耐性についての議論などをしながら、新興国での理解を深めてもらうというようなことをやってございます。

私どもとしましては、VICHの取り組みというのは、動物用医薬品の円滑な承認ですか、円滑な供給に非常に大きな役割を果たしておりますし、私どもがやっている承認の仕組みを国際標準化できる絶好の機会でございますので、引き続き、積極的に対応してまいりたいと思ってございます。委員の皆様方にも、このような取り組みをご理解をいただきますとともに、引き続き、審査の中でご注文があれば、お申しつけをいただければと思ってございます。

本日の部会でございますけれども、本日は製造販売承認の可否が1品目、それから、動物用生物学的製剤基準の一部改正、それから使用規制省令の改正について、ご議論をいたすこととしてございます。

積極的なご審議を、よろしくお願いをいたします。

以上でございます。

○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. 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、参考資料1－3として、薬事分科会規程第11条への適合状況の確認について、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。

大丈夫でしょうか。

また、閲覧端末、こちらタブレットの中でございますが、事前に配布いたしました資料No. 1～7、当日配信資料として、資料No. 8～12がございます。事前送付資料のうち、No. 3につきましては、当日配信資料No. 9に差しかえとなっております。ご注意いただきたいと思います。

審議中は、出席者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ふぐあい等がありましたら、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の中に、書類として、お願いがございます。

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キロメートル未満の場合、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、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。ご不明な点がございましたら、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した。

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いたします。

○事務局 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、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、当該委員には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、意見を述べることができること、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や、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、説明させていただきます。

まず、表紙をめくっていただいて、1ページ目でございます。

申請品目、ベトラタン。こちら、申請者は千寿製薬株式会社でございます。

こちらの競合品目・競合企業につきましては、該当なしとさせていただいております。

競合品目を選定した理由としましては、本剤と同じ効能・効果（犬の緑内障、高眼圧症）を有する動物薬がほかにないため、そのため、該当なしとしました。

2ページ目です。

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でございます。

通則につきまして、影響を受ける企業は、株式会社微生物化学研究所、一般財団法人化学生及血清療法研究所、ゾエティス・ジャパン株式会社となっております。

次にマレック病（マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチンの基準について、影響を受ける企業につきましては、ゾエティス・ジャパン株式会社、ワクチノーバ株式会社となっております。

鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス）混合生ワクチン、この基準について、影響を受ける企業は、株式会社科学飼料研究所でございます。

次に、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン、こちらの影響を受ける企業は、ベーリングガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社でございます。

次、3ページ目、お願いします。

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影響を受ける企業リストでございます。

成分名、デキサメタゾン。

影響を受ける企業としましては、日本全薬工業株式会社、共立製薬株式会社、フジタ製薬株式会社でございます。

選定した理由は、審議対象成分を有効成分とし、食用動物に効能を持つ製剤の承認を有する製造販売業者のうち、平成28年度の国内での販売高上位3位を選択いたしました。

次、4ページ目でございます。

こちらも、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影響

を受ける企業リストでございます。

成分名は、プレドニゾロン。

影響を受ける企業は、共立製薬株式会社、田村製薬株式会社、日本全薬工業株式会社でございます。

選定した理由は、審議対象成分を有効成分とし、食用動物に効能を持つ製剤の承認を有する製造販売業者のうち、平成28年度の国内での販売高上位3位を選択いたしました。

最後のページです。

こちらも、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影響を受ける企業リストでございます。

成分名は、ジョサマイシンです。

影響を受ける企業は、なしとなっております。

理由としましては、ジョサマイシンを有効成分とする動物用医薬品の承認が全て整理され、影響を受ける企業がないため、このようにしてございます。

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した。

ただいまの事務局からの説明について、何かご質問、ご意見があればお願いいいたします。

いかがでしょうか。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、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 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。

委員の皆様からは、本年度を含む過去3年間の年度ごとの受取額について、お申し出いただいております。ご協力いただき、ありがとうございました。

事務局で取りまとめたところ、審議、議決ともにご参加いただけない委員はいらっしゃいませんでした。

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ゃいませんでした。

さらに、利益相反に関連して、ご報告させていただきたい事項があります。

参考資料のNo.1－3、薬事分科会規程第11条への適合状況の確認についてをご覧ください

い。

前回の本部会でもご連絡させていただいておりましたが、薬事分科会規程に基づく委員等への対応として、規程に抵触していたため辞任いただいた委員の事案と今後の対応について、9月28日に開催された薬事分科会において報告し、ご確認をいただきました。

今後の再発防止策として、薬事分科会の委員等就任時及び会議開催時に、薬事分科会規程の適合状況を書面にご署名いただく形でご申告いただくこと、その際は、ご覧いただいている申告様式で申告いただくことについて、あわせてご了解をいただいております。本件については、先日、委員の皆様にあらかじめメールにてご連絡を差し上げた上で、本部会におきましては、本日の開催分よりこの運用を開始させていただいているところです。

今回、全ての委員の皆様より、薬事分科会規程第11条に適合している旨をご申告いただいているので、ご報告させていただきます。

また、委員の皆様には今後も会議の開催の都度、署名をご提出いただくこととなり、ご負担をおかけすることとなります。ご理解を賜りますよう、何とぞよろしくお願い申し上げます。

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した。

先生方、今のご報告でよろしいでしょうか。

それでは、議事に入ります。

まずは、動物用一般医薬品調査会関係の①ベトラタン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要否について、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 ベトラタンは、千寿製薬株式会社から申請されました、ラタノプロストを有効成分とする製品で、犬の緑内障、高眼圧症を効能、または効果とする点眼剤であります。本申請製剤は、10月31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、原体は劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当であると判断をいたしました。詳細につきましては、事務局からご説明があります。

以上です。

○事務局 それでは、タブレットのほうで、茶色の書棚のほうに入っていただきまして、

資料の1のほうをタップして、開いていただけますでしょうか。開いていただきましたら、右上の自由と書かれたところをタップして、聴講者というモードに切りかえていただければと思います。枠は青色に変わりまして、聴講者というモードに入ったかと思います。こちらのほうに入りましたら、事務局のほうでページのほうをめくりますと、それに同期をしてページが変わるようになっております。

それでは、1ページの審議経過表をご覧ください。

本製剤は、千寿製薬株式会社から申請されましたベトラタンでございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、ラタノプロストでございます。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、犬の緑内障、高眼圧症となります。

用法及び用量は、1回1滴、1日2回点眼でございます。

次に、概要を説明させていただきます。

ラタノプロストは、プロスタグランジンF₂α誘導体であり、ぶどう膜強膜流出経路からの房水流出量の増加により眼圧下降作用を示すと考えられており、人では緑内障、高眼圧症に対して汎用されております。犬の緑内障、高眼圧症の効能を有する点眼剤は現在なく、人用のものを適用外使用しているのが現状です。

そこで、千寿製薬が人用として製造販売しているラタノプロスト点眼液0.005%「センジュ」と同一処方のものを、動物用に開発したものが申請製剤でございます。なお、本製剤は、海外において、動物用医薬品としての販売実績はございません。

申請製剤は、既に人用で製造販売されている自社製剤と同一処方、同一容器のものですが、充填量だけが人用製剤は2.5mL、申請製剤は5mLと異なるだけの製剤であることから、安定性試験は人用製剤を用いたものが提出されております。

製剤の安定性試験では、○○○○の長期保存試験、○○○の○○試験、○○○試験、○○○○試験を実施し、安定であることを確認しております。容量の違いによる安定性への影響を確認するため、○○○○を用いた○○試験も実施しております。また、人用の製剤ではありますが、実際の使用を想定して、○○○、○○○○○条件下で、○○○○の○○○○を○○○まで繰り返した安定性試験も実施しております。

毒性については、公知の扱いとなっております。

安全性試験についてです。

臨床用量である、1回1滴、1日2回点眼投与を常用量群、高用量群としては、1回3

滴、1日4回点眼投与として、いずれも29日、反復点眼投与で安全性試験を実施しました。

その結果、常用量群では、縮瞳、結膜充血が認められ、高用量群では、それに加えて、対光反射の異常が認められましたが、休薬後1～2日で回復しております。全身性の異常は認められませんでした。

以上のことから、用法・用量を遵守して使用することにより、安全性に問題がないものと判断しました。

薬理試験の結果を示します。

正常眼圧のビーグル犬〇頭を用いて、片方の眼を1日1回投与群、もう片方の目を1日2回投与群とし、経時的に24時間後まで眼圧を測定しました。

図のへー1をご覧ください。

いずれの群も、投与4時間後から、1回目投与前に比べて眼圧下降が認められておりましたが、1回投与群では投与20時間後から眼圧値が回復する傾向が認められるのに対し、2回投与群では投与24時間後まで低値を維持し、1日2回点眼の有用性が示されています。

臨床試験の概要を示します。

緑内障または高眼圧症と診断され、眼圧が〇〇mmHg以上である犬を対象とし、申請製剤を1回1滴、1日2回、28日間投与して行いました。犬の緑内障、高眼圧症の効能を有する点眼剤がないことから、対照群は設定せず、有効性は投与開始前と投与終了時の眼圧の変化量を比較して評価しております。

表のチー23をご覧ください。

投与開始日の眼圧は平均51.6mmHgですが、最終投与後の眼圧は平均32.8mmHgとなっており、投与後3日、7日、14日、28日のいずれの観察日においても眼圧下降を示し、投与開始日との間に統計学的に有意差が認められました。

眼科的所見として、表のチー28に示しますように、縮瞳が65.0～71.2%の高頻度で認められております。縮瞳は薬理作用でもあるので、このうち有害事象として報告されているのは2症例だけでした。

有害事象の発現頻度をまとめたものが、表のチー32となります。

羞明やぶどう膜炎、眼刺激、結膜充血、縮瞳などが認められております。いずれも使用上の注意の中で、副作用として注意喚起しております。

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、動物用では人用と異なり、1日2回投与とし

た根拠、及びその必要性、犬種による効果の差異についてを中心に、有効性及び安全性も含めて全体にわたって説明することということで、継続審議となりました。

申請者からの回答をもとに、平成29年10月31日の同調査会におきましてご審議いただきました。追加でのご指摘はなく、調査会における承認の可否に関する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。

本製剤は、既に人用の製剤として成分・分量が同じものがあり、そちらについては既に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第204条の別表第3の中で、原薬については劇薬に指定されており、製剤についても1mL中50μg以下、すなわち、申請製剤の分量以下については、毒劇薬に指定しないこととされております。したがって、本製剤についても同様に、ラタノプロスト原薬は劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきました。

事務局からの説明は、以上でございます。

ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問等がありましたらお願ひいたします。いかがでしょうか。

乾先生、どうぞ。

○乾委員 人の場合だと、虹彩色素沈着というのが認められるので、十分、投与のときには注意して、説明をすることになっているんですけども、その辺については、そういうことがちょっとお話しや、資料見たつもりだったんですけども、ちょっとよくわからなかつたので、その辺はいかがでしょうか。

○事務局 動物薬のほうでは、そういう副作用は認められておりません。

○乾委員 犬にはそういう副作用はなかったということでよろしいですか。

○事務局 そうです。

○乾委員 わかりました。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

山田先生。

○山田委員 素人でよくわからないんですけども、これ、安全性も有効性も28日間という期限を切ってやっておられると思うんですけども、実際、人の緑内障を治療できるわけではなくて、進行をおくらせるために、多分発症したらずっと使い続けるのではないか、うちの母もそうしているんですけども、そうすると28日というところで、特に安全性について、今ご指摘があったようなことに、28日以上、例えば見たときに出でこないのかとか、そういうことの安全性について、特にどうやって担保しているのかということをお聞かせ願いますでしょうか。

