

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

令和2年2月26日（水）

13：27～16：34

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エコポークシガ Meiji Seika ファルマ株式会社
(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＞

- ②アプカード錠0.75、同3及び同7.5 ベトキノール・ゼノアック株式会社
(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

- ③バイコックス アイアン注射液 バイエル薬品株式会社
(新動物用配合剤)

*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

- ④ブラベクト スポット犬用 MSDアニマルヘルス株式会社
(新効能動物用医薬品)

＊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

⑤ブラベクト プラス猫用

MSDアニマルヘルス株式会社

(新動物用配合剤)

＊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

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

- ・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
- ・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの

(3) 動物用医薬品の休薬期間の可否及び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＞

- ・鉄及びトルトラズリルを有効成分とする配合剤たる注射剤

(4) 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＞

- ・ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤

【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) 医薬品、医薬機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律の公布について

5 閉 会

午後1時27分開会

○山田部会長 皆さん、こんにちは。少々早いですけれども、御出席される方が大体そろわれましたので、動物用医薬品等部会を開催したいと思います。

初めに、本日の委員の先生方の出欠状況ですけれども、小川委員、笠井委員、筒井委員、堀委員及び米倉委員から、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。また、佐野委員におかれましては、御都合により若干遅れての御出席との御連絡をいただいております。

出席委員数は現時点で13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御報告いたします。

それでは、動物医薬品検査所長から御挨拶をお願いいたします。

○所長 本日も皆さん、お忙しいところ御参集いただきまして、ありがとうございます。

まず、新型コロナウイルス感染症の関連ですけれども、出入り口のところにアルコールの消毒液を設置させていただきましたので、適宜、御利用いただきますよう、お願いいたします。

それから、もう一つ、委員の退任について、今日は御報告をさせていただこうと思います。小川久美子委員におかれましては、本年5月が任期満了となっております、そういった通常の部会の開催の頻度からすると、今回が最後の部会になろうかと思います。本日は残念ながら御欠席でございますが、そういったことになります。

小川委員におかれましては、平成22年から、薬事・食品衛生審議会の委員を務められておりまして、当部会には平成29年からお世話になっております。人の医学の専門家というお立場で就任をいただきまして、特に、毒性に関する事項については、多くの貴重な御意見をいただきました。これまでの小川委員の御貢献に対して、感謝を申し上げる次第でございます。

それから、もう一つ、今回、御報告をしようと思っておりますのは、去年のちょうど1年前のこの部会で、CSFの豚熱の対応について御紹介をいたしましたが、その後の状況について御紹介をさせていただこうと思います。

1年前の部会で、動物医薬品検査所におきまして、備蓄ワクチンの現在の流行株との有効性の確認の検査ですとか、あとは、発生農場でのウイルスの浸潤状況の調査などの対応をしているということを御紹介いたしましたけれども、その後、発生地域が広がってしまっていて、去年の10月にはワクチンの予防的な使用というのが始まりました。

こういった状況を受けまして、現在、動物医薬品検査所では、これまでの対応に加えまして、まずはどっと増えましたワクチンの需要に対応しなきゃいけないということで、迅速な検定を行っております。

それから、流行中のCSFウイルスの病原性の確認と、改めて豚の生体を使って感染実験を行って、その有効性を確認するということを行いました。さらには、ワクチンの予防的使用を進める中で、野外株の感染豚とワクチン接種豚との識別ができるように、開発されたマーカーワクチンというのがありますけれども、これがどの程度有効なのかというのを、実際の豚を使って感染実験をやって確認をしようということで、その取組を、今、進めているところでございます。

このように、私どもは家畜衛生を担う一機関でございますので、また、私どもは動物用医薬品に関する専門家の集団でもありますので、今般のCSFの蔓延防止にできる限りの力を注いでまいりたいと思っております。委員の皆様には、特段の御理解をいただければというふうに思っております。

それでは、本日は審議事項といたしまして、製造販売承認の可否が5品目、そのほか基準の改正、休薬期間についての御審議と、案件が盛りだくさんになっておりますので、毎回のことではございますけれども、積極的な御審議をお願いしたいと思っております。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○山田部会長　ありがとうございました。

それでは、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　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。No. 11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。No. 12として、事前の御意見（アプカード錠0.75、同3及び同7.5）。No. 13として、事前の御意見（バイコックス アイアン注射液）。No. 14として、事前の御意見（ブラベクト スポット犬用）。No. 15として、事前の御意見（ブラベクト プラス猫用）。No. 16として、残留試験における注射部位筋肉の取り扱いについて。No. 17として、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等の一部を改正する法律の公布について。

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としまして、審議参加に関する確認事項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、タブレット内には、事前送付資料として、No. 1 から 9、当日配信資料として、

資料No. 10がございます。

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方で操作いたします。画面を御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て「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御質問やタブレットの不具合等がございましたら、事務局までお申出ください。

また、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、1つ、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100km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御記入いただいて、席に置いてお帰りいただくよう、お願いいたします。

御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。

○山田部会長　ありがとうございました。

続きまして、申請資料作成関与者と利益相反等に関する報告について、事務局よりお願いいたします。

○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、所属委員の薬事分科会規程第11条への適合状況の確認結果について、報告させていただきます。

薬事分科会規程第11条においては、「委員、臨時委員、専門委員は、在任中、薬事に関する企業の役員、職員又は当該企業から定期的に報酬を得る顧問等に就任した場合には、辞任しなければならない」と規定しており、今回、御出席の委員の皆様より、薬事分科会規程第11条に適合している旨を申告いただいております。会議の開催の都度、書面を提出いただき、御負担をおかけしておりますが、御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

それでは、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. 11をお手元に御用意ください。

まず、1 ページを御覧ください。申請品目、エコポークシガ。申請者は、Meiji Seika ファルマ株式会社でございます。

競合品目は、御覧のとおりでございます。競合品目を選定した理由としましては、申請品目と同じ豚の浮腫病を対象としたワクチンであるため、ということでございます。なお、競合品目1は、製造販売承認申請中と思われ、現在、市場において競合することが想定される豚浮腫病を対象とした動物用ワクチンは販売されていないということでございます。

2 ページを御覧ください。申請品目、アプカード錠0.75、3、7.5。申請者名は、ベトキノール・ゼノアック株式会社でございます。競合品目は、なしということでございます。その理由としましては、本剤の有効成分は、トラセミドを含有する経口利尿薬である。効能効果は「うっ血性心不全に関連する水腫（浮腫）及び滲出を含む臨床症状（呼吸困難、発咳、運動耐性及び腹水）の改善及び維持」としている。動物医薬品について利尿薬（フロセミド注射剤「ディマゾン注」）が承認されていますが、その効能効果は、「下記疾患時の利尿促進、犬糸状虫寄生による腹水・浮腫」であり、本剤の効能効果とは使用目的が異なる。これにより、現在、心臓疾患に伴う浮腫に対し使用する経口利尿薬として承認された動物用医薬品はない。また、「僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全を伴う症状の改善」に用いる薬として、ACE阻害薬及びピモベンダンが動物用医薬品として承認されていますが、これらの医薬品は、本剤と併用して用いられる医薬品であることから、競合品には該当しないと判断したということでございます。

次に、3 ページをお開きください。申請品目、バイコックス アイアン注射液。申請者名は、バイエル薬品株式会社でございます。競合品目は、御覧のとおりでございます。競合品目を選定した理由としましては、バイコックス アイアン注射液はグレプトフェロン溶液（デキストラン鉄の一種）とトルトラズリルを有効成分とし、鉄欠乏性貧血の予防及び子豚のコクシジウム病の発症防止を効能効果とする製品である。そのため、デキストラン鉄を有効成分とし、子豚の鉄欠乏性貧血の効能効果を持つ注射液の中で2019年の上半期、最も売上げの高いトンキー200を競合品目と選定した。トルトラズリルを有効成分とし、子豚のコクシジウム病の発症防止を効能効果とする製品は、経口投与剤しか承認されておらず、豚用バイコックスとなる。豚用バイコックスはバイエル薬品株式会社の製品であるため、その後発品で2019年の上半期、最も売上げの高い豚用コクシックスと2番目に売上げの高い豚用メイズリルを競合品目として選定したというものでございます。

次に、4ページをお開きください。申請品目、ブラベクト スポット犬用。申請者は、MSDアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目は、御覧のとおりでございます。競合品目を選定した理由としましては、犬のノミ・ダニ駆除剤で滴下タイプの製剤について売上げ順に選定したというものでございます。

次に、5ページをお開きください。ブラベクト プラス猫用。申請者は、MSDアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目は、御覧のとおりでございます。競合品目を選定した理由は、猫のノミ・ダニ、猫回虫、猫鉤虫の駆除に効果がある製剤について売上げ順に選定したというものでございます。

次に、6ページをお開きください。6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影響を受ける企業リストを記載しております。左欄に基準名、右側に影響を受ける企業を記載しております。御覧のとおりでございます。

また、7番目としまして、動物用医薬品の休薬期間の可否及び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。鉄及びトルトラズリルを有効成分とする配合剤たる注射剤につきましては、こちら、御覧のとおり、影響を受ける企業を記載しております。

次に、7ページを御覧ください。次に、申請品目としまして、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤で、申請者はゾエティス・ジャパン株式会社でございます。競合品目は、御覧のとおりでございます。競合品目を選定した理由としましては、豚の肺炎に対する効果効果を有する注射剤であるため。申請品目は牛を対象とした効果効果も承認されていますが、本申請は豚に対する使用禁止期間の変更であるため、豚を対象とした効果効果を有する製剤を競合品目として選定したということでございます。

以上でございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明について、何か御質問等、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御了解いただいたということで、これに基づいて、委員の先生方からの申出があった状況について、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○事務局 各委員の先生方からの申出状況について、御説明いたします。

事務局で取りまとめをしましたところ、審議品目及び競合品目の資料作成におきましては、審議、議決ともに、御参加いただけない委員はいらっしゃいませんでした。利益相反

にしましては、関崎委員におかれましては、審議事項 1 の①エコポークシガ、③バイコックス アイアン注射液、及び審議事項 3 に関して議決には御参加いただけません。また、薬事分科会審議参加規程第 8 条に基づく申出をいただいておりますので、審議事項 2 においても御退出いただくことになります。

そのほかの委員におかれましては、審議、議決とも御参加いただけます。

以上、御報告申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございます。

関崎委員におかれましては、私の方からお声がけいたしますので、その節はよろしくお願いいたします。

それでは、審議に入りたいと思います。議事次第の順に進行させていただきます。

まず、審議事項（1）の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エコポークシガ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座長の山本委員から、御説明願います。

○山本委員 エコポークシガはMeiji Seika ファルマ株式会社から申請された製剤で、組換え大腸菌で産生いたしました無毒変異型の毒素（S t x 2 e）を有効成分とし、アルミニウムアジュバントを含有する、豚用の不活化ワクチンです。本製剤は1月14日に開催され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、新有効成分含有動物用医薬品ということで、6年としています。

詳細につきましては、事務局から説明があります。よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、製剤について説明いたします。

それでは、書棚の資料 1、エコポークシガをお開きください。右側のボタンを聴講者モードに選択してください。今、98ページになっていますが、大丈夫でしょうか。

それでは、説明させていただきます。

本剤は2013年以降、欧州諸国を中心に、30か国で既に販売されております。国内において浮腫病は集団的に多発しており、また、長期持続化傾向となり、生産者の経済的被害が大きくなっております。しかしながら、国内では浮腫病ワクチンはまだ開発されておらず、その対策は、抗菌薬、特に、二次選択薬であるコリスチンが多く使用されているのが現状であり、薬剤耐性菌出現のリスクを高めている問題もございます。

次に、臨床試験について説明します。国内2施設で臨床試験が実施されました。今回の試験では2施設ともに試験期間中に浮腫病の発生はなかったため、主評価項目には浮腫病の発生率ではなく、抗体応答陽性率が採用されました。抗体応答陽性率は対照薬である生理食塩水と比べて、有意に高いことが確認されました。また、4日齢以上の豚に対して安全であることが確認されました。

14-3のまとめの項でございますが、こちらにおきまして、参考資料として、欧州で実施された臨床試験の成績について記載がされております。欧州で実施された臨床試験の結果から、浮腫病の感染がある野外条件下においては、浮腫病による死亡率の低減と臨床症状の軽減効果を有することが確認されました。そして、浮腫病の感染がない野外条件下においては、中和抗体検出率が国内外で同程度であることが確認されました。

それでは、審議経過票に戻ります。

本申請につきましては、令和2年1月14日に開催された動物用生物学的製剤調査会で御審議いただき、承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。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年とするとされました。

事務局からの説明は以上です。

なお、資料として配布はしていませんが、小川委員から事前に意見をいただいております。

記載整備事項としまして、安全性試験の注射部位の病理組織学的検査において、軽度、中等度、重度の慢性炎症の評価が記載されていますが、その程度の記入について記載が必要ではないか、というものでございました。こちらにつきましては、現在、申請者に確認しているところでございます。