○下田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 市販後調査のほうで担保するということにしております。指摘でやりとりがあったかと思います。

○山田委員 要するに、治験とかその辺では、生涯にわたって投与するというようなことは不可能なので、市販後に委ねる。そして、28日というのは全く根拠のない切り方だということになりますね。

○下田部会長 その点については、いかがでしょうか。

○事務局 申請者のほうで、試験期間として安全性を見てきた期間が28日間ということで、それ以降のことに関しては確認できていないということで、使用上の注意のほうにも28日以降の安全性については確認できていないというのは記載しております、ただ、先生のおっしゃるとおり、使い方としましては生涯使い続けるものですので、今後、市販後調査のほうで情報を集めていって、情報提供していくという形で対応いたしました。

○下田部会長 山田先生、いかがでしょうか。

○山田委員 確かに、その承認の難しさというはあると思うんですけども、そういう製剤の承認の仕方というのは、いいものなんですか。証明されていないと、28日、だから、例えば使用上の注意で28日しか使ってはダメよと書くのならわかる気がするんですけども、現実の使い方がそうでないにもかかわらず、28日以降はわからないので、承認するけれども市販後というのは、だから、論理的に許されるのであれば、それはそれでいいと思うんですが。

○事務局 使用上の注意が、資料の444ページにあるかと思います。

こちらのほうで、28日以降の使用に関しては、獣医師の先生に診断をしていただきまして、注意をして使っていただくということで、445ページの②のところに、重要な基本的注意といたしまして、定期的に測定または診察を行って、獣医師の先生のほうで適切な

処置を行うことということで啓発しております。

○下田部会長 いかがですか。

○山田委員 いいですか。しつこいですけれども、それはわかるんですけれども、ただ、28日までしか、いろいろ科学的に担保できていないものの承認審査において、28日を過ぎて使われる可能性があるものを承認して構わないのかと。

だから、例えば、用量・用法のところで28日ですよと、使用期間は、それを超えては使ってはいけないと書いてあるのならいいような気がするんですけれども、そういうことがない、使用条件が無期限に使われる可能性があることがわかつていながら、28日しか担保されていないものを、我々が承認しちゃっていいのかどうかということを。

○事務局 お答えいたします。

本剤につきましては、28日で打ち切ることによって、やはりまた眼圧が上がってしまうということもございますので、そこで打ち切るという用法・用量にしてしまうと有用性が少なくなってしまいます。ですので、慎重に獣医師の方々に注意喚起をしておりますので、使用者は獣医師の診察を受けて、慎重に使っていただきたいというような形の承認になると思います。この形でないと有用性がなくて、むしろ承認することができないと私たちは判断したわけなんです。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○山田委員 気味が悪いです。

○下田部会長 小川先生、どうぞ。

○小川委員 質問でもあるんですけども、ここでは人のほうでは認可されている薬剤ということだとすると、人の許認可の段階で、動物種が多分違うと思うんですけども、げつ歯類であるとか、何かほかのものでもう少し長く投与をしてあって、代謝とかそういったものが、今回使うであろう動物との間で、蓄積するとか、そういうのがあまり変わらないとか、何かそういった担保するようなデータがあれば、ないのかなと思うところと、そこから担保できれば、山田先生のご懸念も少しは緩和されるのかなというところではあるんですけども、そういう書き方は必要とされないんですか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 ちょっと、記憶が私も定かではないんですけども、この製品、人用の製品を持ってきたもので、かなりの部分、人用の審査資料を、インタビューフォームという形だったり文献だったりしますけれども、使っております。その中で、人用にするにも、やは

り動物で実際に実施した安全性試験、臨床試験のほうが資料としては充実しているということです。ですので、種差とかという話もあるかもしれませんけれども、今回は動物用として、人の医薬品の知見も入れつつ、判断、審査したということでご理解いただけますでしょうか。多分、この中に、起源または開発の経緯のところに、人用のインタビューフォームなり、毒性試験のところでは、多分、人で使ったデータなどが入っていると思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○山田委員 ちょっとといいですか。多分、緑内障を発症する動物は恐らく高齢だとも思うので、例えば、臨床試験を課したとしても、数年間やれば、相当データは出てくるのではないかなどは思うんですね。だからそれを、28日でいいんだという科学的な根拠をやっぱり求めてもいいのではないかという気は、私はするんですけれども。

要は、科学的にこの安全性が担保されていないまま承認してしまうということですね。今、小川先生から援助が出たんですけれども、例えば、人のほうでのデータの中に、それに近い、犬か何かでやつて長期間見たとか、そういうものがあるとか。あるいはもう一点は、実際に犬で臨床応用しているわけですね、既に。承認薬ではないけれども。そういうときの実績で、推量できるようなものとかを集めていただければ、まだ納得がいくかなとは思うんですけども。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 今のご指摘、とても真っ当なご指摘でございまして、私たちこれから、例えばこの部会でご審議いただいたその内容をどういう形で申請者のほうに伝えるかという話と、それから、今回、もしこの部会でご承認いただけないとすると、もう一回調査会のほうに差し戻しということもありますけれども、そこまでするものなのか。それとも、申請者に、例えば、市販後調査のときにきちんと確認して、報告を出しなさいと言うとか、あとは、申請者のほうで調査した内容を使用者の方に適宜提供するとか、そういうような形もあるかなと思いますし、あとは、また、市販後の臨床試験について、もう少し長期の、これはちょっと厳しいと思いますけれども、長期のものをやりなさいと言うとか、いろいろな選択肢があるので、その辺はご審議いただけますでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

越久田先生。

○越久田委員 確かに、臨床的にこういうケースあるんですけども、ただ、実際に動物用が事実ないというので、我々は苦労している部分はあります。

あくまでも、こういう形で、例えば28日までは絶対安全だから使っていいですよ、じゃ、29日からどうしますかという、そういう段階に来ると、臨床の獣医師としては、逆にはそこで切ることはまずできないと思います。ということは、安全性を確かめながら持続していくという形しかないのではないか。ただ、そのしっかりしたデータがあれば、より安心して使えるということはあると思います。

その辺を考えれば、早く出てきてくれると、それはそれでいいのかなと思いますけれども、ただ、今おっしゃるように、長期にわたって使うものですから、それ以降のデータがないというのはちょっと心配は心配ですけれども。それを、例えば臨床で使いながらデータを集めるというのも一つの方法ではないかなとは思いますね。

以上です。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○山田委員 結局、要するに、承認するかしないかという、その審査のやり方の話なので、普通の例と全然違うということになっちゃうわけですよね、かなり特例である。要するに、担保されるデータに基づいて、用法・用量が決まっていないことになってしまふわけですよね。だから、そういうものを承認するということ。

だから、やり方として、今、先生がおっしゃったように、やり方というものがあると思うんだけども、それでいいんだということを決めないと、やっぱり手続上の問題だと思うんですよね。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○越久田委員 決して、今言ったように、それ以降、自分たちで集めろという意味ではなくて、このデータを本当に出してもらえるのであれば、出す必要があればぜひそれは進めていただく、そういう意味での承認は難しいなという部分もあるかもしれません。

○下田部会長 いかがでしょうか。

現状ではないわけですよね、代がえになるものが。ということで、人用のものを使う。でも、逆に人用のものを使えば、それに対しての安全性は、少なくとも、これは28日間確認してありますけれども、そういうのを使えば安全性は確認されている。

あともう一つ、人である程度使われていると思いますけれども、人でどういうことが起こっているか。例えば1年、2年、生涯使うというときに、問題となるような副作用がなければ、それは犬でも、やっぱりある程度そういうことが類推できるわけだから。要するに、実験動物ではなくても、逆が人が実験動物的な、そういう判断でいけるのではないか。

ですから、非常にケース・バイ・ケースだとは思いますけれども、やっぱり、こういう最初に出てくる薬というのは、じゃ、1年も2年も実際に臨床試験をやって、安全性を担保しないとだめということになると、またこれも問題かなというふうに思いますので、そういういった総合的な判断で考えることが必要なのかなというふうには思うんですけども、いかがでしょうか。

○越久田委員 一ついいですか。ごめんなさい。これ、人のデータは出ているんですか、29日以降という。どうなんでしょうか。人間のデータとして。

○事務局 今の、人用の医薬品のインタビューフォームというのを見てございますけれども、この製品の開発の段階で52週間の点眼をしていて、その眼圧下降効果は安定しているとか、あとは、人で使用した場合の副作用の発現率などについても、データは出ております。これは公開されているインタビューフォームですので、どなたでも見ることはできます。ということで、人でもかなり使用されていて、その副作用もどのようなものが出るかというのがわかっているものですということになります。

○下田部会長 工藤先生、どうぞ。

○工藤委員 今のお話と関係があるんですけども、この資料の2,495ページに、まさにインタビューフォームのその部分というのがございまして、サル及びウサギを用いて52週間の反復点眼の検討というのがございまして、人のフォームですと、この後人の試験もすることになるんですけども、動物用医薬品の場合には、私、ちょっと知識がないものですから、当該動物そのもので試験をしなければいけないものなのかなどうなのかということを、ちょっと教えていただければ。もし、必要ないのであれば、このデータは使えるのではないかと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか、事務局。

○事務局 動物用医薬品の場合、もちろん、当該動物を使った安全性試験をやっておりまして、臨床試験もやっておりまして、ただ、その期間が1年はなかったとか、短かったということなので、人での情報をベースとして、動物でもさらに対象動物で実験をしました。ただ、期間が短かったということになります。

○下田部会長 原則は要求されているけれども、でも、その試験は28日しかやっていないということですね。ですから、厳密に言えば、28日間しか安全性は担保されていないという解釈をすれば、それはそうだと。

○工藤委員 ただ、一般に人用の医薬品でありましても、人で反復投与毒性試験というの

は普通やりませんので、ですから、人の場合は、動物の反復投与毒性試験をもって、長期の毒性というのは予想するというのが一般的かと思いますけれども、動物ではそうではなく、当該動物で本来やるものなのかなとも、私自身は知らないのですけれども。

○事務局 すみません、当然、動物用では対象動物以外のマウスとかラットとか、そういう毒性試験はやっておりますし、今回は人で承認申請されたときの資料がございましたので、それをを利用して毒性試験として評価したということになります。そのほかに、動物は対象動物を用いた試験もやっているということです。

○下田部会長 よろしいでしょうか。いかがでしょうか。

尾崎先生。

○尾崎委員 同様の例が、多分、降圧薬であると思います。降圧薬はほぼ生涯使う、そういう薬ですけれども、動物用としては、特に犬の僧帽弁閉鎖不全症の薬ということでかなりたくさん出ていると思いますけれども、その様な薬を使って長期の毒性って、多分やっていると思います。ですから、この剤に限ったことではないのではないかというふうに思います。

○下田部会長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

どうぞ。

○山田委員 そうすると、そういうふうに承認された製剤がたくさんあるということは、承認するときに、逆を言えば、科学的に安全性と有効性が担保されていない用法・用量によって、そういうものが回ってしまっている、逆に。それに対して、この部会とか調査会等はどういう見解で、どういうときにはよしとするのかというような、例えば、要はけじめがなければ、もともとやっていることを自己否定してしまうことにならないのか。だから、そのところが一番心配なんですね。これこれこういう事情があつてという、科学的にここで実際の薬理試験だとか臨床試験で担保されてはいないけれども、ほかのこういうことによって、それを補填できるというようなものが示されなければ、まだ違うと思うんですよね。それも求めないで、承認してしまっていいのかということなんです。

○下田部会長 それにするのが一応インタビューフォームですかね、52週間の、安全性という。

○山田委員 それについても言えば、例えば、人用製剤の場合には、ウサギ、サル、それからラット、イヌを用いた動物実験をやるわけですね、しかもそれ、ここにパツと見ただ

けでは26週とか30週やっているわけです。今回、犬の製剤ですから、犬は場合によっては実験動物にもなって、同じようなことをやられることは可能な動物なわけですね。それで28日、4週間というのは一体どこから出てくるんだろう。そういうことに対する疑問が全部解ければ、それでいいのではないかと思うんですけども、今の時点では甚だ疑問だなというのが、私の考えです。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 山田委員のご意見につきまして、僭上ですが一般薬のほう取りまとめております江口でございます。

私のほうから、過去の例につきまして、少しご説明申し上げます。

おっしゃいますように、本来、28日までの投与の成績しか出されておりません。ただ、しかしながら、この製剤、恐らく一生涯にわたって投与されます可能性が高い製剤でございます。そちらのほうの安全性について、もちろん、やるのが正しければ、担保されるべきものであるというふうに考えております。

その担保の方向などでございますけれども、まず28日までというのが、28日という数字につきましては、これについては一律にこの日数までやればいいというものは恐らくないだろうというふうに思います。ただ、一般的にこのラタノプロスト、プロスタグラジン製剤ですけれども、そういうもののそういう症状ですとか、有効成分の持続期間等を考えますと、一般的に28日あれば、一番、投与初期に出てくる急性的な有害事象ですとか、その後増加するホルモンにつきましては、ある程度担保できているだろうというふうに考えられるわけでございます。

しかしながら、その後長期にわたって1ヶ月、2ヶ月というふうに投与した場合に何が出てくるかというのは、もちろんアンノーンなわけでございますけれども、そこにつきまして、実はこの試験だけで、実際に申請者がやった試験だけではありませんで、先ほど、ご覧いただいておりますような人用医薬品等のインタビューフォームであるとか、あと人用の医薬品のほうの実績ですとか、そういうものが非常に大きなウエートを占めているかと思います。

そちらから、類推する、投与実績としてはそこにとどまりますけれども、その他ほかの、動物種が違いますけれども、人も含めまして、いろいろな投与実績があるところから、先ほどの虹彩の試験、色素のように、ある程度、器質的に異なることによるものもあります。可能性として色素が出る可能性はありますけれども、それを含めてもおおむね長期投与に

ついて、恐らく耐え得るだろうというような、そういう予測がある程度ついている場合に、先ほど使用上の注意でご覧いただきましたけれども、28日以降もそういうリスクはないというような書き方で、承認をこれまでしてきたケースというのはございます。

これが万が一、本当に人用でも動物用でも28日以降の投与実績がなくて、しかも毒性試験等、非常に毒性があらわれる兆候が示唆されているということであれば、28日以降は投与しないことというようなことで、書く場合が多いというふうに考えました。

振り返って、承認のときに、どこまで長期投与の成績を求めるかということでございますけれども、人用のほうの医薬品を臨床試験の長期投与試験ということで、参考までの試験とは別にやることがございますけれども、なかなか、それでも本当の意味で長期の投与によって出てくる傾向というのは、臨床試験だけでつかんでしまうのは難しいという性質もございます。まして、動物のほうですと使える症例数も限られておりますので、恐らくそこで、この承認までに1年、2年というような年数を経るということについては、あまりにもやはり得られる情報に対して負担が重過ぎるというのが、今までの考え方というふうに思われます。

そこで、こういったことで周辺の情報を含めまして、28日以降投与されても、恐らく投与には耐え得るというような判断のもと、28日以降はない、まだデータがないということをご理解いただいた上で、適用外とはしないというような形で承認したいというふうに思います。

ただ、実際に長期の投与試験の結果については、やってみなければわからないところというのがもちろんございますので、そのところは市販後で慎重にデータを集めて、もし何かそこで得られた情報があれば、即座に現場にフィードバックする、そういった体制を敷いてお使いいただくのが妥当である、そういうふうな形でやってきてているものと思います。

これまで、やはり一生涯かかって投与されるようなものにつきまして、こういった30日ですとかの試験で承認してきたというのを、そういった努力によって、ある程度使いながらデータを得て、恐らくこうだろうという予測のもとでありますけれども、データを得て、その上で慎重に使っていくという、開発機関のもと証明してきたものでございます。

過去の経緯等についてでございますけれども、ご説明は以上でございます。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○山田委員 でも、今のご説明も恐らくとか、だから、多分全然、要するにエビデンス提

出ではないわけですよね。

最新の潮流からいけば、そういうやり方というのは否定されるべきぐらいのものだと思うので、ただ、現実面、難しいのであれば、そういうときに、これこれこういうものが必要なんだよとか、要はガイドラインみたいなものをきちんとつくって、それに基づいて、非常に難しいものでもニーズがあるものについては世の中に出していくことであれば、そういうものを逆に検討して、それに照らして考えて、実際に使用上の注意なり何なりでやっていくんだということを、やっぱりきちんとおいたほうがいいと思いますね。

○事務局 ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思います。

そのことについては、今後も審査担当として検討するべき課題だと思いますし、また、製剤等によって、どこまで最初に求めるべきかというのも異なってくると思いますので、それはケース・バイ・ケースで審査の中で判断させていただければと思います。

また、最後の、昨今の潮流ということもございますけれども、やはり、この薬を出すのか出なさいとかという、そういうコストベネフィットの問題も、非常に、今、医療経済医学ですか、そういういたものもあるかと思いますので、そういういたものも勘案して、審査の中で総合的に判断していければというふうに思います。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ただいまの件ですけれども、ご納得いただいたということでおろしいですか。

○森川委員 ちょっとどこだかわからなかつたんですけども、28日までしかないので29日以降わからないと書いてあつたんですけども、あれ、使用説明書でしたっけ。

これ、承認されて、現場で使われて、フィードバックがあつて、例えば、1年投与しても全く副作用出でないですよということになると、そこも変えていくということなんでしょうか。

○事務局 多分、恐らくですけれども、再審査のときに変えることになるかなと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。

尾崎先生。

○尾崎委員 いろいろな考え方があると思うんですけども、いずれにしろ、ラットとかウサギとか、実験動物を使った毒性実験というのは、いわば加速試験もやっているようなもので、犬に対する28日以上の毒性を見るというふうな試験を、ある意味やっているわけですね。

提案ですけれども、記載整備という形で、この慢性毒性の項目の中に、人での使用実績を調べていただいて、それを書き込む。そうすると、多分、数年単位のデータが書かれることになると思いますので、そのようにしたらどうかなという提案です。

○下田部会長 ただいまの尾崎先生のご提案、いかがでしょうか。そういう形で対応するということでおろしいでしょうか、そうすると。

ありがとうございます。

ほかには、いかがでしょうか。

○越久田委員 ちょっと細かいところでいいですか。

○下田部会長 はい、越久田先生。

○越久田委員 3ページ目、出していただけですか。これの一番下の行の、本体の用法・用量は1回2回点眼と設定しましたと書いてあるんですが、これは1日2回という意味か、それとも1回及び2回という意味か。文章の一番最後。

○事務局 すみません、誤記です、1日2回です、すみません。

○越久田委員 これ、1日2回という意味ですね。

○事務局 1日2回という意味です。

○越久田委員 それともう一つ、1日1回にするか2回にするかという判断をすごく出しているんですけども、例えば、1日2回ということで、これはデータとして非常にまとめてきているんですが、その1日2回目の2回目がほぼ12時間後が、ほぼ一番いい値が出ているようなデータが全部出ています。

それともう一つは、ほかのデータでも朝夕であるとか、あるいはA.M.、P.M.という書き方をしているところも、それと今回みたいに1日2回という形があるので、投与する方法としては、できれば12時間おきとか、あるいは朝夕とか、そういう表示も必要ではないか。ちょっと細かいところですけれども、ちょっと気になったので。

○下田部会長 いかがでしょうか。今の越久田先生のご意見。そのような形で対応。

○事務局 はい。用法・用量のところに朝夕なり、12時間おきというのはかなり厳しい条件かなと思いますので、朝夕というような、申請者と相談いたしまして、適切な形で設定したいと思います。

○下田部会長 ありがとうございます。

山田先生。

○山田委員 今の議論を聞いていて、人と全く同じではないという用法・用量、1日2回

なんですね。それで人のときの毒性試験等を代用していいんですかね。そこも、ちょっと急に疑問になつたんです。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○越久田委員 データ的には、人の1回と動物の2回とほぼ同じような傾向は出ているようです。それが全てずっと続いているかどうか、あるいは、どこまでいっているか、ちょっと確認して……

○山田委員 それは有効性に関してですよね。だから、1日2回やらないと、人と同じような有効性が出てこない。

○越久田委員 そういうことです。

○山田委員 だから、その条件でやったときの毒性に関しては、1日1回のデータを使おうとしているわけですよね。

○越久田委員 28日まではそれを。

○山田委員 28日まで、しかやつてない。だから、そういう状況下で、このまま突き進んでいいのか、また疑問になつたんですけれども。

○下田部会長 ただ、人の場合は、点眼すれば、したということである程度きっちりできるでしょうけれども、犬の場合はもう嫌がって恐らくやりたくないわって、本当に確実に量的なことを考えると、果たして人よりもたくさん暴露されているかどうかという話になると、また難しい話にはなると思うんですけれども。

○事務局 確かに、トータル量として、同じ濃度のものを人は1日1回で、動物は1日2回なので、トータル量としては2倍かもしれませんけれども、その間代謝されたりしますので、体内動態的には1回下がって、また上がってというところであれば、濃度的にはそれほど、最高濃度的にはそれほどではないと考えられるのと、それから、もう一つは安全性試験ということで、過量にやった試験もございますので、犬の場合はそういうことも踏まえて、恐らく大丈夫ではないかと考えております。

○下田部会長 いかがでしょうか。よろしいですか。

ほかに、いかがでしょうか。

今までの議論をまとめますと、人での使用実績、そういったことを資料の中に加えていただいて、それによって安全性を担保していくということになろうかと思いますけれども、そのような方向性で、先生方、よろしいでしょうか。それをもとに、お認めいただくということにさせていただきたいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

それでは、先ほどの点を修正するということで、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います。

○事務局 ありがとうございました。

○事務局 人での毒性の結果を入れるというのは、使用上の注意ということでよろしいですか。資料で……。

失礼いたしました。概要書のところに人での毒性の結果を入れるということと、あと、用法・用量のところに朝夕2回という表記を、申請者と相談して入れるということを条件に、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、原薬は劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないこととします。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

次は、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ですけれども、その前に、それに関連して、その他の（1）動物用生物学的製剤の品質管理制度の見直しについて、先に事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 検査第一部長の大石でございます。この件につきまして、私から説明させていただきます。

まず、タブレットの準備をいたしますので、若干、お時間をください。

タブレットは、まず書棚からNo. 2の資料に行っていただければと思います。

No. 2は最初に2ページ、文字情報が、文字というか文章だけの資料がありますが、それは今お手元に紙でお配りさせていただきましたので、主にはこの紙を説明しながら資料を見ていくという方式でご説明したいと思います。