本指摘につきましては、承認の可否に影響するようなことではないため、事務局と別途小川委員とやりとりさせていただいて、内容について確認させていただきたいと思っております。

以上でございます。御審議のほど、よろしく、お願いいたします。

○山田部会長 どうも、ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等がございましたら、お願いいたします。

○磯貝委員 329ページ、真ん中ぐらいのところになります。先ほど説明されていたとこ

ろで、中和抗体検出率が投与後21日目で77.2%とあって、「%」で片方が出ているのに対して、「エコポークシガ投与群は死亡率と発症率の両方で有意に低い値を示した（ともに0.0%）」と書いてあるけれども、ここは文章的に前が「%」で出ているならば、恐らく、「エコポークシガ投与群は死亡率、発症率ともに0%であった」、括弧書きとして有意差があったというふうに記載した方がいいのではないのでしょうか、対比文章として少し紛らわしいなと思います。

○山田部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 その箇所につきましては、適切に修正させていただきたいと思います。御指摘ありがとうございました。

○山田部会長 そのほか、何か、ございますでしょうか。

よろしいですか。特にそのほかにはないので、御承認をいただいたものと認めたと思います。

○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年とさせていただきます。

○山田部会長 ごめんなさい、関崎先生に議決のところでお知らせするのをちょっと失念して、申し訳ありませんでした。

それでは、続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の②アップカード錠0.75、同3及び同7.5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、御説明をお願いいたします。

○河上委員 アップカード錠はベトキノール・ゼノアック株式会社から申請されました、トラセミドを有効成分とする製品であり、犬のうっ血性心不全に用いる経口の利尿薬であります。

本剤は、1月17日に開催されました動物用一般医薬品調査会における、事前の調査審議を終了し、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、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

本製剤は、ベトキノール・ゼノアック株式会社から申請されましたアップカード錠でござ

います。

有効成分はトラセミドでございます。1錠中のトラセミドの量により、アップカード錠0.75、3及び7.5の3種類がございます。

効能又は効果は、犬のうっ血性心不全に関連する水腫（浮腫）及び滲出を含む臨床症状の改善及び維持でございます。

用法及び用量は、体重1kg当たり0.1から0.6mgのトラセミドを1日1回、経口投与するものでございます。割線により錠剤を分割して、用量を調整できるようになっております。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。

次に、概要を説明させていただきます。

トラセミドは、スルホニル尿素-ピリジン系のループ利尿薬でございます。僧帽弁閉鎖不全に伴ううっ血性心不全に対する薬物療法には、主に、利尿薬、血管拡張薬、強心薬の3つが使用されており、国内においてはACE阻害薬及びピモベンダン製剤が動物用医薬品として承認されています。しかし、心不全に用いる利尿薬として、日本で承認された動物用医薬品はなく、人用医薬品のフロセミドやトラセミドなどの利尿薬が使用されているのが現状です。

フロセミドは動物用医薬品として、ディマゾン注がございますが、本製剤とは効能が異なります。トラセミドはフロセミドと比較して、消失半減期が長く、排尿効果が一日中持続することから、犬及び飼い主の生活の快適性が向上するものと考え、開発が進められました。

本製剤は2015年7月にEUで承認され、現在、表に示した国で販売されております。

安定性試験についてです。原薬は長期保存試験で60か月の安定性が確認され、加速試験、苛酷試験も実施されております。製剤の安定性につきましても、長期保存試験で36か月の安定性が確認され、加速試験、光安定性試験のほかに、開封後安定性試験も実施しております。

毒性試験のまとめを示します。トラセミド投与後には利尿作用や脱水に関する変化、腎臓への影響が認められました。フロセミドでは、認められる催奇形性や一過性の聴覚障害は、トラセミドでは認められませんでした。また、変異原性も認められませんでした。

安全性試験は、犬を用いて、本剤を1日当たり0.1、0.3及び0.6mg/kgを13週間、経口投与して行いました。対照群にはプラセボ錠を投与しました。

試験の結果、薬理作用に起因する変化が認められたものの、ほかの重大な有害作用は認

められなかったことから、常用量0.1から0.6mg/kgにおける安全性は担保されているものと考えられました。安全性試験は常用量で試験をしましたが、犬における13週間反復経口毒性試験では、0.8mg/kg以上の投与で腎臓に異常が生じることが確認されており、使用に伴う安全性については、十分評価されているものと考えられました。

薬効薬理試験について御覧ください。本製剤の用量決定に当たりましては、まず、健康な犬を用いた2つの薬力学試験から用量設定を行う範囲として、0.2から0.8mg/kgを選定しました。うっ血性心不全の自然発症犬を用いた野外条件下での用量確認試験では、有効かつ腎機能に影響を及ぼさない用量か否かについて確認しました。

その結果、本製剤のさらなる低用量や、より柔軟な用量調節、具体的には0.1mg/kg刻みでの用量増減が必要であることが示唆されました。これらの理由から、用量範囲を0.1から0.6mg/kgに設定して、再度、臨床試験を実施し、有効性及び安全性を評価することになりました。

吸収等試験についてです。本製剤を犬に絶食又は給餌条件下で経口投与した場合に、AUCで有意差が認められました。従って、本製剤を使用する際には、投与するタイミングを一定にして使用することが望ましいと考えられたことから、使用上の注意に記載しております。本製剤を14日間、連日投与した場合の蓄積性は認められませんでした。主剤のトラセミドは、尿中に未変化体として60から70%排せつされ、一部は肝臓の肝ミクロソームで代謝されます。

次に、臨床試験についてです。14-2の試験が0.1から0.6mg/kgの用量で実施した臨床試験となります。本試験はフランス、ドイツ及びスペインで実施しました。フロセミド錠（ディマゾン）を対照薬として、ニューヨーク心臓協会の心機能分類を獣医学用に改変した改変NYHA分類のステージⅡ、Ⅲ及びⅣに分類されるうっ血性心不全（僧帽弁膜症又は拡張型心筋症）のため受診し、かつ、心不全に起因する肺水腫、胸水又は腹水の症状を有するか、1回以上の既往もあり、利尿薬による長期の外来治療を必要とする3kg以上の犬を組入れました。

さらに、利尿薬投与により改善が期待できる犬を第1層、症状の維持が期待できる犬を第2層とする、2つの層に分類し、試験を行いました。

有効性の主要評価基準は、投与84日目における有効率としました。有効とは84日目に0日目と比較して、臨床症状の改善（第1層及び第2層）又は臨床状態の安定化（第2層のみ）が得られ、なおかつ、肺水腫、胸水、腹水、いずれも試験組入れ時と比較して悪化し

なかった場合と定義しました。有効性の主要評価基準について非劣性アプローチを用い、オッズ比とその97.5%信頼区間下限値を算出することにより、両製剤の有効率を比較いたしました。

試験結果について御覧ください。本製剤群126症例、対照のディマゾン群125症例について評価しましたが、84日目における有効率は、対照のディマゾン群で60.3%に対し、本製剤群で65.4%であり、本製剤は対照薬に対して非劣性であると結論されました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和2年1月17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、御審議いただきました。

その結果でございますが、3点、条件がございました。

1点目は、使用上の注意の中の重要な基本的注意の必要に応じて併用する薬剤の例示及び相互作用のCYP3A4により代謝される薬剤の例示として、ジゴキシンを追加すること、というものです。

2点目は、使用上の注意の「相互作用」の「併用する場合に、治療効果に応じて用法・用量の変更が必要になる心臓病治療薬」の例示として、ピモベンダンを追加すること、というものでございます。

3点目は、臨床試験の実施の際に使用した投与早見表について、販売時には掲載しないことというものです。

いずれの御指摘についても、記載整備等の対応がなされ、調査会の先生方から御了解をいただきました。

これにより、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年とされています。

続きまして、毒劇薬の指定について、御説明いたします。

急性毒性試験において、ラットの経口で5,000mg/kgでも死亡例はなく、ラットの静注においても、500mg/kgで死亡例が認められませんでした。経口での慢性毒性試験で、ラットに12か月投与でNOAELが1mg/kg/日、犬に91日投与で、NOAELが0.8mg/kg/日未満であり、臨床投与量0.1から0.6mg/kgの10倍以下で毒性が認められていますが、トラセミドの薬理作用に基づく変化と考えられました。

臨床試験での有害事象では、多尿、多飲、嘔吐等が認められておりますが、トラセミドの薬理作用によるもの、及び腎不全によるものが多く、死亡例も症状の進行等によるもの

であることから、安全域が狭いとは考えませんでした。

また、同様の資料を用いて評価された人用医薬品においても、原薬及び製剤は劇薬に指定されていないことから、動物用においても同様に、原薬及び製剤ともに毒劇薬に指定する必要はないとの御判断をいただきました。

本申請については、事前に弓削田委員から御質問をいただきました。当日配布資料のNo. 12を御覧ください。

御質問は、4点ございます。1点目は、効能又は効果において、心不全により貯留する場合の臨床症状として「滲出」とありますが、「漏出」又は「変性漏出液」ではないかというものでございます。これに対して、申請者は、「滲出」を「漏出」に変更すると回答しております。

2点目でございますが、使用上の注意に「腎不全の犬には使用しないこと」とありますが、腎不全とは具体的にどのような症状でしょうか、また、10%以上に腎機能検査値の上昇が生じるのであれば、IRISステージで記載した方がよいのではないかとこのものでございます。

これに対して、申請者は、腎不全とは腎臓の機能が低下し、本剤の投与により有害事象を招くおそれ、あるいは、有効性が期待できない状態を示すとしております。臨床試験の結果から、投与禁忌となる腎不全には、急性腎不全及び慢性腎不全のIRISステージ4が該当するものとしております。よって、専門的事項の1、禁忌の「腎不全の犬には使用しないこと」を「急性腎不全（尿閉、急性糸球体腎炎）及び慢性腎不全（IRISステージ4）を呈する犬には使用しないこと」の記載に修正すると回答しております。

また、臨床試験の結果より、専門的事項の3、重要な基本的事項に「慢性腎不全（IRISステージ3）を呈する犬には、腎機能、脱水状態の有無及び血清中電解質濃度の状態をモニターしながら慎重に投与すること」との注意事項を追加する旨、回答しております。

次に、使用上の注意、専門的事項の5、副作用の「本剤の投与中、腎機能の低下が極めて高頻度にみられる」との記載でございますが、IRISステージの結果を記載するよう修正すると回答しております。

3点目の御質問になりますが、使用上の注意に記載されている耳介の内側の紅斑の作用機序について記載したらどうか、というものでございます。

これに対して、申請者は、耳介の内側は食物アレルギーによる皮膚症状の好発部位なので、類似した発生機序とも考えられますが、機序は明らかではないことから、発生の理由

や作用機序について記載できないと回答しております。

4点目は、使用上の注意の相互作用の3番目の注意について、セファロスポリン系の薬剤でも耳毒性のリスクが高まる可能性があるのか、というものでございます。

申請者は、既承認のセフォベンナトリウム製剤において、聴覚異常が報告されていることから、耳毒性のリスクが高まる可能性が否定できないと考えていると回答しております。

また、小川委員からも御意見をいただきました。毒性試験の一覧表の誤記及び記載整備に関するもので、小川委員からも承認に関わる問題点はないとコメントいただいております。小川委員は、本日、御欠席でございますが、申請者からは修正する旨回答され、その確認については事務局でよいということで、小川委員からも御了解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。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしくお願いいたします。

弓削田先生、事前の質問事項に対する回答については、全てこれでよろしいということでしょうか。

○弓削田委員 はい。

○山田部会長 それ以外の点について、委員の先生方から御意見、御質問等があれば、よろしくお願いいたします。どうぞ。

○磯貝委員 1つお聞きしたいのですが、臨床の現場では、片側の腎臓が奇形でほとんど機能していないけれども、もう片方の腎臓で、特に異常値は出ていないというケースがあると思います。そういう場合、こういう薬は、問題ないのでしょうか。

○弓削田委員 この薬は、そもそもの慢性うっ血性心不全の個体に、主役として使う薬ではないことと、常時使う薬ではありませんので、優先順位といいますか、やはり、急性肺水腫が一番多いですが、あとは慢性的なうっ血性心不全の症状で、どうしても利尿薬を使う時にはそちらを優先して、片方の腎臓が正常に動いて、推移を見ていくのですが、そちらが大丈夫であれば、短期間でまず治療を使用して、状態が安定すれば使用を中止するという、間欠的に使うという方法で維持することが多いです。

○磯貝委員 了解しました。

もう一点、961ページについてですが、用量のところ、病理の慢性毒性試験の

ときに、「一方、2.5mg/kg及び」というところで「主として腎臓への影響が認められた」とあって、その後の文章で、「これは、より低用量の0.4mg/kgを犬に52週間経口投与した試験において、腎臓の」、ずっと組織の話が載っています。この高用量の場合の13週と、低用量の52週と同様の病理組織という意味ですか。