タブレットのほう、皆さん、資料編のワクチン等の品質管理制度の見直しという画面になっていますでしょうか。それでは、説明させていただきます。紙のほうをご覧いただきながら。紙のほうで説明させていただきます。

タイトル見ていただくと、ワクチン等の品質管理制度の見直しについてということで、1、背景及び経緯ということが書いてありますが、ここに書いてあることの前に、大きな背景を少しお話しますと、昨年にさかのぼりますけれども、TPPの関連政策大綱、これに基づいて、農林水産省としても農業生産資材に係る規制の見直しをして、生産資材の安定的な供給を図っていこうということを決めております。それで、今年度になりまして

から、農業競争力強化支援法というのが成立しまして、この中でも同じように、生産資材の安定的な、良質な低価な生産資材を供給するという体制を構築しましょうということがうたわれておりますて、その中の一つの対策ということでご理解いただければいいかと思います。

具体的に、ワクチン等の品質管理制度の見直しについての、個別の背景をここに、1、背景及び経緯に書いております。

まず、(1) でございますけれども、動物用医薬品のうち、ワクチン等の製造の際に微生物を使用する生物学的製剤は、化学合成品に比べると、最終製品の品質にばらつきが大きくなることから、製造毎、製造ロットごとに、製造販売業者と、それから私ども国との両者で最終製品を検査、私どもがやるのは国家検定と呼びますけれども、それを行って品質を担保してまいりました。

ただ、(2) に書いてございますように、一方、ワクチン等、これはワクチン等の中には全部、動物用医薬品も入るのですが、この品質管理については、平成17年度から、ここに書いてありますような、動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令、つまり、製造管理と品質管理の基準をつくって、それに合致するということが製品の承認の要件ともされましたので、その制度にしてから10年以上たっておりますので、この制度は既に定着しているというふうに考えております。その制度が定着したので、全体の品質は安定していると考えられますということが、ここに説明されております。

タブレットのほうにも同じようなことが書いてあるのですが、最初の上の4行のほうは、一番上のポツはばらつきが大きい、ワクチンは微生物を使うからばらつきが大きいということ。その次のポツは、後ほど説明しますが、欧米では製造過程の管理により重点を置いた見直しが進んでいるということが書いてあります。

真ん中の表には、動物薬全般とワクチンの事情というふうに分けて説明してありますが、ここで言っていることは同じで、真ん中の国による確認方法というところを見ていただくと、ワクチンだけ最終製品の検査、検定というものをやっておりますということが説明されております。

見直しの方向性というところを見ていただくと、全般的に、表の上のほうの段、①、②、③とありますが、GMP、GQPの強化、GMP制度は定着したと申しましたが、これをチェックを強化をしていきましょう。それから、無通告立入検査の実施、こういうこともやっていきましょう。③はちょっと将来的な話ですが、外部認証制度の導入によって試験

の信頼性を確保していきましょうというような方向で見直していくべきではないかと考えております。

ワクチンのほうも、上に包含されるんですが、今、①、②、③の強化をして、ただ、検定という制度については、原則、国による最終製品の試験はおおむね廃止しますけれども、特に有効性を担保すべきような一部の製剤については、国で実際にウェットの試験をやり、ダブルチェックをする。ただ、②にありますように、国による試験を廃止した製剤についても製造・試験記録、これを出させて書面審査でロットリリースを許可していくというようなことでダブルチェックをやっていこうというふうに考えております。

また、紙に戻っていただいて、背景の経緯に、行ったり来たりになりますが、すみません。

1の（3）を読ませていただきます。加えて、動物用生物学的製剤、ワクチン等が、昨年の9月30日付で基準を改正したことによって、全てのワクチンをシードロット制度の対象にできました。それで、このシードロット製剤を若干説明しますと、要するに製造用のウイルス株とか細菌株とか、あるいは、細胞株とかいうのをちゃんと調べて、その性状がある一定の継代数の中では安定しているということを調べて、調べたものをそういうシードロット製剤として認定して、承認をしております。

そうすると、製造用シードを使ってつくったものは、例えば対象動物に対する安全性についても、一定の範囲の継代数の中では保証がされている、それから、免疫原性も変わらないことが証明されているということですので、ワクチンをつくるごとに最終製品で、また牛の製剤であれば、牛を使った安全性試験を毎回やるというのは、ちょっと、もう必要ないのではないかということを考えております。

それで、下の（3）の後段になりますけれども、そういう理屈で製品の品質、有効性及び安全性は安定しているものなので、最終小分け製品での品質管理項目を最小限にすることが可能ではないかと考えております。

今度は（4）ですが、さらに、欧米ではワクチン等の品質管理について、製造記録、それから試験記録、Summary Lot Protocol：SLPと言いますが、これを審査してロットリリースを許可していくということを導入しておりますので、製造過程の管理に重点を移した見直しが、そういう制度になっているということで、国際的な制度の調和という意味で、我が国でも同様な見直しが必要かと考えております。

今度（5）ですが、また、先ほど、冒頭の所長の挨拶の中にもありましたが、VICH

という活動で、ガイドラインをたくさんつくっておりまます。その中で、今般、G L50R、それからG L55という2つのガイドラインが合意されました。これは何かというと、ほぼ同じなんですが、一方は不活化ワクチンの、もう一方は生ワクチンの、対象動物を使った安全試験を省略できる要件というガイドラインをつくりました。

これ、若干、説明させていただきますと、今出ている画面の2.3というところ、対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料というところですが、その文章のほう、T A B S Tはで始まりますが、ターゲット・アニマル・バッチ・セーフティテストと言います、は十分な数の連續したバッチがシードロットシステムの管理のもとに生産されて、試験への適合が明らかにされ、製造工程の一貫性が実証された場合、規制当局により免除することができますという、最初の決まりというか、こういう趣旨のガイドラインですということが書いてあります。

その次のページ。その一定の条件というのは具体的に何かというと、2.3.1.2にありますように、そこにラインマーカーしてありますが、当該製剤の利用できる情報から規制当局が偏見を持たずに判断をするには多くの製剤で10バッチ、また、もし10バッチが3年以内に製造されなかつた場合は最低5バッチで十分であるように思われる。すなわち、3年以上であると5、3年以内だったら最低5で10まであれば、連續して合格すればその試験はもう必要ないと言ってもいいのではないかという意味でございます。

その下の、一般的にから始まる段落にも概してありますが、ここは混合ワクチンの場合を解説している部分でありますと、例えば6種混合ワクチンでそういう条件が整つた場合、同じメーカーのワクチンで1つだけ成分がないワクチンをも持っていたという場合は、そつちの6種混合のほうのデータで、5種混合のほうのデータとしてもいいですよというような決まりを書いております。

このガイドラインについての説明は以上なんですが、大体、こういう条件であれば、対象動物の試験を省略していいでしょうという、国際的なガイドラインをつくりましたということです。

それでまた、文章のほうに戻つていただくと、そういうガイドラインができましたので、(5)のところです。このような動物を用いた試験をどんどん削減していくというのは、このV I C Hの活動の中で推進していることで、ほかにもそれに該当するものがあれば、どんどん推奨していこうということで活動しております。

こんな、いろんな経緯がありますけれども、以上のような経緯を踏まえて、今後見直し

をしていこうということにしております。具体的には、2ページ目の2、見直しの具体的な内容というところに説明をしております。

主に、大きく分けて2種類の見直しをやろうと思っています。

まず1つ目が、メーカーが行う最終製品の品質管理試験の絞り込み。画面に示しています左側、メーカーと書いてあるほうのところで、メーカーが行う最終製品の試験項目例と挙げてありますが、これは単なる例でございますけれども、こういう、今、赤く線が引いていない、あるところまで全部項目があるわけでございますけれども、これを先ほどのガイドラインのようなルールで、一定の条件を満たせば省略をすることが可能であるというふうな制度をつくっていこうと思っています。

そこが、紙のほうの2の(1)①、②に書いてあるんですが、①のほうが省略を可能とする試験の種類が書いてあります。

アが対象動物を用いる安全試験、イが実験小動物を用いる安全試験、これは安全試験として、1種類だけ乳のみマウスの脳内接種という方法を用いて、安全試験等をして選定しているものがあります。これは牛のパラインフルエンザ3型を含むワクチンで、生ワクチンでございまして、そこで対象動物とセットで設定されたものがありますので、これもシードロット製剤であれば、安全性はもう既に確認されているというふうに考えてよいということで対象にしております。

それから、ウの生ワクチン成分の力価試験ということですが、多くの生ワクチンの場合、有効性に関する試験が、おおむね、最終製品で2種類ございます。1つは、そこに生ワクチン成分(含有量試験のある成分)と書いてありますが、含有量試験というと、実際にその動物に接種して抗体の上昇を見たりするもの、あるいは、攻撃試験をやるものもありますが、動物を使ったりした試験というのが設定されているものが多いです。その動物を使った試験の部分の力価試験、そこについては、シードロット製剤であって、②の必要な条件、直近の連続した10バッチ、あるいは3年間で5バッチ以上で合格をするというような条件を満たせば、これも省略していいのではないかということで挙げてあります。

もう一つ、エですが、異常毒性否定試験、これはマウスとモルモットを使う試験ですが、安全試験の範疇には入るでしょうが、一般的な毒性試験みたいな意味の試験でございますが、実は動物薬ではこの手の試験がもう一つあります、毒性限度確認試験というのがありますし、もともと毒性のある成分を含む、例えば、グラム陰性菌の細菌を主成分とするようなワクチンであると、当然、エンドトキシンが入っていますので、マウスに打っても

障害を与えるんですが、その経路をマウスに打った反応で見るということで、一定の規格試験としての存在意義はあるんですが、こちらの異常毒性否定試験のほうは、もうほとんど毒性反応がないワクチンに適用されているものなので、あまり意味がないということで、これもシードロット製剤であって、連続して合格すれば、省略も可能だという判断をしております。

こういうような4つの試験を省略するために、③の関係基準の改正と通知を施行していくことが必要になります。なぜ、今、説明しているかというと、この後、動物用生物学的製剤基準・通則の改正というところに関係してきますので、前もって説明をさせていただいております。

その製剤基準のほうと、あとは検定基準、それから、先ほど説明いたしました、ガイドラインの施行、この条件を満たせば事項変更していいですよという通知を出すということで、この制度が完結するということです。この制度については、実施時期を本年度中ということで考えております。

もう一つは、(2)に書いてあります、国が行う検定についてS L P審査制度の導入と検査の絞り込みということで、画面の右側になりますが、国・規制当局と書いてあるほうの時計文字のⅡとⅢです。

Ⅱはまず、対象製品及び検査項目の絞り込みということで、国の検定では、対象製品は重要疾病のみに絞り込んで、その重要疾病は家伝法の法定伝染病と狂犬病予防法にある狂犬病という2種類。それから、対象試験は有効性に関する試験のみに絞り込みましょうということを考えております。

なので、これを実行していくと、その下の表にありますような、国が行う検定の試験項目例としておりますが、今まで無菌試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験、異常毒性否定試験をやっていたものがウイルス含有量試験だけになるという、具体的には例を挙げればこうなります。

ただ、それにかえて、時計文字のⅢ、製造記録・試験記録の審査制度の導入を考えております。試験を、実際にウェットの試験をやるのではなくて、製造前の製造記録と、それから試験記録の書面審査制度を導入しようというものでございます。これには取締規則を改正する、薬機等法の動物用医薬品等取締規則になります、これを改正する必要がありますので、そういうことをやっていく必要があります。

この制度の実施時期は、(2)の③になりますけれども、来年度、平成30年度に制度の

ための改正等をやって、実施をしていこうと思います。ただ、この制度、既に人の医薬品でも導入されておりますが、動物用のワクチン、非常に製剤数が多いものですから、一つずつ、このS LPを審査していくとなると、大分時間がかかるということが想定されますので、施行猶予期間を3年をめどにとって、全てのワクチンを対象に、全てというか、今現在、検定対象なものを全部、S LPに導入していくということを考えております。

説明は、大体以上なんですが、最後に……。タブレット、ちょっとカラフルな資料になりましたでしょうか、No.12でございます。

ちょっと繰り返しになってしまいますが、今言った2つの制度の見直しをすると、それぞれ、メーカーさんがどんな試験をやるのか、あるいは、国家検定でどんな試験をやるのかというのを、絵で示してみましたが、この画面のは、シードロット製剤の場合を示しております。一番左の列でシードロット製剤だと、四角でいろいろ、いくつかの種類の試験名を書いてありますが、この程度の種類の試験を最終製品でやるという、今は現況でございます。その中で、右の青い星印と申しましょうか、印がついている項目が、今は国家検定をやっているということになります。真ん中の、シード+省略というところになりますと、つまり、先ほどの1番目の見直しのほうですが、最終製品で動物を使う異常毒性否定試験とか安全試験、それから力価試験を省略できるようになったら、その試験はやらなくなりますので、これだけ試験が減ります。同じように検定でも試験が減っていくということです。それから一番右のシード+省略+S LPと書いてありますが、S LPの適用をすることになれば、今度は国家検定でのウェットな試験を、ウイルス含有量試験だけにして、そのほかの試験については、製造記録・品質管理記録のほうでチェックをしていくということになります。

今度は、シードロット製剤ではない場合は、最初の省略の制度には当たりませんので、S LPに移行することだけになりますけれども、この場合は、メーカーさんの試験項目は全く減らずに、ただ、検定における試験項目は1つになって、そのほかの項目はS LPで審査していくという制度になるという、ご説明のための簡易な資料をつくってみましたので、お示ししたということです。

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した。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、あるいはご質問がありましたら、お願ひいたします。

どうぞ。

○森川委員 人の生物製剤のとき、S L P導入しました。そうすると数年ぐらいかけていろいろ検討して、メーカーさんと導入していったんですけども、S L Pの導入に当たつてのフォーマットを決めるのにも結構大変だったので、その辺は大丈夫なのかなというのが1点と。

あと、人の製剤は、新規製剤が出た場合は、クリティカルな試験に関しては、実際に試験をして、例えば10ロットだか10年だか忘れてしまったんですけども、それで国とメーカーの自家試験との逸脱がないかとか、合格するかだけではなくて、そういうのを含めて、期間を置いて、よければ試験から外すというようなことをしているんですけども、その辺はどうなんでしょうか。

○事務局 最初のほうのご質問のほうですが、フォーマットを決めるのにやっぱり時間がかかるだろうと我々もそう思っていまして、先ほど説明しましたように、省令改正が必要なので、その省令改正をやるときに、パブリックコメントをやらなきゃいけないんですが、その間にある程度試行、練習をやってみようかと考えております。代表的なものについて、ちょっと各社、いくつかずつ練習をして、その上でその制度を施行していくこうと考えていますが、それでもやっぱり3年ぐらいはかかるだろうということで、施行猶予期間を3年というのを予定しております。

後段のほうのご質問ですけれども、新規製剤について、これまで成分的にはなっていないですけれども、検定基準をつくるために、承認期間の間に必要であろうなというふうに考えるものは、国でも試験をしてみた上で基準をつくるというふうなことをしてまいりましたけれども、ただ、そこを、今回は対象製剤と対象試験を絞り込んでいきましょう、あとは審査でやっていきましょうということなんですが、実際に、そのほかの制度としましては収去試験というのがございますので、承認後の対象外になっていても、収去試験で実際に国が検査をするということはあるかと思います。

よろしいでしょうか。

○下田部会長 森川先生、いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 説明、ありがとうございました。

ワクチンの製造については全くわからないのですが、例えば、食品の製造ということに関与して、品質の面で、品質管理する、従来方は、いわゆる最終製品で、基準値なり超え

ているかということから、プロセスということで製造上のいろんなチェックを入れたり、HACCPを入れたり、衛生管理をしたりと、そういう形で変えてはきています。ただ、その考え方を変えるという、日本は従来方の考え方が結構あったので、そういう点からすると結構時間は、食品衛生の分野、食品の品質向上、多分、いまだに中小は苦労をしているという理解はしています。

そういうあたりを見ると、今回のワクチンの今のご説明を伺うと、(1)のところは現状の最終製品で担保をしていて、(2)と(3)はどちらかというと、今の、現状のGMP制度から推定することとシードロットから推定されること、それから国際的な状況として、海外の状況から(4)、(5)ということになるわけですが、実際に最終製品をやめて、製造中の管理が同等になるといいますか、その辺のもうちょっと説明といいますか、あつたほうがいいような気はしたんです。

最終的には、この見せられたポンチ絵みたいなやつも、これだけ省略できるとか、メーカーはできるという話以上に、やはり、最終製品の検査ではなくて、プロセスのほうの管理になるというところの重要性なり、同等にできるとして、従来、やはり、生物製剤だからばらつきがある、それは最終的に見ていきたい、やり方から変えるということの、管理上、品質管理といいますか、そういうやり方のところは、日本で割と考え方がなかなかなじむのが難しくて、それは製造メーカーにいわせると難しいと思うんですね。だから、製造者への説明のときも、プロセスなり製造管理は大切だということを、GMPも入っているでしょうけれども、もっと同等であって、そうしないと、あなたたちは逆にだめになりますよというようなことの説明のほうが、私は何となく、まだちょっとシンパクだけしたんです。何となく日本の品質管理、今いろんな、結局、公文書でチェックしたらいいとか、だんだんおろそかになって、やはり、第三者の誰かがチェックするということのほうがあれという、戻るような感じがしたので、私はそういう意見をちょっと持ちましたので、これは意見ですので、ワクチンでそういうことができるということであれば、私は問題ないと思います。

○事務局 おっしゃっていただいたように、(2)、(3)、(4)、(5)があるので、というふうになってきたので、ワクチンでもそういうプロセス管理を強化していこうという方向に転換していこうと考えておりますし、今回のこれを考えたわけですが。あまり、先ほど、最初の資料のGMP、GQPの、これはGMPも実際に査察の立ち入りの内容を充実していったり、頻度を上げていったり。あとは無通告で査察をするといったようなほうが

効果的になっていくのではないかというふうに考えています。

それで、検定が全く必要なくなってきたのかと言われると、そうではないかとは思いますが、人的リソースとか、そういう話もございますので、効率的に運営していくには、こういうふうに……。

ざっと試算した資料を載せておるんですが、今、画面にタブレットで三角が、ピラミッドが2つ並んだやつが出ていますでしょうか。今は、検定は、ワクチンだけの数字を拾ってきたんですが、大体110製剤で300ロットぐらい、年間やっています、実施しています。これは、今、試験は安全性、有効性試験をやっていますけれども、これで右のほうにいつて書面審査を、S L P審査制度を導入すると、しかも、その疾病の重要度からいって、法定伝染病とか狂犬病とか、そういう疾病のみを検査するというふうにしたときに、実際にウェットな試験は種類が半分ぐらいになって、件数が3分の1ぐらいになる。そのほか、今言ったS L Pを審査します。こういったところで、少し我々の人的支援とか、そういうところが少し軽くなっていますので、そこは先ほど言ったG M Pの強化に割いていこうかなと考えております。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 調査会のときにもお願いしたんですけども、やっぱりこの制度、非常にいいんですけども、性善説に基づいているわけで、近頃の日本の製造業の品質管理に対する悉皆を見ると、甚だ不安が残る。やっぱり品質管理部門の独立性と、あるいは、その権限というものを何か法的にきちっとしない限り、無理なのではないかと、すごく不安があるんですよ。要するに、改ざんだの捏造があったらば、G M PもG Q Pも第三者認証もみんなないがしろにされることになるので。それを平気でやるやつらがたくさんいるということを考えると、やっぱり、法的に何か担保するというのが絶対必要ではないかと、個人的には思いますので、その辺もぜひ検討していただければと思います、お願ひです。

○事務局 ありがとうございます。

参考にさせていただきます。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、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に入りたいと

思います。

事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、書棚の資料No.9なんですけれども、こちらのほうで操作をしますので、ちょっとお待ちください。画面のほう、No.9の資料が表示されていますでしょうか。こちら、事前に送付させていただいたNo.3の資料からの修正がございましたので、こちらの資料で説明させていただきます。

製剤基準の改正につきましては、動物用生物学的製剤基準の、先ほど説明がありました、通則を改正するものと、あとは動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するものがございます。

1つ目は通則の改正となります。

こちらはずっと通則になるんですけども、改正部分、こちら5ページのほうが表示されているかと思うんですけども、新旧対照表の左側が改正案となります。

まず、改正案の通則の30番のところですが、先ほど説明させていただきました、生物学的製剤の品質管理制度の見直しについてにおきまして、VICHのガイドラインの施行に伴いまして、承認された製剤が要求を満たす場合には、関係製品で行う品質検査の一部を省略することが可能となります。各医薬品ごとの各条には、小分け製品の試験として全ての項目が記載されておりますが、試験省略の要件を満たすことが確認された製剤につきましては、小分け製品における異常毒性否定試験、安全試験及び力価試験の試験項目について省略できる旨を、通則の30として新たに追加する改正となります。

また、そのほかの改正事項として、上のほうに5番がございます。通則の5の変更部分をご覧ください。右側現行には、法第14条の医薬品に関する承認と、法第23条の2の5の体外診断用医薬品に関する承認の根拠条文となっておりますが、これらはいずれも国内の製造販売業者に対する承認となります。現在のところ、国内の製造販売業者の承認しかないのですけれども、今般、外国の製造業者からの申請がありましたので、外国の製造業者の承認に関する条文としまして、医薬品の第19条の2、体外診断用医薬品の第23条の2の17、下線部の部分になりますが、を追加する改正となります。なお、通則30につきましては、対象が医薬品だけですので、根拠条文につきましては、国内製造販売業者の第14条と外国の製造業者の第19条の2を記載しております。

続きまして、各条の改正についてご説明させていただきます。

16ページを表示しております。

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュvantト加）不活化ワクチンでございます。

こちらは、承認事項の変更に伴い、現在の基準の記載を改正するものとなります。

主な改正事項なんですが、次のページの付記の20及び付記の22の部分をご覧ください。

これらは、力価試験として、本製品を接種したマウスの血中抗体価を測定するエライザプレートに用いるものとなります。右側が現行側欄の記載を見ていただきますと、付記20には、申請書に合わせてたん白質濃度を記載し、また付記22の抗原吸着プレートには、付記20の抗原の希釈度が記載されていました。

今般、固相化抗原の更新に伴い、このたん白量や希釈度について見直す必要がありました。エライザの力価試験につきましては、参考陽性血清も設定され、固相化する抗原量も参考血清の反応性で担保されることから、改正案のように幅広に読める改正としております。