もしかしたら、これは文章が抜けたのではないかなと思ひまして、念のため、これは事務局の方で確認していただいたらと思います。

○山田部会長 事務局、いかがですか。確かに、何か文章が変なような。

○事務局 御指摘、ありがとうございました。こちらの文章につきましては、事務局で確認させていただいて、必要があれば修正等の指示をさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○山田部会長 よろしく願いいたします。

ほかに、ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、議決に入りたいと思います。特に御意見等なければ、御承認をいただいたものと認めたいと思います。

○事務局 専門的事項の禁忌の腎不全の犬には使用しないことというのが、御修正を申請者の回答で認めていただいたところですが、使用上の注意の腎不全の犬には使用しないことという記載は、基本的事項の犬に関する注意にも同じ記載がございます。基本的事項は飼い主様向けの注意事項であることを考えると、専門的事項での注意と同じように記載することは、専門的過ぎて不適切と、事務局では考えます。

よって、基本的事項の犬に関する注意の中の「本剤は腎不全の犬には使用しないこと」というのを削除するか、若しくは文言を修正して記載することがよいと考えますが、いかがでしょうか。

○山田部会長 弓削田先生、いかがですか。

○弓削田委員 最近、飼い主様も非常に情報がたくさんありますので、載せるのであれば、同じように、具体的に載せていただきたいと思います。

○山田部会長 削除しない方がいいですか。

○事務局 先ほどの申請者の回答と同じように、尿閉や急性糸球体腎炎、IRISステージ4を呈する犬には使用しないことというような形で書いたものでよろしいということでしょうか。

○山田部会長 1つの説明書の中に同じ文言がペーストされて出てくるわけですね。専門

的事項に書いてあれば要らないのではないですか。

○弓削田委員 そうですね。削除でもいいと思います。

○山田部会長 その辺、事務局で検討していただければと思います。

○事務局 削除するか、例えば、飼い主様向けの注意喚起でございますので、獣医師の指示に従って投与することとかという文言の方がいいのかなと思いました。その点、いかがでございましょうか。

○弓削田委員 そうでしたら、腎機能低下を呈する個体に関しては、獣医師の指示に従って、というような文言の方が、この病気は、いずれは確実に死亡する病気なので、何かあったときに訴訟の時によくないと思うので、この文言でない方がいいと思います。

○事務局 具体的にお示しいただきまして、どうも、ありがとうございます。それでは、腎機能が低下している症例については、獣医師の指示に従って投与することといったような文言に修正させていただきます。ありがとうございます。条件としまして、効能・効果の文言を「滲出」から「漏出」に換えること、あとは、使用上の注意の記載を申請者の回答のようにするというの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年とさせていただきます。また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

○山田部会長 それでは、続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の③バイコックスアイアン注射液の製造販売承認の可否及び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御説明をいただきます。

○河上委員 バイコックス アイアン注射液は、バイエル薬品株式会社から申請されました、鉄とトルトラズリルを有効成分とする配合剤であり、子豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止及び鉄欠乏性貧血の予防を効能又は効果とする注射剤であります。

本剤は、1月17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調査審議を終了し、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、再審査期間は新動物用配合剤ということで、6年、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当と判断されました。

詳細に関しましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局 本製剤は、バイエル薬品株式会社から申請されました、バイコックス アイアン注射液でございます。

有効成分はグレプトフェロン及びトルトラズリルでございます。

効能又は効果は、子豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止及び鉄欠乏性貧血の予防でございます。

用法及び用量は、1 から 3 日齢の子豚に体重 1 kg 当たり製剤として 0.55mL（トルトラズリル 20mg、鉄 100mg）を頸部筋肉内に単回投与するものでございます。

グレプトフェロンとトルトラズリルの配合は、動物用のものとしては初めてとなりますので、新動物用配合剤となります。

なお、本製剤は畜産動物に使用されるものであるため、休薬期間の可否についても製造販売承認の可否の中で、併せて御審議いただくこととなります。

次に、概要を説明させていただきます。

現在、子豚のコクシジウム病も鉄欠乏性貧血も、生後 1 週間前後から発症することから、ほぼ同時期の、生後 3 日齢以内にコクシジウム病発症防止薬と鉄剤が投与されております。複数回投与による子豚へのストレスを軽減するために、コクシジウム病発症防止薬であるトルトラズリルとデキストラン鉄の一種であるグレプトフェロンを一つの製剤に配合し、単回投与する製剤を開発しました。本製剤は海外におきましては、2019 年 5 月に欧州連合にて承認されております。

製剤の安定性試験は VICH ガイドラインにより、3 ロットを検体として実施しております。長期保存試験及び加速試験を実施していますが、6 か月の加速試験は終了し、長期保存試験は、申請時に 12 か月まで終了しており、現在、継続中です。いずれの試験項目においても、継時的な変化は認められておりません。

これらの試験結果より、本製剤の有効期限は 1 年に設定しております。

毒性試験資料について示しました。本剤に配合されているトルトラズリル及びグレプトフェロンは、既承認の有効成分です。各成分については参考資料、配合剤についてはラットを用いた経口及び経皮の急性毒性試験を行い、それぞれの有効成分と配合剤の毒性を比較、検討した結果、いずれも、各毒性試験の致死用量を含む最高用量でも死亡例はなく毒性は相加的であると推定されました。

また、トルトラズリル及びグレプトフェロンを含有する注射液の対象動物及び使用者への安全性を評価するために、皮膚刺激性及び眼刺激性試験を実施した結果、いずれの試験においても、皮膚及び眼刺激性は認められませんでした。

次に、安全性試験一覧表を御覧ください。本製剤を予定投与用量である体重 1 kg 当たりトルトラズリル 20mg、鉄 100mg の 1 倍量及び 3 倍量を 14 日間隔で 3 回反復投与、5 倍量で

単回投与して、対象動物安全性試験を実施しました。

3 倍量での 3 回反復投与試験では、本製剤と関連があると見られる死亡が発生しました。3 倍量投与群の子豚に認められた異常臨床所見は、鉄投与に起因するものと考えられ、死に至った原因は、鉄過剰がもたらした免疫不全と、多臓器の二次感染性疾患及び炎症性疾患と考えられました。しかしながら、1 倍量投与群と 5 倍量投与群において報告された有害事象は、対照薬群でも観察されており、また、生後同時期の子豚によく見られることから、本製剤とは無関係と考えられました。

注射部位に関しては、1 倍量 3 回反復投与群では、3 回目の注射後に炎症と皮膚線維化が認められたのに対し、5 倍量投与群では、注射部位に局所異常所見は認められませんでした。

以上の結果から、体重 1 kg 当たりトルトラズリル 20mg、鉄 100mg の 3 倍量 3 回投与は、鉄過剰状態につながるため、新生子豚には安全ではないと考えられましたが、本剤は子豚の生涯に一度投与するだけで済むため、用法・用量内の使用を注意喚起することで、反復的な過剰投与のリスクは大幅に低減すると考えられます。従って、新生子豚においては、推奨用量の 5 倍に当たるバイコックス アイアン注射液の単回筋肉内投与は、安全であると考えられました。

次に、効力を裏付ける試験の概要一覧表を御覧ください。トルトラズリル・鉄配合注射液の用量決定を目的として、実験室条件下でオーシスト約 1,000 個を生後初日の動物に経口的に実験感染させ、臨床症状及びオーシスト排せつをコントロールするトルトラズリルの最小有効量を決定するための、3 つの試験を実施しました。

これらの結果から、コクシジウム病をコントロールするトルトラズリルの最小有効量は 5 mg/kg 若しくは 10 mg/kg とされました。

用量確認試験の結果を御覧ください。資料番号の 10-4 になりますが、野外条件下において、実験室条件下で確認された最小有効量のトルトラズリル 5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群をトルトラズリル・鉄配合注射液を用いて比較しました。その結果、トルトラズリル 10 mg/kg で投与した場合でも、全ての株のオーシスト排せつを十分にはコントロールできないことが示唆されました。

よって、資料番号 10-5 では、トルトラズリル 5 mg/kg 用量を除外し、10 mg/kg 以上の用量で 2 回目の野外有効性試験を行いました。2 回目の野外有効性試験の結果、陰性対照群及び本剤の 10 mg/kg 低用量群では、生後 2 週目にオーシスト排せつ数が最高値に達し、糞

便1g当たりのオーシスト数であるOPGの平均値も高値を示したのに対し、本剤の20mg/kg高用量群、及び陽性対照であるトルトラズリル20mg/kgのバイコックス経口投与群では、生後2週目のオーシスト排せつピークは認められず、3週目にオーシスト排せつ数が、僅かに増加したのみでした。

以上の結果から、野外条件下においてIsospora suisの感染拡大をコントロールできるのは、トルトラズリル・鉄配合注射液のトルトラズリル20mg/kg用量であることが示唆されました。

次に、吸収・分布・代謝及び排せつに関する試験について示します。吸収等試験一覧表を御覧ください。

雄ラットを用いたトルトラズリルの薬物動態試験において、トルトラズリルのみ含有した注射剤と、トルトラズリルとグレプトフェロンを含有する注射剤を比較した結果、トルトラズリルとその代謝物の曝露量に関して、非常に類似したパターンを示しました。このことから、グレプトフェロンはトルトラズリルとその代謝物の曝露量に、生物学的に意義のある影響を及ぼさないと考えられました。

次に、本製剤を2日齢の子豚に、トルトラズリル20mg/kgで単回筋肉内投与し、被験薬投与前と投与後85日間のトルトラズリルと、その主要代謝産物であるトルトラズリルスルホキシド及びトルトラズリルスルホンの血漿中薬物動態を検討しました。その結果、いずれの活性物質も、投与85日後には血漿中から消失し、個体間のばらつきも大きくありませんでした。

次に、臨床試験資料について示します。臨床試験はコクシジウム病の発生歴が確認された養豚場において、本製剤の単回注射により、欧州の9施設で実施されました。対照薬には鉄剤を用いました。主要有効性評価基準は、オーシスト排せつ日数及び糞便スコアによる下痢の発生日数とし、被験薬群は対照薬群と比較して、オーシスト排せつ期間と下痢の発生期間の短縮が認められた場合に、有効と判断しました。

その結果、オーシスト数が0より大きい日数、及び糞便スコアが2よりも大きかった日数の評価において、対照薬群と比較して被験薬群が有意に短かったことから、本製剤のコクシジウム病に対する発症の防止の有効性が裏付けられました。

また、貧血の予防効果に関して、国内で製造販売承認されているグレプトシルを対照薬として、ヘモグロビンのデータを解析したところ、ヘモグロビン濃度は両群ともほぼ正常値の範囲内であることから、本製剤の貧血の予防的効果が確認できました。

残留試験について御説明いたします。本製剤を単回筋肉内投与した子豚において、組織中に残留するトルトラズリルと、その主要代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの量の測定を、VICHガイドライン48に準拠して実施しました。なお、本製剤の有効成分であるグレプトフェロンは、鉄が必須の微量元素であることから、ポジティブリスト対象外であるため、残留分析の対象としませんでした。

試験結果において、3時点以上で、各3例以上の定量値という解析の要件を満たした部位は、肝臓のみでした。肝臓の解析結果において、投与後28日、42日及び56日の肝臓のトルトラズリル相当残留濃度と、投与後の経過時間との関係図においては、特記を要する異常値は認められず、残留濃度の減衰傾向が示されました。残留試験ガイドラインの休薬期間の評価方法に準拠して休薬期間を算出した結果、肝臓の休薬期間は43日と算出されました。

また、注射部位を含め、そのほかの臓器、組織において、参考のため3時点目の定量限界未満の全ての値に、定量限界値の $0.01 \mu\text{g/kg}$ を代入して統計解析を行った結果、最も休薬期間が長かったのは、筋肉、皮膚・脂肪及び小腸で、47日でした。また、3時点目の定量限界未満の全ての値に、定量限界の2分の1の値である $0.005 \mu\text{g/kg}$ を代入して統計解析を行った結果、最も休薬期間が長かったのは、皮膚・脂肪及び小腸で、やはり、47日でした。

さらに、休薬期間設定の評価をするために、各臓器、組織におけるトルトラズリル相当量の平均値+3SDを算出した結果、投与後42日では、注射部位周辺部（リング）と腎臓以外の全ての部位で残留基準値を上回っていましたが、投与後56日には全ての部位で残留基準値を下回りました。

以上のことから、統計解析上の休薬期間は43日、若しくは47日でしたが、平均値+3SDでは、投与後56日には全ての部位で残留基準値を下回っていたため、より確実に残留しない期間として、56日を休薬期間として設定しました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和2年1月17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、御審議いただきました。