そのほかは、語句や表現の記載整理と試験方法の上で必ずしも規定する必要はない部分について、あわせて見直しをしております。

続きまして、マレック病（マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチンでございます。

こちらは、新しい製剤の承認に伴い、製剤基準を改正するものです。

主な変更部分は、製造用株の継代数です。

原株から原種ウイルスを作成する場合の継代数につきまして、2.1.1.3のところの中ほどに8代、改正案では8代となっているところです。3代以内となっていたものを、8代以内へと改正しております。

そのほか、迷入ウイルス否定試験につきましては、次のページにありますが、超音波処理の条件を現在のところは明記していますが、ほかの適切な条件も兼ね合いとするため、条件の記載は削除しております。

次に、最後になりますが、31ページ。

鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス）混合生ワクチンでございます。

こちらも主な変更は、製造用株の継代数の部分で、承認事項からの変更に伴い、改正するものとなります。

2.1.1.3の部分が変更箇所となります。

製造用株として、原株から原種コクシジウムを製造しますが、現行では直接原株から連続した工程により原種コクシジウムを製造することとなっておりますが、原株から継代したものを見直しております。また、あわせて、継代数も1代から5代に変更しております。

本製剤には製造用株が5株用いられていますが、いずれも同様な内容へ、以下の部分は変更してございます。

以上が、一部改正の説明になります。

ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○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、ご意見、あるいはご質問があれば、お願ひいたします。

いかがでしょうか。

ありませんでしょうか。

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いますけれども、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。

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 続きまして、審議事項（3）の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のうち、リン酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分と……。

○事務局 すみません、部会長。ちょっと、長時間経過しておりますので、少し休憩を入れてはいかがかと。

○下田部会長 そうですね。では、4時。あの時計で4時ちょっと過ぎぐらいまでですかね。10分間休憩ということにさせていただきます。

午後3時53分休憩

午後4時02分再開

○下田部会長 10分経過しましたので、審議を再開したいと思います。

（3）の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のうち、リン酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤及びメタスルホ安息香酸

デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤について、事務局からご説明、お願ひいたします。

○事務局 それでは、検査第二部担当の領域から、ご説明申し上げます。

タブレットのほう、聴講者のままにされていらっしゃる方につきましては、デキサメタゾン製剤の使用基準設定について（案）という資料が表示されているかと思います。

先ほど来、申しわけございません。ちょっとシステムの状態によるかと思うんですけれども、非常に何か同期ですとか、そういういった動作が非常に遅いというような現象が発生しております、かなりお待ちをいただければ正常に働くようなところもあるんですが、そのあたり少し操作等、ご覧いただければと思います。また、この資料は2ページにわたる資料、記載もございますので、その際は必要に応じまして、同期から抜けていただいて、適宜ページをめくっていただければと思います。

それでは、本題のほう、ご説明申し上げます。

この資料、背景、概要のところにございますけれども、平成18年度から施行されましたポジティブリスト制度につきましては、今の時点であえてご説明申し上げるまでもないかと思います。決められた物質の決められた量を超えるの残留については許容しないという、そういうことを基本にした制度でございます。

こちらのほうが平成18年から導入されたわけでございますが、それに伴いまして、さまざまな物質につきまして、残留基準値が設定されております。本基準と、いわゆる暫定基準として設定されたものも多くございまして、それについては内閣府の食品安全委員会での食品健康影響評価が終わり次第、順次、見直しが進められているところでございます。この暫定基準の見直しにつきましては、同じ薬事・食品衛生審議会でございますが、食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会において審議されているところでございます。

振りかえりまして、今般、本剤デキサメタゾンでございますが、これにつきまして、エステル体を含めて3製剤、3有効成分ございますが、これに関しまして、食品安全委員会の評価が終わりまして、その結果を踏まえまして、本年11月14日に農薬・動物用医薬品部会におきまして、暫定基準見直しに関する審議が行われました。この結果、国際基準であるCodex基準と整合性のある基準が設定される見通しとなりました。

ところが、このデキサメタゾンに関しましては、Codex基準というのが現在の国内基準よりもかなり低い基準でございまして、この見直しの動向を踏まえて、農林水産

省といたしましても、実際に医薬品が使用される現場における休薬期間を再検討いたしました、その結果、一定の部分につきましては、休薬期間の延長が必要というふうなことになりました。また、その検討結果も踏まえまして、今般、この休薬期間につきまして、使用規制省令に基づく使用基準を設定することが適切ではないかと考えまして、今般、ご審議をいただいているものでございます。

なお、当該成分、この成分を含有する動物用医薬品の国内の承認販売状況につきましては、別紙のところにございます。こちらのほう、今表示されたかと思いますが、別紙のほうでございます。

主成分といたしましては3成分、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、それとエステルのついていないフリーのデキサメタゾン、この3つがございます。

上の2つはナトリウム塩にしまして水溶性を高めたものでございまして、用法及び用量をご覧いただければと思いますが、静脈内に直接投与ができるものでございます。対しまして、デキサメタゾンのほうは水溶性が低いものでございますので、基本的には血管内ではなく、皮下に注射をする製剤でございます。

現行休薬期間は、右のほうにありますが、一律、牛4日、馬7日、乳12時間の休薬期間がついております。製剤数、国内販売量については、ご覧のとおりでございます。

それでは、前の資料に戻りますが。ちょっとお待ちください。今、順次正しいページが表示されているかと思いますけれども、国内残留基準の設定の動向でございます。農・動薬部会におきまして審議された値でございますけれども、ご覧のとおりでございます。矢印の左側が現行の国内基準でございますけれども、そこから右側のほうに基準を改正するというようなことでございますが、ご覧いただきましたらおわかりのとおり、非常に、10分の1からそれ以下に、現行と比べて非常に低い値に改正される見通しとなっております。これに対しまして、当省におきましても、(4)でございますけれども、平成16年度より委託事業を企画いたしまして、適宜、これに対応した残留試験を行ってまいりました。

その結果でございますが、詳しくはこの後、またご説明申し上げますが、残留基準、これが暫定基準と比較して低くなるということから、休薬期間の延長がやはり必要というふうになりました。あわせて、本基準として設定されることに伴いまして、使用規制省令を、使用基準を定めるということでございます。

この表をご覧いただければと思いますけれども、ざっと見ていただきましても、現行休薬期間、メタスルホ安息香酸ナトリウム、牛が4日のものが皮下、静注ともに7日、リン酸エステルに関しては、4日のものが皮下12日、静注8日というふうに、それぞれ延長をしなければいけないというふうなことがわかつてまいりました。

なお、フリーのデキサメタゾンでございますけれども、こちらのほうにつきましては、使用基準の設定の根拠となる残留試験データが残念ながらございませんでした。このことから、デキサメタゾンにつきましては、使用基準は定めずに、該当する各製剤の効能は削除する方向で進めてまいればというふうに考えております。

それでは、別紙の3のほうにまいります。

こちらのほうは、各種の試験の成績からわかつてまいりました休薬期間の案等でございます。資料1～8まで、各資料に基づきまして、各値を、統計解析等に基づきましてつくったものでございます。

牛の注射剤に関しては、リン酸デキサメタゾンナトリウムで組織で皮下投与の場合は12日、静脈内投与の場合は8日、乳は皮下の場合48時間、静脈内投与は90時間となるかと思います。メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムにつきましては、皮下投与の場合、組織は7日、静脈内投与の場合も同じく7日、乳の場合には、皮下投与の場合48時間、静脈内投与は60時間となっております。

馬に関しては、皮下、静脈内投与とともに、使用禁止期間については7日間というふうに考えております。

この中で、まず、デキサメタゾンの皮下投与、乳のところに米印が3とついておりますけれども、これについてでございますが、こちらのほう、米印の3のところをご覧いただければと思うんですけども、実は、デキサメタゾンに関する乳の残留試験成績は、使えるものが、実はございました。それでは、乳の使用基準を定めればよいではないかというようなことになるわけでございますけれども、実は組織のほうの残留試験の成績がないということで、乳だけしか基準は定められない。そうなりますと、実使用を考えた場合には、搾乳牛でありましても、最終的には廃用となるときに食肉等として用いることが多々あるわけでございます。そういうことも考えますと、乳だけで休薬期間を設定した場合に非常に現場の混乱を招きかねない、また、製剤としての有用性という面でもあまり価値がないのではないかというようなことが考えられまして、これに関して、承認を保有する各メーカーとも協議をいたしておりましたけれども、その結果、

各社ともそれであれば、もう、今後については整理するという意向でございましたので、今般は、せっかく試験の成績がある乳のものでございますけれども、こちらも含めまして、もう使用基準は定めないということでご提案をさせていただくものでございます。

戻りまして、続きまして、ご覧いただきたいのは、牛の注射剤のメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、この真ん中の部分でございます。この乳のところでございます。実は、このメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムに関しましては、乳の成績はございませんでした。この下、1のところに書かれておるのでございますけれども、ではどうするかというところでございますが、この動態を一般的な知見等をまとめまして、副腎皮質ステロイドのエステルナトリウム塩、こちらについては、血管外に注射した場合には、水溶性が高いものでございますので、非常に速やかに吸収されて、血中で加水分解を受けて速やかにフリートリウムに変化するということが知られております。一方、ナトリウム塩と比較して、吸収が遅いはずのフリーのデキサメタゾン、先ほど、もう最終的に使用しなかったデータでございますけれども、こちらのほうでも同じ48時間の休薬期間が適当という結果が出ておりました。

このことを考え合わせますと、ナトリウム塩でありますメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムにつきましても、ほかの2製剤と同じ48時間の休薬をもってすれば、残留事故が起こることはないだろうというように考えられましたので、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムにつきましても、同じ休薬期間である48時間を、皮下投与についてつけたものでございます。

また、同じメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムの静脈内投与についてのものでございますけれども、こちらのほうも同じく、データはございませんでしたけれども、同じような傾向を示しますリン酸デキサメタゾンナトリウムで、同じ皮下投与48時間に対して、静脈内投与60時間という結果が出ておりました。

のことから、静脈内投与につきまして、同じ60時間をつけければ、残留事故が起こる可能性はないというふうに判断いたしました、60時間の休薬期間を提案させていただくものでございます。

続きまして、馬に関しましては、実は、資料がございますのは、リン酸デキサメタゾンナトリウムの皮下投与の7日間の成績だけでございました。これに対しまして、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、それぞれ静脈内投与につきまして検討いたしました結果ですが、同じような薬物動態学上の考え方方に加えまして、この7日という

試験の結果につきましても、投与終了後2日目の肝臓の一部を除いて、全ての全機関、全検体で定量限界以下というような成績でございました。

のことから、実は統計解析ができなかったために、現行の休薬期間では7日をつけています。このことから考えますと、同じ水溶性の塩でございますメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムにつきましても、同じだけの休薬期間をつけておけば、残留事故が起こる可能性はないというふうに考えましたので、同じ期間を提案させていただいたものでございます。

加えまして、静脈内投与につきましても、少なくとも皮下投与よりは静脈内投与のほうが一般的に速やかな薬物動態挙動を示しますので、こういったことから静脈内投与につきましても、同じく7日間で問題はないだろうというふうに考えた次第でございます。

それでは、本文少し前のほうに戻りますけれども、以上のようなことを受けまして、この次にご提案させていただきます、使用規制省令の改正案をご提案させていただくものでございます。