その結果でございますが、使用上の注意に、本剤を廃棄する際に、環境や水系を汚染しないよう注意するよう注意喚起を追加することと、コクシジウム症の浸潤の経歴がある、又は浸潤が疑われる場合のみに使用するよう、注意喚起を追加することとの、2点の御指摘をいただきました。

いずれの御指摘についても、使用上の注意の追加の対応がなされ、調査会の先生方から御了解をいただきました。

これにより、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。

また、令和2年1月29日には動物用医薬品残留問題調査会におきまして、御審議いただきました。その結果でございますが、特に、御指摘等はございませんでした。

これにより、調査会における休薬期間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、再審査期間は新動物用配合剤ということで、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御説明、いたします。

トルトラズリル及びグレプトフェロンは既承認の成分であり、いずれも毒劇薬に指定されております。製剤としての急性毒性は、表の上2つに記載しておりますが、ラットにおいて経口及び経皮投与で、いずれもLD₅₀は2,000mg/kgを超える結果となっております。

以上のことから、原薬及び製剤のいずれも毒劇薬に指定しないこととする、との御判断をいただきました。

本申請については、事前に礮貝委員から御質問をいただきました。

当日配布資料のNo. 13を御覧ください。

「パスツールピペットを用いて子豚に0.831mLずつ投与」との記載がありますが、そこまで正確に投与しているのか、という御質問です。

これにつきまして、申請者は、1mLに平均1,204個のオーシストが含まれており、オーシスト1,000個となるようにパスツールピペットで子豚に投与しております。0.001mL中にも約1個のオーシストが含まれるため、小数点3桁まで正確に投与しているとの回答でした。

礮貝委員からは、その他誤記についてもコメントいただいておりますが、そちらにつきましては、資料の最終差し替えのときに修正してもらうこととしております。

事務局からの説明は以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございました。

ただいまの事務局からの御説明につきまして、御意見、御質問等がございますでしょうか。礮貝委員は今の事務局への回答でよろしいですか、御質問に関して。

○磯貝委員 お任せしますと伝えています。

○山田部会長 ほかの委員の方々、何かございますでしょうか。

よろしいですか。

特にないようですので、議決に入りたいと思います。

関崎委員、恐縮ですが、ちょっと席をお引きいただいて、議決に入りたいと思います。

特段の御意見等ございませんので、御承認をいただいたものというふうに認めたいと思います。

○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、新動物用配合剤ということで、6年とさせていただきます。

また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

○山田部会長 それでは、続きまして、審議事項3の動物用医薬品の休薬期間の可否及び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、鉄及びトルトラズリルを有効成分とする配合剤たる注射剤に関して、事務局から御説明願います。

○事務局 ただいま御審議いただきましたバイコックス アイアン注射液について、使用規制省令の一部改正案について御説明させていただきます。資料No. 7、使用規制省令新旧バイコックス アイアン注射液というファイルが開かれていますでしょうか。

今回の改正案は、本剤の有効成分である鉄及びトルトラズリルの豚に対する基準を新たに追加するものとなります。使用規制省令の別表第2の表の動物用医薬品の欄に「鉄及びトルトラズリルを有効成分とする配合剤たる注射剤」、動物用医薬品使用対象動物欄には「豚（生後3日を超えるものを除く。）」、用法及び用量欄には「1日量として体重1kg当たり鉄100mg以下及びトルトラズリル20mg以下の量を筋肉内に注射すること」、使用禁止期間欄には「食用に供するために、と殺する前56日間」を追記します。

説明は以上になります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、御意見、御質問等ございますでしょうか。

よろしいですか。特にないようですので、議決に入ります。

関崎先生、また恐縮ですが、よろしくお願いいたします。

特に、御意見等ございませんので、御承認をいただいたものといいたしたいと思います。

○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。

なお、使用基準の設定改廃に当たっては、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。

○山田部会長 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の④ブラベクト スポット犬用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御説明いただきます。

○河上委員 ブラベクト スポット犬用は、MSDアニマルヘルス株式会社から申請されました、フルララネルを有効成分とする製品であり、犬に寄生するノミ及びマダニの駆除を効能又は効果とする外皮投与剤であります。

本剤は、1月17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調査審議を終了し、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、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年、又は令和6年5月15日までのいずれか長い方、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断されました。

詳細に関しましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

本製剤は、MSDアニマルヘルス株式会社から申請されました、ブラベクト スポット犬用でございます。

有効成分はフルララネルでございます。

効能又は効果は、犬に寄生するノミ及びマダニの駆除となります。

用法及び用量は、その上でございますが、犬の肩甲骨間背部にピペット全量を滴下するものでございます。フルララネル25mg/kgを基準量として投与することとされており、内容量の違いにより、0.4mL、0.89mL、1.79mL、3.57mL及び5.0mLの5種類がございます。

本製剤は平成30年5月16日付で承認されております○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○となり、別製剤として、犬の効能を取得しようとするものであり、効能追加となりますので、新効能動物用医薬品となります。

次に、概要を説明させていただきます。

本製剤は、フルララネルを主剤とする滴下用のノミ、ダニ駆除剤です。フルララネルはイソキサゾリン系の化合物であり、作用機序はγ-アミノ酪酸作動性塩素イオンチャネルのアンタゴニストと分類され、節足動物のGABA作動性塩素イオンチャネルに作用し、過度の興奮を起こすことで、ノミ及びマダニを死亡させます。

また、節足動物のグルタミン酸作動性塩素イオンチャネルにも作用することとされております。フルララネルはラセミ体として合成されますが、殺ノミ及びマダニ作用はS体のみに認められております。

フルラネルを有効成分とする動物用医薬品は、犬用の経口チュアブル剤の「ブラベクト錠」、猫用の「ブラベクト スポット猫用」が既に国内で承認、販売されています。いずれのブラベクト製剤も、従来の他製剤の有効性の持続期間が1か月であるのに対して、3倍の3か月間と、長いことを特徴としております。本製剤である犬用スポット剤は更に長く、4か月の持続性を特徴としております。

次に、本製剤の安定性ですが、本製剤は既に承認されております○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○ですので、詳細は省略させていただきますが、25℃で36か月間、安定である
ことが示されております。

毒性試験の一覧を示します。フルララネル原薬の毒性につきましては、ブラベクト錠のときに御審議いただいております。

製剤としての急性毒性、皮膚刺激性、眼刺激性などの成績を示しました。製剤の急性毒性のLD₅₀は、最大投与量の2,000mg/kgより大きく、皮膚や目に対する刺激性は認められませんでした。

犬に対する安全性の結果の一覧表を示します。本剤の臨床投与量は4か月間隔の単回滴下投与ですが、本安全性試験では、臨床投与量の1、3、5倍量を約2か月間隔で3回連続投与しました。その結果、いずれの動物におきましても、臨床観察、体重、摂餌量等に影響は認められず、血液検査や尿検査等におきましても、臨床的に意義のある有意な差は認められませんでした。これらのことから、本剤の犬での忍容性は良好であることが分かりました。

また、犬が本剤をなめたときを想定し、犬における臨床予定適用量の最高濃度を経口投与し、安全性を確認しました。その結果、投与直後から5分間に流涎が認められたほかは、局所的又は全身的に忍容性は良好でした。流涎については有害事象の情報提供のため、使用上の注意に記載しました。

薬理試験の一覧表を示しました。フルララネルとして25mg/kgを投与した場合、ノミでおよそ6から7か月、マダニでは約4か月の駆除効果の持続が認められております。シャンプー等の影響も確認しております。

吸収等の試験の一覧表を示しております。本製剤を犬へ単回滴下投与して薬物動態を検

討したところ、最高血中濃度到達時間は平均30日で、半減期は20.9日、生物学的利用率は24.7%でした。また、犬ではフルラネルはそのほとんどが未変化体で代謝され、主な排泄経路は糞中でした。

臨床試験は、欧州の3か国及び国内で実施しました。いずれも、被験薬は本製剤、対照薬としてフィプロニル製剤を用いて、非劣性試験を実施しました。海外の試験では、有効性の評価結果に記載されておりますとおり、投与後84日までの被験薬投与群のノミ駆除率は90%以上、ダニの駆除率は80%以上を示し、いずれも対照薬に対して非劣性が示されました。

試験期間中に投与との因果関係が強く疑われると判定され、比較的頻度が高く観察された副作用としまして、投与部位に軽度で一過性の紅斑、脱毛が認められましたので、使用上の注意の副作用の項目に、その旨を記載しております。

国内の臨床試験の成績を示します。有効性は来院時における試験群のノミ又はマダニの駆除率が、いずれも対照薬に対して非劣性であることが示され、かつ、試験群の駆除率が80%以上の場合、有効としました。投与後120日、約4か月までの被験薬投与群のノミ駆除率は、いずれの来院時期についても100%、マダニの駆除率は87.9から97.0%であり、いずれも、対照薬に対して同等以上であり、非劣性が示されました。また、被験薬の安全性に影響を及ぼすような有害事象は認められませんでした。

以上、海外及び国内での臨床試験成績により、フルラネルのノミ及びダニに対する駆除効果は、対照薬と同等以上であり、国内の臨床試験の成績では、その持続期間はおよそ4か月であることが示されました。また、臨床上問題となるような局所的、全身的な副作用も認められなかったことから、本剤は犬のノミ及びマダニの駆除剤として有効で、特に持続性において有意性があり、安全性も含めて、その有用性は高いものと判断されました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和2年1月17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、御審議いただきました。

その結果でございますが、2点条件がございました。1点目は、使用上の注意において、「投与の際に手袋を装着することなどにより、皮膚に付着しないように注意することを明確に注意喚起すること」というものです。

こちらにつきましては、「使用時には手袋を装着することが望ましい」との注意を、「使用時には本剤が手につかないよう、ゴム手袋等を装着すること」に修正しております。

2点目は、指摘事項5に対する回答の記載を、誤解のない表現に修正することというも

授乳中の犬にはつけない方がいいから、処方しなければいいのですけれども、この薬剤が安全かどうかということなのかと、私は理解をしております。あと、授乳中の犬というのは、母犬からほとんど離れずに動き回りますので、2日間、乾くまでに時間が掛かるとなりますと、授乳できないことになり子犬が死に至る可能性がありますので、この回答は、何か論点がずれているように感じました。

以上です。

○山田部会長　ありがとうございます。

事務局、この点に関して、いかがでしょうか。

要するに、弓削田委員からの事前の問合せに対して適切に答えられていないのではないかとということですけれども。

○事務局　後段のところに、子犬が投与部位に接触したことによる有害事象は含まれていない等、その辺のことは書かれているのですが、御指摘のとおり、十分かどうかというところが事務局としても判断が難しいところがあるので、御審議いただければと思います。

○山田部会長　今の点に関して、ほかの先生方、いかがでしょうか。

これは、例えば弓削田委員のご提案のように、授乳中の犬への投与はしない方がいいというふうにすることは不都合なのですか。

○事務局　申請者にそこを確認はしていませんけれども、いずれにしても、臨床現場で懸念があるとすれば、そういった御指摘をいただければと思いますが。

○山田部会長　いかがでしょうか。犬や猫の臨床に詳しい委員の方がほかにいらしたら。

座長、お願いします。

○河上委員　例えば、子猫の場合ですと、出生時の体重が100gと少し、また、子犬の場合ですと出生時の体重が、ビーグル程度ですと300g程度なものですので、子犬の方が若干大きく生まれてまいりますけれども、弓削田委員が仰るとおり、安全性に関しては弓削田委員の御指摘のとおり、生まれたばかりの新生子犬に関しても、やはり、危険性はあるかと思っています。

後々、審議されます猫用に関しては、使用しないようにという注意喚起をされるようですので、これに合わせた方が、私も今となってはよろしいのではないかというふうに感じます。

○山田部会長　ありがとうございます。

それでは、承認云々よりも注意書きをどうするかということなので、この点については、

部会でそういう意見が出たということで、申請者と事務局で検討していただいて、適切な対応をしていただければと思うのですが、その内容については、弓削田先生と座長の河上先生に御報告いただければいいのではないかと私は判断しますが、それでよろしいでしょうか。

では、そのようにお取扱いいただければと思います。ほかの点について、御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

特になさそうですので、議決に入りたいと思います。

今の点を事務局で確認していただくということで、御承認いただいたとしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

先ほどの授乳中への犬への投与について、使わないこととするようなことを申請者と検討して対応を考えるということで、その内容は弓削田先生、河上先生及び座長に御報告という形にさせていただきたいと思っております。以上を条件に、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年とさせていただくところですが、本剤と〇〇〇〇〇の再審査期間が令和6年5月15日までとされておりますことから、2年又は令和6年5月15日までの、いずれか長い方とさせていただきます。

また、原薬及び製剤は、毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ちょうど3時になったのですが、ここで休憩を取った方がいいかと思います。あそこの時計で3時10分まで、8分間休憩したいと思います。よろしくお願いします。

午後3時02分休憩

午後3時10分再開

○山田部会長 皆さん、お戻りになられたようですので、再開したいと思います。

続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の⑤、ブラベクト プラス猫用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、御説明願います。

○河上委員 ブラベクト プラス猫用は、MSDアニマルヘルス株式会社から申請されましたフルララネル及びモキシデクチンを有効成分とする製品であり、猫のノミ、マダニ、猫回虫及び猫鉤虫の駆除を、効能又は効果とする外皮投与剤であります。

本剤は、1月17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調査審議を終了いたし、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、再審査期間は新動物用配合剤ということで、6年、フルララネル原薬は毒劇薬に指定せず、また、モキシデクチン原薬及び製剤は劇薬に指定するということが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

本製剤は、MSDアニマルヘルス株式会社から申請されました、ブラベクト プラス猫用でございます。

有効成分は、フルララネルとモキシデクチンでございます。

効能又は効果は、猫のノミ、マダニ、猫回虫及び猫鉤虫の駆除とされています。

用法及び用量は、猫の肩甲骨間背部に直接ピペット全量を滴下するものでございます。

フルララネル40mg/kg、及びモキシデクチン2mg/kgを基準量として投与するものであり、内容量の違いにより0.4mL、0.89mL、1.79mLの3種類がございます。

フルララネルとモキシデクチンの配合は、動物用のものとしては初めてとなりますので、新動物用配合剤となります。

次に、概要を説明させていただきます。

本製剤は、フルララネル及びモキシデクチンを主剤とする滴下用の外部内部寄生虫駆除剤です。フルララネルは、イソキサゾリン系の化合物であり、作用機序としましては、先ほど御審議いただきましたブラベクト スポット犬用と同様です。

一方、モキシデクチンは、ネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマクロサイクリックラクトンであり、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発します。

作用機序としましては、主に膜貫通性のグルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルに作用して、塩素イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられております。

本製剤は、モキシデクチンを含むことから、2019年7月現在、犬糸状虫の予防の効能が、欧州域を中心に承認されています。しかし、欧州のEMAで評価された際に提出された犬糸状虫の臨床試験成績は、人工寄生による薬理試験であること、かつ、国内での臨床試験を行っていなかったことから、犬糸状虫については、今回申請の効能効果からは削除しております。

これにつきましては、申請者は、今後、国内で犬糸状虫の臨床試験を実施する予定にしておき、本製剤の承認後に追加効能の申請をしたいと考えております。

従って、本申請では、海外での承認内容とは異なり、効能又は効果を、ノミ、マダニ、猫回虫及び猫鉤虫の駆除としております。

製剤の安定性試験を示します。長期保存試験、中間的試験、加速試験を実施しております。25度の長期保存条件下において、36か月の安定性が確認されております。

原薬のフルララネル及びモキシデクチンは、既に承認されている成分ですので、その毒性については既に評価されております。

製剤を用いて実施した毒性試験を示します。製剤の毒性試験は、いずれも申請製剤よりもモキシデクチンを2倍量含有するもので実施しております。急性毒性は、ラットを用いた経口・経皮で実施されております。各成分の相互作用については、ラットの経口投与で実施しており、急性毒性の相互作用は、相乗的ではなく、相加的であることが示されております。

製剤の特殊毒性試験としては、ウサギを用いて皮膚刺激性、眼刺激性試験、マウスを用いて、局所リンパ節試験を実施しており、眼刺激性が認められています。眼刺激性につきましては、使用上の注意で、注意喚起をしております。

安全性の試験成績を示します。本製剤は、3か月間隔での単回滴下投与の製剤ですが、安全性試験では、臨床投与量の1、3、5倍量を約2か月間隔で、3回、連続投与しました。

その結果ですが、いずれの動物におきましても、臨床観察、体重、摂餌等に影響は認められず、血液検査や尿検査等におきましても、臨床的に意義のある有意差は認められませんでした。

これらのことから、本剤の猫での忍容性は、良好と考えられました。

また、猫がグルーミングなどで、本剤をなめた時を想定し、臨床適用量の上限を経口投与して安全性を確認しましたが、忍容性は良好でした。

ただし、投与後に嘔吐や流涎が認められたことから、使用上の注意の副作用の項目に、その旨を記載しました。

薬理試験の結果を示します。本剤をフルララネルとして40mg/kg、モキシデクチンとして2mg/kgを滴下投与した場合、ノミではその駆除効果が3か月間、ダニでは2から3か月間、持続することが確認されました。

内部寄生虫では、猫回虫及び猫鉤虫に対する駆除効果が確認されております。

吸収等試験の一覧を示します。猫にフルララネル及びモキシデクチンを滴下投与したとき、フルララネルの最高血漿中濃度到達時間は10日、半減期は14.7日、生物学的利用率は44.8%でした。

モキシデクチンの最高血漿中濃度到達時間は3日、半減期は26.4日、生物学的利用率は26.2%でした。

フルララネル及びモキシデクチンの、臓器組織への分布は脂肪組織に多く、次いで肝臓、腎臓、筋肉の順でした。

排せつにつきましては、フルララネル及びモキシデクチンは、尿中よりも糞便中で多く検出され、量・成分とも、主たる排せつ経路は糞便中であることが示されております。

臨床試験は、ノミ及びマダニに対する臨床試験と、猫回虫及び猫鉤虫に対する臨床試験の2つが実施されております。ノミ及びマダニに対する臨床試験は、欧州2か国で、ノミ又はマダニの寄生が見られた猫について実施しました。対照薬として、フィプロニル含有のスポット剤を用いました。

被験薬群のノミ駆除率は93%以上、マダニ駆除率は88%以上を示し、いずれも対照薬に対して非劣性が示されました。

猫回虫及び猫鉤虫に対する臨床試験は、欧州の4か国で線虫類の感染が確認された猫について実施しました。対照薬として、エモデプシド及びプラジクアンテルを含有するスポット剤を用いました。

幾何平均で算出した猫回虫に対する糞便中虫卵減少率は、被験薬群では99.97%、対照薬群では99.93%でした。犬小回虫、鉤虫、毛細線虫類に対する糞便中虫卵減少率は、被験薬群、対照薬群、ともに100%でした。

投与後の線虫類非感染の猫の割合は、被験薬群では98.30%で、対照薬群の96.55%に対して、非劣性であることが確認されました。

また、これら海外で実施した臨床試験で認められた副作用として、軽度で一過性の投与部位の脱毛、表皮落屑、掻痒が報告されていることから、使用上の注意に、これらの情報を記載しました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和2年1月17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、御審議いただきました。

その結果でございますが、1点、条件がございました。

先ほどのブラベクト スポット犬用と同じ条件となりますが、使用上の注意において、「投与の際に手袋を装着することなどにより、皮膚に付着しないように使用することを明確に注意喚起すること」というものです。こちらにつきましても、「使用時には、手袋を装着することが望ましい」との注意を、「使用時には本剤が手につかないよう、ゴム手袋等を装着すること」に修正しております。回答内容について、調査会の先生方から御了解をいただきました。

これにより、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、新動物用配合剤ということで、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、御説明いたします。

本製剤の有効成分であるフルララネルは、ブラベクト錠を承認する際に原薬については、毒に毒劇薬の指定は必要ないものと御判断いただいております。また、モキシデクチンは、既に動物用医薬品等取締規則において、モキシデクチン及びその製剤は劇薬とするとされております。

この中で、モキシデクチン0.5%以下を含有する外用剤については除外されますが、本製剤は1.4%含有するため、製剤についても劇薬となります。

本申請については、事前に、弓削田委員から御質問をいただきました。当日配付資料のNo. 15を御覧ください。

御質問は、「使用上の注意で、塗布後、乾くまで触れないように注意喚起がなされているが、触れない方がよいのであれば、授乳中の猫への投与は実際不可能なので、禁止した方がよいのではないか」というものでございます。

こちらは、ブラベクト スポット犬用の時とは異なり、申請者は、フルララネルとモキシデクチンを配合した製剤を用いた猫での繁殖毒安全性試験が実施されていないことから、最新の海外の添付文書では、「妊娠中あるいは授乳中の猫については、投与が勧められない」と変更されていたので、当該動物への使用上の注意を、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」というものを、「使用を避けること」に変更すると回答しております。

事務局からの説明は、以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。
○山田部会長 ありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等、ございますでしょうか。弓削田先生、今度はいかがですか。これは大丈夫ですね。ほかに、御質問、ないでしょうか。よろしいですか。

それでは、議決に入らせていただきます。

特段の御意見等、ございませんので、御承認いただいたものと認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

こちらは、この使用上の注意を、「使用を避けること」と変更することを条件に、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、新動物用配合剤ということで、6年とさせていただきます。

また、フルラネル原薬は、毒劇薬に指定しないこととし、モキシデクチン原薬及び製剤は、劇薬に指定することとさせていただきます。

○山田部会長 それでは、次の審議に入りますけれども、関崎委員におかれましては、審議事項に関して、薬事分科会審議参加規程第8条に基づく申出をいただいておりますので、申し訳ございませんが、御退席いただきたいと思います。

(関崎委員 退席)

○山田部会長 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、事務局から御説明、お願いいたします。

○事務局 資料の方、出させていただきました。動物用生物学的製剤基準の一部改正について、表示されているかと思います。

それでは、説明を始めさせていただきます。

今回は、5件の製剤基準の改正で、規格の改正が1件、各条の一部改正が3件、製剤のシードロット化に伴う各条の追加が1件、ございます。

初めに、規格の改正として、シードロット規格の改正について説明をさせていただきます。こちら、改正内容は、シードロット製剤の製造用材料となる鶏についての変更でございます。この鶏については、SPF鶏群由来である必要がございます。SPF規格では、鶏貧血ウイルス、以後、CAVと申しますけれども、この抗体が陰性の条件も含まれております。

今般、日本国内にございますSPF鶏群の供給施設におきまして、CAV抗体の陽性群が広がってしまいまして、施設はその清浄化に努めているところでございますけれども、完全に清浄化することができておらず、現在、国内でこの抗体陰性鶏を確保するというこ

とが困難な状況が生じております。

製造用材料としての鶏は、現在は、鶏コクシジウムワクチンの製造にのみ使用されておりますけれども、このことにより、鶏コクシジウムワクチンの供給に支障を来しているところがございます。

この状況について、解消する目的で、こちらにお示ししているとおり、中間工程でのCAVの迷入否定試験を実施する場合においては、シードロット製剤で用いるSPF鶏の条件からCAVを除くことのできる規定を、新設いたしました。

これに対応しまして、該当するコクシジウム製剤の各条の基準について、変更いたしました。

この3-3の「原液の試験」の中で、CAV抗体陽性群由来の鶏を製造工程中のどこかで用いていた場合に、原液において、当該試験を実施するというようにしております。

否定試験に用いる細胞としては、MSB1細胞を使用しておりまして、継代を繰り返して、異常が認められたものについて、VP-1たん白遺伝子を検出するPCRを行い、確認する方法となっております。

もう1つのコクシジウム製剤の基準についても、この同様の変更を行っております。

続きまして、狂犬病不活化ワクチンの基準の一部改正です。

主旨としては、3-5-2に規定しております原液におけるたん白窒素定量試験を削除するという変更になります。こちら、少し分かりにくいので、反映後の本文の方に移ります。

たん白窒素定量試験については、安全性の観点から確認している項目でございますけれども、こちらの3-6-6に記載のとおり、小分製品においても同じ試験が設定されております。原液段階での試験は、小分製品段階での規格値を確保するためにモニタリング的に実施する項目でもありますけれども、接種を義務づけている狂犬病のワクチンということもございまして、製造上の管理についても、基準にて規定されておりました。

たん白窒素含有量は、培養液中の成分の夾雑物のほかにも、ウイルスたん白の量にも依存して高くなりますので、培養方法の改良等により、高い抗原量の原液ができた場合に、この規格値を満たせないというようなケースが出てきます。

基準が制定された当時に比較して、GMPでの厳格な管理がなされ、小分製品でのたん白窒素含有量は、各社においてこの規格値をはるかに下回る、低い値で管理されているという状況がございますので、これらを考慮いたしまして原液段階での試験については削除

するという変更を行いました。

こちらが、最後の基準になりますけれども、製剤のシードロット化に伴うシードロット基準の新設についてです。

こちらは、豚のA p pの1・2・5型の不活化菌液及びA p pの組換え毒素たん白、並びにマイコプラズマ・ハイオニューモニエの不活化菌液を混合した不活化製剤となっておりまして、こちらがシードロット規格に適合することを、1の定義のところに定めております。