加えまして、今、映されているかと思いますけれども、今回の使用基準の設定に当たりまして、現行の休薬期間と比べますと、大幅に休薬期間が延びることになるわけでございます。このことについて、やはり、一番心配されるのは現場の混乱等でございますので、これにつきまして、承認を保有する各社には使用基準が設定された場合の対応について説明を行いまして、設定された場合には承認内容の整備、添付文書の記載整備とあわせて、販売者、使用者から獣医師等には十分な情報提供を行っていただくということをお願いしているものでございます。

以上のような状況によりまして、今現在、画面のほうに出ておりますけれども、動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令でございますが、こちらのほうの改正案が、こちらのほう、ご提示しております。

メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤につきまして、牛、馬につきまして、以下のような記載でございます。これにつきましては、新設のものでございます。

リン酸デキサメタゾンナトリウムを有効成分とする注射剤につきましても、今現在、ご覧いただいているような内容で新設をできたらというふうに考えております。

なお、こちらにつきましては、あらかじめ残留問題調査会におきましても、ご審議をいただきました。特段、その内容につきまして、ご意見をいただいたわけではございま

せんけれども、試験方法等についての確認ですとか、記載に関するようなご指摘をいただきまして、そちらのほうにつきましては、事務局のほうで対応させていただきました。

事務局からのご説明は、以上でございます。

よろしくご審議を、お願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

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

いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 教えてください。今回、国際基準のほうに合わせて、食用動物のMRLもかなり低い濃度に設定をされているのですが、その場合に、分析のところはある程度、今回を保証するような形でやれるのでしょうかというのが質問と、それからあと、もし、この資料のところの説明の、国際基準、Codexのところを英語表記になっていますが、片仮名か、もしくはAbbreviationではないので大文字にするのはやめたほうがいいというふうに、修正したほうがいいと思います。

以上です。

○下田部会長 いかがでしょうか、事務局。

○事務局 ありがとうございます。

記載につきましては、今後、検討させていただきます。どうもありがとうございます。

測定のほうにつきましても、非常に低いところを測定しなければいけないということがございますけれども、実は、諸外国では、今、現在、測定する方法としては公定法のLC/MS、質量分析装置で分析をしておりますけれども、実は外国では同じような近い基準でも、普通のHPLCのUVではかっているような、それが公的な測定法になっているところもございます。そのぐらい、測定に関しましては、低濃度のところの測定ということであれば、比較的やりやすいといえばやりやすいものであったと思います。

いずれにしましても、根拠になった試験におきまして、きちんとバリデーションのほうはとりまして、アブソーバンスは確認しております。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。

森川先生、どうぞ。

○森川委員 一つ教えていただきたいんですけども、ミルクに関しては、Codexとこれまでの基準が10倍どころか100倍ぐらい違うんですけども、これはCodexのがだんだん下がってこうなったのか、もとからこれだけ乖離があったまますと来たのでしょうか。

○事務局 今、画面のほう出ておりますけれども、これがCodexの総会、2009年のもので設定されたわけでございますけれども、これが改正なのか、一番最初にこれが設定されたのかというのは、ちょっと今、情報を持ち合わせておりませんで、その辺は、すみません、ご説明できません。それほど何か下がってきたというような情報は聞いておりませんので、恐らく一番最初、Codexで議論されたときに、この値というふうになつたものだろうというふうには考えております。

○下田部会長 よろしいですか。

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いますけれども、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。

では、次、まいります。規制に関する省令の一部改正についてですけれども、今度はプレドニゾロンを有効成分とする注射剤についてです。

事務局から、ご説明、お願ひいたします。

○事務局 それでは、次の資料にまいります。こちらのほうで、次の資料に飛ばせていただきます。それでは、少し時間がかかっているかと思いますけれども、今現在表示がされてきているかと思います。

プレドニゾロン製剤の使用基準設定について（案）という資料でございます。それでは、おおむねよろしいでしょうか。それでは、ご説明申し上げます。

背景、概要については、一番最初、前段のところは先ほどのデキサメタゾンと同じでございます。ポジティブリスト対応で、導入された暫定基準の見直しに関連する今回の使用基準設定の見直しの件でございます。

本件、プレドニゾロン製剤につきましては、先ほどのデキサメタゾン同様、本年10月12日に行われました農薬・動物用医薬品部会におきまして、暫定基準の見直しが審議されました。審議の結果を踏まえまして、当方におきましても、休薬期間の再検討があった次第でございます。

その結果でございますが、当該成分を含有する動物用医薬品につきましては、使用基準の設定に向けて検討するということが可能となりましたので、今回、ご提案させていただくものでございます。

現在のところ、この当該成分を含有する動物用医薬品に関しましては、こちらのほう、別紙の1のほうに表示しておりますけれども、こちらのほう、先ほどのデキサメタゾンと異なりまして、主成分といたしましてはエステル体等ございませんので、プレドニゾロンが一つのみでございます。

効能がございますのは牛、馬、豚でございまして、用法・用量につきましては、ここに表示されているとおりでございます。

休薬期間につきましても、牛については51日間、豚60日間、馬60日間、乳72時間というものでございます。

製剤数、国内販売量につきましては、表示のとおりでございます。

続きまして、下のところでございますけれども、残留基準設定の動向（3）のところでございますけれども、食品安全委員会におきまして審議されました、食品健康影響評価の中には、ADI等踏まえまして、残留基準につきましては、先ほど申し上げたとおり、審議をされたわけでございますけれども、こちらのほう、おおむね、こちらの表にあるような形で改正が進められるとのことでございます。

これをご覧いただければおわかりかと思いますけれども、牛に関しましては、ほぼ現行基準どおりでございます。これに対しまして、豚と馬、それと乳に関しましては、現行の基準よりも若干ではございますが、引き上げる形での改正が検討されたとのことでございます。

これに対しまして、先ほど同様に当省におきましても、休薬期間の妥当性確認等、見直しに向けた対応といたしまして、委託事業を行いまして、残留試験を行ってまいりました。

この結果でございますけれども、実は、この牛、豚、馬の現行の休薬期間でございますけれども、これはポジティブリスト制度の開始のときにかなり余裕を見たといいますか、限られたデータの中で残留事故等を起こさないという観点から、かなり余裕を見たような休薬期間を設定したという経緯もございます。そのこともありまして、データに基づきまして、妥当な休薬期間にするということを念頭に置きまして、検討をしてまいりました。

この結果、ざっとご覧いただく分には、こちら下の改正案のこの表でございますけれども、現行、牛のほうはMR Lが変わらなかつたこともありまして、51日で変わりませんが、

豚につきましては60日が10日、馬については60日が14日、乳につきましては72時間から24時間とできるかというふうに考えて、ご提案させていただくものでございます。

詳しい資料等につきましては、こちらのほうにまとめてございます。プレドニゾロンの残留試験成績から推定される休薬期間ということでございますけれども、今、先にご覧いただきましたけれども、皮下投与につきましては51日、10日、14日、24時間という改正案でございます。

これにつきまして、若干、やはり検討上の問題等もございました。まず、この10日の豚でございますけれども、これは10日というふうな提案でございますけれども、実は、試験のデータを見る限り、10日でもほぼと言いますか、全臓器で残留基準案以下でございました。

のことから、実は10日以内のデータをとっていれば、もっと短くできた可能性もあるんですけれども、現行、それより短縮するデータ等はないということもございまして、今回は少なくとも残留事故は起こさないということで、10日の休薬期間を提案するものでございます。

また、これは資料をご提示しておりませんので、ちょっと余談のようになってしまいますが、馬に関しましては、試験報告書の中の段階では16日というものがございましたが、その試験報告書の中で行った試験の想定よりも、今回、MR L自体が高い値になりましたので、そのことから、当省におきまして再解析を行いまして、馬では14日で大丈夫だろうというようなことが見込まれるものでございます。

また、乳につきましては、24時間とございますけれども、こちらのほうは、実は、後から残留調査会のご指摘をいただいたところでございますけれども、非常に古い試験の成績でございました。こちらのほう、資料としてはあまり完全ではございませんが、最初に試験を行った24時間の段階で、一番下の米印4番のところにございますけれども、24時間の段階でもう平均値で0.92ppbという非常に低い値になっておりまして、これより以前のデータがないもので、やむなく使用基準としては24時間が適当かというふうに考えて、ご提案したものでございます。

なお、実はこのプレドニゾロン製剤につきましては、皮下投与の効能に加えまして、牛と馬に関しましては、関節腔内投与の適用がございました。しかしながら、やはり関節腔内投与に関する残留試験等につきましては、残念ながらデータがございませんでした。このことから、関節腔内投与につきまして検討してまいったわけでございますけれども、複

数の文献から、関節腔内投与された類薬、直接のプレドニゾロンではないんですけれども、ほぼ類薬とみなして差し支えないかと思います。そういったものにつきましては、筋肉内投与の比較で、ちょっと皮下とも違うんですけれども、それと比べても比較的早期に血漿中濃度が検出限界以下まで減衰するということが知られております。

また、皮下投与の薬物動態に関する知見というのは、非常に乏しいのが現実でございます。というのは、皮下投与というのが世界的にみるとあまり一般的ではなく、外国では筋肉内投与が一般的でございますので、なかなか皮下投与のデータというのがなかつたんでございますけれども、類薬トリアムシノロンアセトニドでございましたが、これにおける知見では、やはり血中半減期では関節腔内投与のときが圧倒的に早い、やはり筋肉内投与でございますけれども、ことから、それよりも皮下投与のほうがワンクッシュョン置くものでございますから、筋肉内投与と関節腔内投与を比べても、関節腔内投与のほうが早く落ちてしまうということからすると、皮下投与との比較で、関節腔内投与のほうが早くなるということは、恐らくあり得ないということがわかると思います。

のことから、関節腔内投与をする場合においても、少なくとも皮下投与と同じだけの休薬期間をとけば、残留事故というのはほぼないというふうに考えられますので、今回に関しては、皮下投与と同じ休薬期間をつけて、関節腔内投与についても設定をできればというふうに考えて、ご提案させていただくものでございます。

以上のような試験結果を受けまして、先ほどと同様でございますが、動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の改正案をご提示させていただきます。

プレドニゾロンを有効成分とする注射剤につきまして、新設ということで、牛、馬、こちら豚でございます、こちらにつきまして、新規に設定をするものでございます。

なお、加えまして、今表示されているかと思いますけれども、脚注のところでございます。5番のところに注射剤の定義がございまして、こちらのところで、これまで関節腔内投与で設定されたものがございませんでしたので、関節腔内投与の定義をこちらに入れた、これが改正の内容でございます。

加えまして、先ほど同様に、やはり、休薬期間が変わるということもございますので、承認を持っているメーカー等につきましては、速やかな薬事上の手続を行っていただくということと、現場に対する情報提供を徹底していただくようにご協力いただく予定でございます。

こちらにつきましても、あらかじめ残留調査会のほうでご審議をいただきまして、ご意

見をいただきまして、今般、上程させていただく次第となったわけでございます。調査会におきましては、やはり、先ほどと同様に、測定法等についての確認に関するご指摘を多数いただきました。

また、それとあわせまして、先ほど少し申し上げましたけれども、乳の休薬期間を設定する資料が、試験の年代からすると、たしか昭和50年台か何かの資料で、非常に古い資料でございました。こちらのほうの資料を使用する妥当性につきまして、ご意見をいただきました。こちらも資料としては古いんですけれども、数値として非常にMRLとかけ離れた余裕のある数値が出ているということと、今般、この機械に当たりまして、標準偏差等、本当に信頼できる数値かどうかというのも当省のほうで精査いたしまして、これで恐らく設定しておけば、残留事故等につきましては防げるだろうというような見込みになりましたので、ご提案させていただきまして、ご了承を得た次第でございます。