2の製法におきまして、各製造用株について、マスター、ワーキング、プロダクションのシード菌を規定しております。

規定したシード菌について、この3の試験法において、不活化細菌のシードロット規格で規定される同定試験と夾雑菌否定試験を規定しております。

組換えたん白発現系の大腸菌については、3.1.1.3.1に示すように、組換え遺伝子等の安定性確認試験を実施することとなっております。

シードの試験以降の内容につきましては、既存のシードロット製剤の各条の内容と同じになっておりますので、説明は省略させていただきます。

以上、駆け足で申し訳ございませんが、説明は以上になります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明に関しまして、御意見、御質問等ございますでしょうか。

私から確認させていただきたいのは、最初のシードロット規格の変更の、CAVが、SPFコロニーに入り込んでしまって、個々に調べなければならなくなったということですか。

○事務局 個々に調べるというか、抗体陽性群の鶏を使わざるを得ない状況になっていて、コクシジウムを鶏に接種をして、その鶏の糞からつくるといようなワクチンになっていきますので、そこから製造された原液についてCAVの否定を行うというところで、ひとまの担保をするという状況になっております。

○山田部会長 今回、どうしてそういうことが起こったかということを、きちんとコントロールできないと、ほかのSPFで規定している病原体で同じようなことが起こる可能性というのは、どうなのですか。

要するに、本来、SPFできちんとSOP等を決めて飼育していて、汚染するわけがな

いようなものが汚染してしまったわけですね。そうすると、ほかのものについても、こういう事態が起こってしまうと、そのたびに規格を変えたりするのでしょうか。これは非常にゆゆしきことが起こったのではないかと思いますけれども。

○事務局 SPF規格は、ニューカッスルウイルスやIBウイルス等、様々な病原体があるのですけれども、基本的には鶏を飼っているところは、もし疾病が入った場合には、オールアウトして消毒をして、ということで対応できていますけれども、このCAVだけに限っては、どうしてもそれをやっても、また鶏を入れた時に出てしまうということがあって、かなり苦慮しているというところですよ。

ほかの疾病については、鶏舎をオールアウトにして消毒すれば、また、フリーなものに対応できているということになっています。

○山田部会長 その鶏舎に持ってくる、新たに入れるその雛ですか、それは、そういう環境で飼われていない。要するに、雛は陽性の雛が来ってしまうからだめだということではないのですか。

○事務局 その鶏舎に何か残っているようです。もともと来るものが汚れているというよりは、その鶏舎が汚れている。だから、入って感染してしまうということだと思います。

○山田部会長 鶏舎が汚れたのは、汚れた鶏が来たから汚れたのではないですか。

○事務局 もともとはどこから来たのかということはあるとは思いますが。

○山田部会長 そこが、根本が崩れてしまうと、鶏が。例えば鶏の細胞を使うようなシードロットでも、SPF鶏から作る等と書いてあるわけですね。

○事務局 はい、そうです。細胞ですとか発育鶏卵を使って作っているワクチンについては、このように「CAVフリーでなくてもよい」とするつもりは、今のところ毛頭ないのですけれども、このコクシジウムだけは、どうしても、鶏の生体をどうしても使わなければならないので。今、供給が、そういう状況でできないということで、策として原液の段階でチェックをしてという形を取らせていただきたいというものになっています。

○山田部会長 ほかの病原体については、心配はしなくても大丈夫ということですか。

○事務局 はい、全然心配しておりません。

○山田部会長 分かりました。ありがとうございます。

○事務局 補足的に申し上げますと、日本国内だけではなくて、EUの方のSPFの規格の中でも、CAVは特出しで外されているところがあります。アメリカでもそういう状況の通知が出ていまして、やはり、完全にフリーとすることはCAVについては難しいとい

う状況が出てくるのかと思います。

○山田部会長 分かりました。ほかは、よろしいですか。

それでは、これについても、議決に入りたいと思います。特段、反対意見等、ないので、御承認いただいたものと認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。原案どおり、薬事分科会の方に報告をさせていただきます。

○山田部会長 それでは、次の審議に入る前に、関崎委員にお戻りいただきください。少々、お待ちください。

(関崎委員 入室)

○山田部会長 再開いたします。

続きまして、審議事項（４）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、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤に関して、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

本件は、動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正に関する要望ということで御審議いただくものでございます。

使用禁止期間は、農林水産省令で定められており、この省令の変更等につきましては、当部会に諮問して御判断いただくということになっておりますので、御審議いただきます。

本件は、ゾエティス・ジャパン株式会社から、当該省令の一部改正の要望が出されたものでございます。

要望の内容は、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤につきまして、豚における使用禁止期間を、現行の「食用に供するためにと殺する前28日間」を、今回、「と殺する前16日間」に短縮することを要望するというものでございます。

初めに、要望が提出されることになった経緯について、御説明させていただきます。

当日配付資料No. 16を御覧ください。

「休薬期間の設定における注射部位筋肉の取扱いについて」というものでございます。

休薬期間は、各臓器・組織中の残留濃度がMR L以下になることを保証する期間を推定して設定されます。これまでは、注射部位筋肉についても、注射部位以外の筋肉や他の臓器・組織と同様に扱われていたため、注射部位筋肉がそれ以外の筋肉より高い残留濃度を示す場合、注射部位筋肉の残留濃度データに基づき注射部位筋肉の残留濃度がMR L以下

となる期間を推定して、休薬期間が設定されてきました。

そのため、注射部位筋肉以外の残留濃度データに基づき、設定した場合と比べて、長い休薬期間が設定される場合があります。また、米国等では、このような取扱いが行っていないため、同一製剤でも、日本が長い休薬期間となっております。

一方、注射部位筋肉を、人が繰り返し摂取する可能性は極めて低いと考えられるため、人が摂取した際の安全性が担保されるのであれば、休薬期間の設定に、注射部位筋肉の残留濃度データを用いる必要は必ずしもないと考えられました。

ただし、食肉衛生検査所等における畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査では、注射部位筋肉と、それ以外の筋肉が区別されとは限らないため、休薬期間経過後であっても、検体の残留濃度がMR Lを超える可能性があります。

以上の状況を踏まえて、厚生労働省と農水との間で、休薬期間設定における注射部位の取扱いについて整理したのが、次の2のところとなります。

注射部位筋肉が、最も長く残留すると考えられる場合であっても、注射部位筋肉の残留を考慮しないで、休薬期間を設定した際のリスクとベネフィットを勘案してリスクが許容されると判断される場合、必ずしも、注射部位筋肉の残留濃度データを休薬期間の設定に用いる必要はないこととしました。

この場合、注射部位筋肉以外の臓器・組織の残留濃度データを用いて休薬期間を設定すると、休薬期間経過後であっても注射部位筋肉においてMR Lを超える可能性があるため、注射部位筋肉を人が摂取した場合の安全性を確認するため、以下の取扱いをすることとします。

①として、休薬期間経過時点の注射部位筋肉の残留濃度データを、筋肉の残留濃度とした場合の推定摂取量を算出し、人が摂取する全ての筋肉に、注射部位筋肉の残留濃度データの濃度が残留とした場合の曝露量を確認する。

②として、①により、人が注射部位筋肉を摂取した場合の曝露量が問題ないことが確認できない場合には、注射部位筋肉の残留濃度が、MR L以下となることが推定される時点不休薬期間として設定することを検討する。

この取扱いに準じて、牛及び豚を対象とするガミスロマイシンの注射剤の承認時には、注射部位筋肉の残留濃度データを用いずに、休薬期間が設定されております。

この事例を参考として、今般、使用規制省令の一部改正の要望書が出されたものでございます。

それでは、資料の方を御覧ください。

ゾエティス・ジャパン株式会社が承認を有するツラスロマイシンを有効成分とし、豚に対する効能を有する注射剤には、ドラクシン及びドラクシン25があります。ドラクシンとドラクシン25は、ツラスロマイシンの濃度違いの製剤となります。豚に対する使用禁止期間は、ドラクシンの承認申請時に添付した残留試験において、残留基準値MR L以下への残留濃度の減衰が最も遅かった注射部位筋肉の結果に基づき、平成24年12月に28日と設定されております。

一方、平成30年5月に使用禁止期間が設定されたガミスロマイシンに対しては、その審議において、注射部位筋肉の残留濃度を用いた曝露評価を実施し、人が摂取した場合の安全性を確認することにより、注射部位筋肉の残留濃度データを用いないで使用禁止期間が設定されております。

ツラスロマイシンとガミスロマイシンは、いずれも、15員環のマクロライド系抗生物質で、その作用機序は同一であり、毒性学的影響も類似していることから、同じ考え方をツラスロマイシン製剤に対しても適用することが可能であると考え、本要望が提出されました。

なお、ドラクシンは、牛に対する効能も承認されておりますが、今回の申請では、牛の使用禁止期間の変更は、対象とはしておりません。

ツラスロマイシン製剤に対する豚の使用禁止期間は、現在、28日間と設定されています。これは、ドラクシンの承認申請時に添付した残留試験2試験において、MR Lを超える残留が認められた組織について、残留試験法ガイドラインに従い解析を行い、残留濃度がMR Lを下回るまでの期間が最も長かった注射部位筋肉での結果に基づいています。

注射部位筋肉を除いて評価を行う場合、脂肪での結果に基づく16日間が、最も長い期間となります。また、米国及び欧州での使用禁止期間は、それぞれ、5日及び13日間と、日本よりも短い期間が設定されております。

変更を希望する使用禁止期間、16日間経過後の推定残留濃度に基づき、人が摂取した場合の曝露評価を行いました。ツラスロマイシンの理論最大一日摂取量TMD IのADI 0.015mg/kgに対する比は、国民平均で11.4%、最も高い幼小児でも29.6%です。

注射部位残留濃度の推定値は、ドラクシンの残留試験2試験のうち、海外試験では、注射部位残留濃度の直線回帰により $1.02\mu\text{g/g}$ と算出されました。国内試験では、直線性が非有意であり、算出できなかったことから、16日より前の15日時点での平均残留濃度1.89

$\mu\text{g/g}$ を推定値としました。

これらのうち、高い方の $1.89\mu\text{g/g}$ でもMR L 2 ppmより低いことから、豚の筋肉のMR Lをこの値で置き換えて、推定摂取量の合計を算出しても、そのAD I 比はTMD I 試算に基づく結果より低くなると考えられました。

また、投与16日後より前の、最終評価時点における注射部位筋肉のツラスロマイシン相当濃度の「幾何平均+3SD」は、国内試験では投与15日後の結果から $4.06\mu\text{g/g}$ 、海外試験では投与12日後の結果から $4.29\mu\text{g/g}$ と算出されました。

豚の筋肉のMR Lを、高い方の $4.29\mu\text{g/g}$ に置き換えて算出したツラスロマイシンの推定摂取量の合計のAD I 比は、国民平均で23.0%、最も高い幼児でも60.5%であり、このように厳しい想定でも、摂取量はAD I の80%を超えないことが確認されました。

ただし、これは最悪のケースを想定してのリスク評価結果であり、実際には、人が摂取する全ての畜産物にツラスロマイシンがMR L レベルで含まれる可能性はほとんどなく、注射部位筋肉を摂取する可能性についても、非常に低いと考えられます。

従って、非常にまれな場合として、注射部位筋肉を摂取したとしてもAD I 比は10%にも満たないと推測されます。

また、欧州では、注射部位筋肉に対し、MR L の代わりに、残留参照値が規定されていますが、ツラスロマイシンでは、その値は $6\mu\text{g/g}$ とされており、先ほどの推定残留濃度 $1.89\mu\text{g/g}$ が、安全な濃度であることが裏付けられます。

ドラクシン25については、ドラクシンと生物学的に同等な製剤であり、1か所当たりの最大投与量がドラクシンよりも少ないことから、注射部位残留がドラクシンと比べて著しく高くなる可能性は低く、ドラクシンと同じ使用禁止期間が適用できると考えます。

以上の理由から、ツラスロマイシン製剤の豚に対する使用禁止期間を28日間から16日間に変更することは妥当であるとの結論に至りました。

審議経過票になりますが、令和2年1月29日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会におきまして、使用規制省令の改正につきまして、御審議いただきました。

その結果でございますが、1点、条件がございました。要望の概要の表について、「実際の算出過程の詳細や、使用した値に関する情報を補足した上で、正確な記載に修正すること」というものでございます。

修正については、調査会の先生方から御了解をいただきました。今回の説明は、修正されたもので説明させていただきました。

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。

次に、使用規制省令の改正案について、お示しします。

使用規制省令の別表第1の表のツラスロマイシンを有効成分とする注射剤において、使用禁止期間の欄について、現行の「食用に供するためにと殺する前28日間」となっているものを、左側の改正案で下線を引いておりますが、「と殺する前16日間」としたいとのことでございます。

審議の結果、使用禁止期間は短縮することが妥当であると判断された場合は、動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令を改正し、使用禁止期間は短縮することとなります。

この是非につきまして、よろしく御審議をお願いいたします。以上でございます。

○山田部会長 ありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等、ございましたらお願いいたします。どうぞ。

○鬼武委員 もう、調査会の方でも審議されていることをもう一度お尋ねしたいのですけれども、No. 16の資料で、例えば、ここで「米国等で注射部位における残留基準が取扱いをされてない」という書き方があるのですけれども、これは、例えば、アメリカの場合は食用動物に供するもので、注射部位があるものについては食用に回さないというか、そういう適正獣医規範か何かで、そういうものが食用に回らないという規制があるから、その部分を例外としているのでしょうか。

日本の場合は、逆に、その注射部位が食用に回るということは、やはりあるのですか。そのため、こういうようになっているのですか。その辺、理屈がよく分からなかったもので、教えていただけますでしょうか。

○山田部会長 事務局、分かりますか。

○事務局 はい。まず、米国の扱いは標的臓器を決めてやっていますので、場合によっては筋肉に、そもそも、MRLが作られてないというような整理がされていたりします。

いずれにしても、絶対にその注射部位が流通しないということを担保する制度になっているというわけではなくて、やはり、その注射部位を、この場合ですと摂取するという可能性がほとんどないわけでございますけれども、万が一摂取したとしても、その安全性を十分担保した上で、基準を設定している。

ですから、使用基準が守られていれば、注射部位は、MRL自体は超える可能性があっても、それを摂取したときの安全性は担保されるという考え方ですね。

アメリカですと、非常に長く残留する臓器を標的として、そこにMRLをつくるという原則的な考えがありますが、必ずしも、注射部位の残留濃度データを考慮して、MRLが設定されているということはありません。すみません。少し分かりづらいかもしれないです。

○河上委員 御質問の、正しい回答にはならないと思うのですが、牛の場合ですと、筋肉内注射というのは一般的に、臀部、お尻の筋肉に注射いたします。ただ、豚の場合は、案外、豚の皮膚は固くて分厚いので、お尻にはなかなか注射できませんので、耳の付け根の後ろ、耳根部の皮膚の柔らかいところを狙って注射しますので、あまり食用にはならない部分なのかなと私は感じています。そういった背景があるのかなというように、私は思っております。

○事務局 これまでEUや米国に比べまして、同じ製剤でも、この製剤もそうですが、非常に長い休薬期間が、日本で設定をされていました。

それは、やはり、注射部位筋肉の残留が、そのMRLを下回るまで見るということをしていたためです。ですが、No. 16の裏の上の方に参考というところがありますけれども、現場で投薬履歴等を、と畜検査の場合に出していただくようになりますので、そういったものを確認して注射部位であると判断された場合には、他の部位がMRL以下であることが確認されれば、MRL以上になってしまっている注射部位に関しては、部分廃棄するか、基準を超えているということに関しては、そういう扱いにはなりますけれども、そこは現状に合った、実態に合った取扱いをしていきたいという、そういう考え方です。

○鬼武委員 分かりました。ちょっと、私の質問の仕方が悪かったと思うのですが、例えば、2000年代ぐらいにコーデックスで話された時に、残留動物薬量を決める際に、一方で、動物用薬を使う場合には、適正獣医規範で、そういう部位は取り除かれるものとコード・プラクティスに書かれたような気がしたので、それが前提としてあって、その上で、思っていたものですから、それでまず質問を致しました。

牛の場合と豚の場合も、実際には食べる部位には回らないようになっているということであれば、その部分については、理解できました。

それともう1つ、全然関係ないかもしれませんが、例えば、動物用医薬品の場合で、今回はADIに基づいてMRLを決めているのですが、残留動物薬の場合も、

例えば、Acute reference doseが決められていれば、それに基づいて一番高い部位からの安全性ということで考えていい、ということになるのでしょうか。今回、多分、AD IでMR Lが個別に設定されていると思うのですけれども。

○事務局 既に既存の事例のガミスロマイシンの時に、厚労省の方の薬事・食品衛生審議会の食品衛生分科会の方の部会がございまして、MR Lを設定するところですが、そこで審議をされたときに、やはり、現状としてはAD Iしか動物薬に関しては設定されていないということで、AD Iと比較しています。急性参照用量(Acute reference dose: AR f D)が設定されていれば、それを、今後、参照するということが考えられるのですが、現状としてはAD Iと比較しても大丈夫というところで担保しているのが現状です。

○鬼武委員 分かりました。動物薬は、多分、農薬と違って、国際的にもあまりAD Iの設定とかMR Lの設定が少ないことかもしれませんけれども、もしAcute reference doseがあれば、それを参照して、私は作るべきかなという気がしたので、そこを確認したかったのですけれども。もし、そういう場合が出た場合ですね、今後。

○事務局 はい。考え方としては、先生が仰るように、AR f Dで考えるのが適切だと思います。

○山田部会長 どうも、ありがとうございました。ほかには、ございますでしょうか。

私から少しお聞きしたいのですけれども、この配られたNo. 16の2のところに、「注射部位筋肉が最も長く残留すると考えられる場合であっても、そのリスクとベネフィットを勘案して」と書いてあるのですけれども、ここはどういうふうに受け止めればよろしいのでしょうか。今回の場合についても、リスクとベネフィットをどのように勘案して、こういう結果になったのかを教えていただければ。

○事務局 例えば、本剤に関しましては、先ほどの事務局からの説明にもありましたように、この注射部位を、想定といたしましては、この注射部位を、普通、通常の肉を食べる想定で、毎日ずっと食べ続けても、恐らく問題ないというような評価になったわけでございます。それであれば、恐らく、実際に市中で問題が発生するような可能性というのは、恐らく低いだろうというふうに考えています。

その評価に対して、この休薬期間を短縮するということですね、これが使用者に対してどれぐらいの利益をもたらすのかということをお勘案した上で、今回は検討してもよいだろうという判断に至りました。

今、AR f Dのお話等もございましたけれども、そのベネフィット、リスクの考え方と

いうのを、まだ、ちょっとARfDの検討もまだ、ということもありまして、なかなか難しいところではございますけれども、今できる範囲のリスクを十分考えるという意味で、こういう形を取りまして、それに基づいて、要望者からございました、そういった要望の内容を検討して、判断をしていきたいというふうに考えているところでございます。

○山田部会長 多分、こういう規制緩和のときは、理屈よりも一般の国民の方たちは、安心を重視すると思うのですよ。

そういうときには、どうしてそういうことに至ったか、科学的に説明するだけでなく、やはり、不安な気持ちを何とかきちんと解けるようなことをしないと、不安だけが先に走ってしまって、なかなか受入れてもらえないのではないかなということ、若干心配するので、こういうリスクとかベネフィットとかという言葉、例えば、ここで使ったりすると、リスクがどの程度であって、実際にどういうベネフィットがあるのだということが、やはり、それも科学的なことを超えて、要するにリスクコミュニケーションですね、そこがうまくいくような手立てを考えておく必要があるのではないかと思います、御質問したわけです。

○事務局 ありがとうございます。この資料のリスクとベネフィットという表現が、あまり適切でないような気がいたしますので、適切に「安全性を担保した上で、使用基準が守られて、きちんと使われる」ことが前提というところが分かるように、修正をさせていただければと思います。

○山田部会長 ありがとうございます。ほかには御意見。どうぞ。

○前田委員 ついていけなかったのですけれども、なぜ、牛は変えないのですか。すみません。説明あったと思うのですけれども、ちょっと、ついていけませんでした。

○事務局 特に理由はないのですけれども、申請者がそういった要望書を、牛の方は出してきてないということなので、今のところ、牛の方は、短縮が必要かどうかというところが、必要性が低かったのではないかと思います。

○前田委員 何か、豚だけ変えると牛は問題があるのかなというような、変な勘ぐりがありそうな気はします。だから、少し気になりました。

○事務局 それは、ございませんので。そこも誤解されないように工夫したいと思います。

○山田部会長 ほかに御意見等、ございますでしょうか。

調査会でも適正に審議されて、こういう結論で出てきているということですので、今出た御意見というのは、要するに、不安解消をきちんとしていただく、リスクコミュニケー

ションをきちんとしていただくということだろうと思います。

特段、強く反対する御意見はなかったということで、議決に入りたいと思いますけれども、御承認いただいたものと認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

原案どおり、薬事分科会に御報告させていただきます。

なお、使用基準の設定・改廃に当たっては、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。

○山田部会長 それでは、続きまして、報告事項に入りたいと思います。

報告事項の1つ目、動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局の方から、御説明、お願いいたします。

○事務局 それでは、動物用医薬品の諮問・承認状況について、報告させていただきます。

まず、諮問状況ですけれども、本日、本部会で御審議いただきました品目につきまして、2月13日に、薬食審に諮問をさせていただいております。

次に、承認状況でございます。こちら、前回の部会より本日までですが、本部会で、以前御審議いただいた製剤についての承認状況でございます。

イノボプレックスMD C V I + H V T、こちらにつきましては、1月23日に承認されております。また、プロジנקにつきましては、1月21日に承認されております。

以上、御報告でございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの御報告について、御質問等、ございますでしょうか。

特にないので、御了承いただけたものというふうに認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 続きまして、その他（1）の医薬品、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等の一部を改正する法律の公布について、事務局からお願いいたします。

○畜水産安全管理課 それでは、畜水産安全管理課薬事監視指導班の方から、御説明いたします。

当日配付資料のNo. 17の資料を御用意ください。

令和元年12月4日に、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等の一部を改正する法律、いわゆる、薬機法の一部改正が公布されましたので、それについて、簡単ではありますが、御説明いたします。

1 ページの下部を御覧ください。

薬機法についてですが、平成25年に公布された薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律の附則には、それぞれ検討規定が置かれておりまして、施行後5年をめぐりとして、改正後の規定等に検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとされております。

2 ページの上部を御覧ください。これを受けまして、厚生労働省において、改正法施行5年後の見直しの検討を行い、令和元年11月27日の臨時国会で成立し、同年の12月4日に公布されることとなりました。

下部を御覧ください。こちらは、改正の概要について1枚紙で示したものとなります。今回の改正では、大きく分けて、4つの改正項目がございます。

1つ目は、医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善。

2つ目は、住み慣れた地域で、患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し。

3つ目は、信頼確保のための法令遵守体制等の整備。

その他の事項が4つ目となります。

この中で、農林水産省として関連がある項目は、赤字で示しますとおりで、1に関する事項と、3の一部に関する事項となります。

改正法の施行については、公布の日から起算して1年以内に施行される項目、2年以内に施行される項目、3年以内に施行される項目があり、改正項目ごとに、段階的に施行していくこととなります。

この施行期日を定める政令については、今年度中に公布される見込みとなっております。

1 ページ以降で、農林水産省に関連する事項について、公布後1年以内、2年以内、3年以内に施行される項目ごとに、順番に御説明いたします。

次ページを御覧ください。

初めに、公布後1年以内に施行される項目について、御説明いたします。まず初めに、「先駆け審査指定制度」の法制化。これは、これまで「希少疾病用医薬品」等であった厚生労働大臣による指定制度について、日本・外国で承認を与えられている医薬品等と、作用機序が明らか異なる医薬品、医療機器、再生医療等製品を新たに「先駆的医薬品」等と指定し、また、小児用の用法・用量が設定されていない医薬品や薬剤耐性菌等による感染

症等、医療上ニーズが著しく充足されていない医薬品、医療機器、再生医療等製品を、新たに「特定用途医薬品」等と指定いたします。

この指定については、指定を受けたい者からの申請をもとに、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いた上で指定されることとなります。この指定がなされますと、優先審査の対象となり、特定用途医薬品等の一部については、希少疾病医薬品等と同様に、国が試験研究を促進するための必要な資金の確保や、税制上の措置を講じることとなります。

これらについては、動物用でも読み替えて適用することとなります。

次のページを御覧ください。

次に「条件付早期承認制度」の法制化。これは、患者数、農水の場合は対象の動物の数と読み替えますが、その数が少ない等により、治験に長期間を要する医薬品等を動物用で言うところの臨床試験に相当する検証的臨床試験以外の臨床試験等で、一定程度の有効性・安全性を確認した上で、製造販売後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施することなどを承認時に条件として付すことにより、先ほどの先駆的医薬品等、特定用途医薬品等、希少疾病医薬品等のように、医療上、特に必要性が高い医薬品等の迅速な市場への提供を図ります。

医療機器についても、基本的には同等の考え方ですが、医薬品とは異なり、段階的な臨床試験を実施しませんので、一定の臨床データがあるが新たに治験の実施が困難なものについて、製造販売後のリスク管理措置の実施をすること等を条件に、承認への迅速な市場への提供を図ります。

これについても、動物用で読み替えて適用することとしておりますが、検証的臨床試験等において、動物用では取り入れていない規定もあることから、農林水産省として個別の検討が必要となってきます。