事務局からのご説明は、以上でございます。

よろしく、ご審議をお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございます。

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

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 先ほどの製剤は、JECFAのに、CodexのMRL設定されていたんですけれども、この製剤は国内承認だけということでしょうか。海外には同じようなやつがあるんでしょうか。

○事務局 海外の承認もございます。申しわけございません。ちょっと今、MRLの設定の根拠が、今出てこないんですが。

○事務局 それにつきましては、厚生労働省のほうに評価書が出ておりますので、それをご覧いただきたいと思います。

○鬼武委員 わかりました。後で確認します。

○下田部会長 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いますけれども、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。

それでは、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 次は、省令の一部改正についての最後ですけれども、ジョサマイシンを有効成分とする飼料添加剤について。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 今、画面を操作しますので、お待ちください。

画面のほうは、No. 6 の使用基準の改正案になっていりますでしょうか。

ジョサマイシンの使用基準の改正に関するご説明をさせていただきます。本改正は、ジョサマイシンを有効成分とする動物用医薬品の承認が、本年の6月に全て整理されましたので、それにあわせて残留基準値が削除されますので、それに伴いまして使用基準からも削除するものになります。

説明はこれだけになります。

審議のほう、よろしくお願ひします。

○下田部会長 ありがとうございます。

委員の先生方、ご質問があれば、あるいは、ご意見でも結構ですけれども。よろしいですか、削除ということなので。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 実際、使えなくなるわけですけれども、市場に出ていたりやつも、今日使わないようにという通知は出るんですか。

○事務局 これはもともとは、平成16年から製造していないものなので、もう市場にはないと思われます。

○鬼武委員 ないんですね、わかりました。

○下田部会長 それでは、ご承認していただいたということ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した。

原案どおり、薬事分科会のほうに報告させていただきます。

○下田部会長 次は、報告事項です。（1）の動物用医薬品の諮問・承認状況について。

事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、今、タブレットのほうを切りかえました。動物用医薬品の諮問・承認状況というものが表示されておりますでしょうか。

前回の部会から本日までの間に、諮問、または承認された医薬品について、ご報告さ

せていただきます。

まず、諮問状況でございます。

1つ目、本日ご審議いただきましたベトラタン。千寿製薬株式会社でございます。こちらにつきましては、平成29年11月28日に諮問をしております。

続きまして、承認状況について、ご報告いたします。

生物学的製剤調査会関係が2製剤ございます。いずれも、体外診断用医薬品になります。

こちら、2品目ございますが、いずれもアイデックスラボラトリーズ株式会社が申請者で、品目としては、IDEXXインフルエンザAエリーザキット。こちらは、鶏血清中の抗A型インフルエンザウイルス抗体の検出を使用目的とするものでございます。こちらにつきましては、平成29年9月8日に承認しております。

また、もう一つの製剤、IDEXX APPエリーザキット。こちらにつきましては、使用目的は、豚血清中のAPP、すみません、こちら、アクチノバチラス・プルロニューモニエという豚胸膜肺炎の原因菌となります、これのApxIVという毒素に対する抗体の検出となります。こちらにつきましても、承認年月日、平成29年9月8日に承認をしております。

続きまして、一般薬調査会関係でございます。

1つ目、シンパリカ5、同10、同20、同40及び同80。申請者は、ゾエティス・ジャパン株式会社です。有効成分はサロラネル。効能・効果が、犬のノミ及びマダニの駆除となっております。こちらは、平成29年9月11日に承認しております。

もう一つ、クレデリオ錠S、同M、同L、同LL及び同XL。こちらは、エランコジャパン株式会社が申請しているもので、有効成分はロチラネル。効能・効果は、ノミ及びマダニの駆除となってございます。平成29年11月9日に承認をしております。

続きまして、抗菌性物質製剤調査会のものが医薬品として1つです。

タイロシン水溶散、エランコジャパン株式会社が申請しているものです。こちらは新興の動物用医薬品ということで、ご審議いただいております。新しい効能としては、下線部が引いてあるところでして、アメリカ腐蝕病菌に対する効能が追加され、ミツバチ・アメリカ腐蝕病の予防となってございます。承認年月日は、平成29年9月4日に承認しております。

さらにその下2つ、一般医薬品調査会となりますが、こちら、体外診断用医薬品となります。いずれもアイデックスラボラトリーズ株式会社が申請しているものです。

1つ目、スナップ・proBNP（猫）、こちらにつきましては、猫血清または血漿中の心臓バイオメーカーNT-proBNPレベルの判定を使用目的とした製剤となっております。こちらにつきましては、平成29年9月28日に承認しております。

また、次の製剤、IDEXX Milk Pregnancyエリーザキット、こちらにつきましては、牛の乳汁中の妊娠関連糖たん白PAG測定による妊娠診断を使用目的としている製剤で、平成29年10月12日に承認をしております。

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した。

ただいまのご報告につきまして、ご質問等があれば、お願いいいたします。

いかがでしょうか。委員の先生方、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、その他の（2）です、豚用ガミスロマイシン製剤の薬剤耐性菌に関するリスク管理措置（案）について。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明申し上げます。畜水産安全管理課の岩本と申します。

資料No. 7になります。今、資料をご用意いたしますので、お待ちください。なりましたでしょうか。それでは、この資料でご説明を差し上げます。

豚用ガミスロマイシン製剤の薬剤耐性菌に関するリスク管理措置（案）というものでございますが、こちら、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤が承認をされたことに伴いまして、食品安全委員会で、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価をお願いして、この結果が本年7月に答申をされたものでございます。

この食安委からの評価につきまして、ガミスロマイシン耐性のカンピロバクターが、人に対する危害因子としてのハザードとして特定されまして、このハザード、カンピロバクターが食品を介して人が病気になる可能性、それから、人用抗菌性物質に関する治療効果が減弱・損失する可能性というのが否定できないということで、評価の結果、リスクの程度が中等度とされたものでございます。

薬剤耐性対策については、従前より、例えば4月に策定されましたAMRのアクションプランを踏まえた取り組みを推進しており、このアクションプランに取り込まれました動物用の抗菌性物質の慎重な使用の徹底については、畜水産安全管理課長通知で、畜

産物の生産における動物用抗菌性物質の慎重使用に関する基本的な考え方というところで取り組みを示し、より一層の徹底を図っているというところでございます。

それから、食品安全委員会の評価で、抗菌性物質の重要度のランクづけを行っているのですけれども、このガミスロマイシンは15員環マクロライドということで、このマクロライドの抗菌物質については評価ランクⅠとして、(4)で書いてあります、人の医療上極めて重要とされている製剤に該当するのですが、これについては第一次選択薬をまず使っていただく。これが無効な症例に限って使用する第二次選択薬としてガミスロマイシンを、承認された適応症に限定した使用、あるいは第二次選択薬としての使用が行われるように、添付資料にきちんと明記をする。そして、フルオロキノロン系等製剤に係る表示等の記載についてという、これは所長通知になるんですけども、こちらにも基づきまして、第二次選択薬であることを直接の容器に表示する。そういうことで使用の徹底を図っているということで、これにも当てはめていくことになります。

それから、(5)のところ、薬機法の法律関係事務の取り扱いについてという局長通知がございますけれども、これに基づきまして、製剤を使用した農場における耐性のモニタリング調査、これは従前よりお願いをしているのですが、これについて、製造販売業者が調査を実施していくということでございますので、4番にいきますけれども、今回の豚用のガミスロマイシン製剤が承認されたことで、このリスク管理の措置(案)といたしましては、ガミスロマイシン製剤が、先ほど言ったように、人の医療上極めて重要とされている15員環マクロライド系抗菌物質であるため、第二次選択薬として位置づけ、重点的に慎重使用の徹底を図るということで、まず1つ目としましては、第二次選択薬として使用することを徹底する。それから、2つ目としまして、本剤の用法・用量は単回投与とされていること。これで承認を取っておりますので、この定められた用法・用量を厳守して投与をやってと文書に明記をする。それから、3つ目といたしまして、ガミスロマイシン製剤を使用した農場におけるモニタリング調査、これを製造販売業者は実施する。この3点、今般、食品安全委員会の評価結果に伴いましてリスク管理措置を行うということで、本日、ご報告を申し上げるものでございます。

以上となります。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまの報告につきまして、何かご質問があれば、おとりいたしますけれども。よろしいですか。

それでは、以上、予定していた議事が終了いたしましたが、委員の先生方から何かござりますでしょうか。

○事務局 一点だけ追加で、申しわけございません。先ほど、先に説明しようと思って言い忘れてしまいました。

先ほど、ワクチンの品質管理制度の見直しについて、山田先生からご意見をいただきました。品質管理の責任者等に、きちんと管理をやらせて欲しいということについてですね。これについて、ちょっと補足の情報を、私のほうから説明を申し上げたいと思います。

今年の10月23日に畜水産安全管理課から製造販売業者の代表者に通知を出しております。この内容は、それより前に厚生労働省で同じような同様の通知を出していますが、動物用医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施に関する留意事項についてというものでございまして、三役と申しますのは、製造販売業者が行う品質管理業務を適切に行うための品質保証責任者ですとか、総括製造販売責任者、あるいは安全管理責任者、こういう人たちが適切に仕事が行えるように配慮してくださいとか、教育訓練を行ってくださいとか、それから三役会議を開催して指揮命令をきちんとさせていただいたり、それから社内の理解をいただいたり、人的確保のお願いをしたりというような内容の通知になっていまして、これはGMPとかGQPを強化していくものの取り組みの一環ということでございますけれども、一例としてこういうものも、このたびはやらせていただいているので、今後も強化はしていくんですけれども、ひとつご紹介させていただきます。

○下田部会長 どうも、ありがとうございました。

委員の先生方から何かありますか。

よろしいですか。

それでは、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 次回の開催日については、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30年3月1日木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 ありがとうございました。

それでは、次回開催予定は平成30年3月1日の木曜日の午後といたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

どうぞ。

○所長 委員の先生方におかれましては、本日も大変長時間にわたりまして、ご審議をいただきて、ありがとうございます。

今回の部会が本年最後の部会になりますので、1年間のお礼をさせていただきたいと思いまして、ご発言をさせていただきます。

本当に1年間、どうも、ありがとうございました。

本年、通常の承認の可否のご審議だけではなくて、薬剤耐性対策についてのご意見ですか、今日もご意見いただきましたけれども、ワクチンの品質管理制度の見直しについてのご意見ですか、さまざま、いろいろな意見をいただきました。さらに、本年は、製造販売業者の不適切なデータの取り扱いに関する、非常に難しいご審議もいただきました。本当に先生の、皆様方の知見がなければ、なかなか乗り切れないことが多かったかと思います。本当にありがとうございました。

来年も、私ども事務局といたしまして、円滑な審議が進みますように、誠心誠意努力してまいりたいと思いますので、引き続き、ご審議をよろしくお願ひいたします。

最後になりましたけれども、委員の皆様方がよい年末年始をお迎えになりますようにご祈念申し上げまして、お礼のご挨拶とさせていただきます。

どうも、ありがとうございました。

○下田部会長 ほかにありますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、これにて閉会いたします。

本日はご審議いただき、どうも、ありがとうございました。

閉会