次のページを御覧ください。「変更計画による事項の変更手続の見直し」。こちらについては、改良が見込まれている医療機器について、例えば、AIを活用した医療機器については、市販後に収集されるデータを利用して性能等が変更される見込みがあるもの、また、あらかじめ製造方法の変更の計画がある場合について等について、事前に変更計画の申出をしてもらい、その確認後、製造販売業者がその計画に従ったデータ等の収集を行い、計画された範囲内で変更することで、承認事項変更にかかる時間を短縮して承認することで、改良された医療機器の迅速な市場への提供を図ります。

こちらについても、動物用で適用することとなります。

医薬品に関する変更計画による事項の変更手続の見直しについては、公布後1年以内ではなく、公布後2年以内に、施行されることとなっております。

続いて、下部の方ですけれども、「個人輸入に関する規制等の見直し」というところで、こちらについては、これまで、国内未承認品の個人輸入については、販売事業等が目的でない場合、薬監証明の発給等により輸入できることが、通知により運用されてきましたが、今般、インターネットの普及等に伴い、個人輸入が容易になったことで、国内に持ち込まれる未承認品が急増しており、それを流通させたことによる健康被害等も発生しているということもあり、今般、個人輸入に関する規制が法制化されることとなりました。

動物用では、医療機器、部外品を除く医薬品、再生医療等製品につきましては、食用動物に使用された場合に、肉、乳等の生産物に成分が残留し、当該生産物を通じて人の健康に影響を及ぼす可能性があることから、現行法においても、輸入に関する規定を設けておりましたが、今回の法改正に伴い、個人輸入の手続についてが、より具体的に規定されることとなりましたので、そちらについて、動物用でも適用することとなります。

次ページを御覧ください。「安定供給の確保に向けたQMS調査の見直し」。動物用では、QMSではなくて、GMPとなります。こちらは、医療機器と体外診のみですが、これまで承認の際、製造管理、品質管理の方法に関する基準に適合しているかどうかを、人ではQMS、動物用ではGMP適合性調査を受ける必要がありました。

その際、調査対象範囲が、基準適合証に記載されている製造販売業者、製品群、製造所が全て同一であれば、適合性調査を省略することができましたが、安定供給のために同じ製造工程で複数の製造所を設定した場合、次に承認しようとする品目についても、複数の製造所を設定していなければ有効な基準適合証がなく、適合性調査を省略することができませんでした。

今般の法改正によって、基準適合証の一部しか利用しない場合であっても、適合性調査を省略することが可能となります。

「その他」のところ、下部の方ですけれども、治験対象薬物だけでなく、治験において用いる薬物等も副作用報告の対象となる規定や、模造に係る医薬品等の販売、製造等を禁止することに関する規定、また、これまで、病院、販売業者、医師等については、医薬品等の適正な使用のための必要な情報の収集に協力することとしていた努力規定について、追加で学術団体、大学、研究機関等も、そういう情報提供に関する努力をすることになりました。また、承認等に虚偽記載があった場合、承認取消し事由とする規定も追加される

こととなります。

以上が、公布後1年以内に施行される項目となります。

次のページを御覧ください。

続いて、公布後2年以内に施行される項目について、御説明いたします。

「変更計画による事項の変更手続の見直し」。こちらは医薬品についてですが、公布後1年以内に施行される医療機器と類似する項目となっておりまして、変更計画を事前に提出し、変更確認後、計画に基づいて、製造方法等の変更に係るデータを収集し、確認した変更計画に沿って変更がなされているかを確認することで、変更までの時間を短縮することとなります。

次のページを御覧ください。

「保管のみを行う製造所に係る登録」。こちらは、医薬品、医薬部外品の製造工程のうち、保管のみを行う製造所については、これまで「許可」が必要であったところですが、今回の法改正によって「許可」ではなく、少しハードルを下げた「登録」を受けることでよいこととなります。しかしながら、品質、有効性及び安全性の確保の観点から、重要と判断する保管の工程については、これまでどおり、「許可」が必要となります。

続いて、下部ですが、「国際整合化に向けたGMP/GCTP調査の見直し」。こちらは、現行では医薬品等の承認後、製造販売業者は定期的に製造所における製造管理、品質管理の方法に関する基準、GMP省令等に適合しているかを定期的に、品目ごとに行うこととなっておりますが、改正後は製造所の製造工程の区分ごとに適合性調査を実施できることになり、適合が確認された場合は、基準確認証というものが交付されることとなります。

製造販売業者が行う定期の適合性調査の際には、当該品目に関する製造所の製造工程の区分について、基準確認証が交付されている場合は、当該製造所の製造工程の区分については、適合性調査は省略することが可能となります。

次のページを御覧ください。

こちらは、「製造販売業者・製造業者・薬局・販売業者等における法令遵守体制の整備」についてです。これについては、今回の改正により、法令遵守に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員を、法律上に位置づけるために許可申請書にその旨を明記することとし、法令遵守のための指針や体制整備、総括製造販売責任者や薬局の管理者については、必要な能力及び経験を有する者を選任することとし、総括製造販売責任者等の権限を明らかにすることが規定されます。

また、製造販売業者は、総括製造販売責任者等の意見を尊重することについても、法律上に明記されることとなり、全体としてガバナンスの強化を図ることとなります。

次のページを御覧ください。下部の方ですが、「総括製造販売責任者の要件の見直し」について。こちらは、これまで総括製造販売責任者については、一部を除き、薬剤師であることを条件としておりましたが、法改正後は、一定の従事経験が必要である等を法制化し、また、条件を満たせば、限定的に薬剤師以外の者でも総括製造販売責任者になれることとなり、薬剤師の要件に固執することによる品質管理等の業務が適正に実行されないこととならないように、改正がされることとなります。

次のページを御覧ください。

「添付文書情報の電子的な方法による提供」。こちらについては、これまで紙媒体で梱包していた添付文書について、外箱等にQRコード等を表示して、それを読み取ることによって、パソコン等で添付文書の情報を提供できるようになります。

しかし、全てを電子的な方法にするわけではなくて、消費者が購入するような一般用医薬品等については、紙媒体のままとしたり、その他の医薬品等においても、紙媒体と併用することも検討されており、既存の方法を併用することとなります。

次のページを御覧ください。

これまでも、公布後2年以内に施行されるもので、次のページからが、公布後3年目以内に施行されるものとなります。公布後3年目以内に施行されるものは、「バーコード表示に関する改正」のみとなります。

これについては、製造、流通から医療現場に至るまでの一連において、医薬品等の情報管理、使用記録の追跡、取り間違いの防止などを、バーコードの活用によるトレーサビリティ等の向上を目的として、医薬品等の直接の被包等にバーコード表示を義務化することとなります。

以上、駆け足ではありますが、法改正の公布概要の説明となります。

改正法の公布を踏まえて、現在、農林水産省でも省令や通知等の一部改正について検討をしているところではありますが、この省令等については、公布後1年以内に施行されるものについては、今年の夏頃に公布をする見込みで進めているところでございます。

以上、説明を終わります。

○山田部会長 どうも、ありがとうございました。

それでは、ただいまの法改正に関して、御質問等ございますでしょうか。

どうぞ。

○磯貝委員 最後の3年目の「医薬品、医療機器等へのバーコード表示」で、バーコードというのは、もう決定している内容ですか。QRコードの方が、情報量が多いというふうに聞いたことがあるのですが、バーコードに決定かどうかということ、それからほかのものに変更する可能性はあるかどうか、2点です。

○畜水産安全管理課 QRコードを採用するか、縦長のGS1バーコードを表示するか、どちらを採用するかという話でしょうか。

○磯貝委員 まず、バーコード採用は決定ですか、ということです。

○畜水産安全管理課 こちらについては、農林水産省の方では、バーコード表示というものを、まだ、実際に何か運用上でやっているわけではないので、バーコードを表示するかどうかも含めて、今後検討していくことになりますので、まだ決定しているところではありません。

○磯貝委員 とすると、例えば、バーコードよりも情報量が多いQRコード等は、検討対象にしておくのもいいかと考えます。

○畜水産安全管理課 バーコードについては、医薬品等について、厚労の方では採用しているのですけれども、GS1規格コードというものがあまして、通常のバーコードとは違う特殊なバーコードになりまして、こちらは、国際規格となっておりますので、QRコードにできるかどうかも含めて検討してまいりたいと思います。

○山田部会長 ほかに、御質問等、ございますか。はい。

○関崎委員 「個人輸入に関する規制の見直し」というところで、どういう見直しがあったのが、少し理解できなかったのですけれども、例えば、人の方では、健康食品という名前で個人輸入して、それを摂取して、健康被害が生じたという症例が結構たくさん出始めています。消費者庁では、そういったリスクコミュニケーションということで、いろいろ情報を発信していると思うのですけれども、多くの場合は、国内では未承認の医薬品成分が入っていて、それを知らずに、それを飲むと痩せるとか何か、そういう形で、食べて具合が悪くなるというヒトでの話なのですけれども、でも、そういったものが、もしかすると動物でも同じようなものがあるか、あるいは、これから出てくるのではないかという気がするのですけれども、そういったものの、個人的に輸入するのを、どこかで監視するというか、制限するとかいうようなことが、今回のその改正の中で、できるようになるのでしょうか。

○畜水産安全管理課 個人輸入に関しましては、厚生労働省においても農林水産省においても、基本的に、通知等の方で既に運用されているものであります。

今回、法改正に伴って、それを法制化することで、格上げということになり、それに関して規制が上がることになり、罰則規定等も設けられることとなりましたので、そういった意味で、規制が強化されて、適切な対応ができることになるかと思います。

○山田部会長 そのほか。どうぞ。

○関崎委員 医薬品だとなれば、確かに、すごく厳しくできるかと思うのですが、健康食品みたいな、医薬品に入らない、ヒトの方も、健康食品は結構、機能性食品とか特保とか、幾つかありますけれども、それにも入らないものも大きな枠で健康食品となりますよね。法律で決められない。そういうのが出てきて、これから増えるかなという危惧があるのですけれども、動物の方も似たような状況になるのではないかという気がしますが、今の規制の強化というのは、あくまで、医薬品としての話ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○畜水産安全管理課 医薬品以外のものについては、今回、薬機法の対象にはなってはいないのでけれども、そうですね……

○山田部会長 今回は、その薬機法の改正の話なので、それ以外は、どこかまた別のところで、ということをお願いして。

○畜水産安全管理課 申し訳ございません。明確な回答ができずに、すみませんでした。

○山田部会長 ほかに。では。

○鬼武委員 すみません。薬機法の改正のところで。私、勉強不足で申し訳ないですが、これによって、例えば、動物用医薬品の審議を迅速に進めることができるとか、今回の改正で、農林水産省の目玉といいますか、重点は今説明された赤字の箇所ですか、それとも何かポイントがあるのか。もし、簡単に説明できるようなものがあれば教えていただければ助かります。

○畜水産安全管理課 重点項目としては、赤字で示すところの中で、先駆け審査指定制度とか、条件付早期承認制度とか、こういう制度を取り入れることによって、少しでも承認を効率的に速く進めていくというところは、農林水産省の方でも大きな目玉として考えていきたいと思っておりますが農林水産省として厚生労働省の方でやっていることを、全て適用できるわけではないので、農林水産省として独自で判断する部分のところは、検討しております。

○山田部会長 よろしいですか。前田委員。

○前田委員 その他の第68条の2というのは、該当する方々が何か、情報を収集する努力をしなければいけないということなのですか。

○畜水産安全管理課 こちらについては、厚生労働省の方では、団体等の方で、そういったものに関するデータベース等を重視的に作成している等がありますので、厚生労働省の方では、そういったデータベースを活用して、対応していくというところになるんですけども、農林水産省の方では、そういう団体等で、データベースを構築していないかと思えますので、この辺に関して、実際に、どう運用していくか、どう措置していくかについては、今後の検討課題となっております。

○前田委員 すみません。ありがとうございます。

○山田部会長 磯貝委員。

○磯貝委員 大きなポイントは、迅速化ということで、お話しされておりましたけれども、具体的に、どのぐらい迅速化されるのかというふうなことも含めて、こうした説明文書の中には加えておくべきだと思います。漠然としていると、結局、説得力がなくなりますので、留意してください。

○畜水産安全管理課 ありがとうございます。

○山田部会長 ほかに。では、ほかにはないようですので、どうも、ありがとうございます。以上で、予定していた議事が全て終了いたしました。

委員から、何か付け加えること等、ございますでしょうか。

特にないようですので、以上で、本日の議事を終了したいと思います。

次回の部会開催日について、事務局から御報告お願いいたします。

○事務局 次回の開催日については、委員の皆様から御連絡いただいた結果をまとめましたところ、令和2年6月12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。

○山田部会長 それでは、次回開催予定は、令和2年6月12日金曜日の午後といたします。

そのほか、事務局から、何かございますでしょうか。

○事務局 特にございません。

○山田部会長 それでは、本日は長い間、御審議いただきまして、ありがとうございました。

これにて、閉会させていただきます。

午後4時34分閉会

