

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9月18日（金）

13：58～16：35

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) 動物用医薬品及び動物用外国製造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ベピュード／VEPURED

LABORATORIOS HIPRA, S. A.

（新有効成分含有動物用医薬品）

【資料No. 1】

＊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クレデリオプラス錠S、同M、同L、同LL及び同XL

エランコジャパン株式会社

（新動物用配合剤）

【資料No. 2】

＊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) 動物用医薬品の製造販売承認等の可否及び使用成績評価の指定の要否について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

①大気圧プラズマ治療器 Pidi

積水P2ナノテック株式会社

(新規性を有する医療機器)

【資料No. 3】

＊動物用医療機器の製造販売承認の可否及び使用成績評価の指定の要否

(3) 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＞

【資料No. 4】

・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

(4) 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第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

【資料No. 5】

・管理医療機器の一部を一般医療機器に移行するもの

【報告事項】

(1) マルボシル10%臨床試験資料の修正に関する再発防止策について

【資料No. 6】

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【資料No. 11】

【文書配布による報告事項】

(1) 動物用医薬品の製造販売承認事項変更承認等の可否について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

【資料No. 7】

①インターベリーα

ホクサン株式会社

(2) 動物用医薬品等の回収に関する情報について（令和元年度）【資料No. 8】

【その他】

5 閉 会

午後1時58分開会

○山田部会長 若干定刻より早いですけれども、全員おそろいようですので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたしたいと思えます。

初めに、本日の委員の出欠状況ですが、田島委員、筒井委員及び前田委員からは御都合により御欠席との御連絡を頂いております。また、石塚委員、磯貝委員、平林委員、笠井委員、工藤委員、石井委員、佐野委員、関崎委員、山本委員及び米倉委員からはウェブ参加ということになっております。出席委員数は現時点で16名であり、成立要件の過半数を超えていますので、当部会が成立していることを御報告いたします。

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 それでは、パーティションの関係で座って御挨拶させていただきます。本日はお忙しい中、来所又はウェブにて御参加いただきありがとうございます。

まず、この部会におけます新型コロナウイルス感染症対応について御報告いたします。御案内のとおり、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴いまして、政府では各種イベントについて緊急事態宣言発令以降、開催の中止又は制限というのがなされる状況になっております。本部会については、新薬を速やかに臨床現場に届けるというような大変重要なミッションを抱えておりますので、新型コロナウイルス対応をしながら、これまでと同様のペースで開催するということで進めさせていただいております。

前回6月は書面で開催させていただきましたけれども、審議案件の処理が非常に長く時間がかかってしまったということがありましたので、今回は対面とウェブを組み合わせた会議形式での開催とさせていただきました。

会議開催に当たりましては、新型コロナ対応ということで、まず、来所いただいた委員の皆様には既に来所時に体温の測定又は手指の消毒をお願いいたしました。また、会議場では座席の間隔を開けさせていただいておりますし、また、人と人との間にパーティションを設置する、また、机等のアルコールの消毒もさせていただきました。また、換気も行いまして新型コロナの感染防止に努めております。また、委員それぞれのマイクも配置させていただきました。ですので、御発言のときには是非マスクを付けて御発言いただければというふうに思っております。さらに、できる限り短時間で会議を進めたいと思っておりますので、資料を事前配布させていただいて、一部事務局の説明を省略させていただくこととしております。加えまして、ウェブ参加の委員の皆様には事前に接続状況の御確認に御協力いただきましてありがとうございました。このように部会の開催に伴う感染の

防止に万全を尽くしていることを御理解いただきたいと思います。委員の皆様には通常の開催の形態と異なりますので、何かと御不便をおかけするかと思いますけれども、御協力いただけますようよろしくお願いいたします。

それから、次に当方の事務局の体制ですが、人事異動によりまして一部変更しておりますので、新たなメンバーを紹介させていただきます。まず、企画連絡室長でございます。次に、審査調整課長でございます。続きまして、生物学的製剤担当でございます。それから、一般薬担当でございます。

それから、最近の当所の動きについても少し御報告させていただきたいと思います。

1点目は新型コロナウイルスの検査対応についてでございます。この感染症の感染拡大に伴いまして、新聞、ニュース等でも報道されておりましたが、PCR検査の停滞が大きな課題になっておりました。この関係で、当初では多摩地域又はこの周辺の検査の停滞に備えまして、3月末に緊急的に新型コロナウイルスの検査体制を整えました。幸いにも東京都、それから埼玉県から検査の依頼は現時点でありませんが、引き続き喫緊の課題である新型コロナの検査対応に最大限協力してまいりたいと思っております。

2点目は豚熱に関する知見の収集についてでございます。前々回になりますか、2月に行われました部会で私から皆様に御挨拶させていただいた際に、豚熱の野外株の感染豚とワクチンの接種豚との識別が可能になるように開発されたマーカーワクチンがあって、これを実際の豚に使って感染実験を行っているという御報告をいたしました。感染実験を行いました結果、マーカーワクチン自体の有効性は確認できました。一方で、個体ごとの野外ウイルスの感染、非感染を明確に識別することは難しいということが分かりました。この知見は今後、我が国の豚熱の防疫対策を検討する上で大変貴重なデータになりますので、今月初めに食料農業農村政策審議会の下に設置されている委員会で御報告させていただきました。当所では引き続き我が国の家畜防疫に貢献してまいりたいというふうに考えております。少し長くなってすみませんでした。

本日は審議事項といたしまして、製造販売承認の可否が3品目、そのほか、基準の改正、医療機器の区分の移行の案件、また、報告事項といたしまして本年5月に報告いたしました臨床試験資料の齟齬が生じた事案の続報など、今回も盛りだくさんになっておりますので、積極的な御審議を頂ければと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○山田部会長 どうも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、会場の委員の皆様に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。ウェブ会議の委員の皆様には、配布資料を使用する際にウェブ会議の画面に表示させていただきます。順番に議事次第、出欠表、座席表、No. 11として動物用医薬品の諮問、承認状況について、No. 12、事前の御意見、ベピュード、No. 13、事前の御意見、大気圧プラズマ治療器 Pidi、No. 14、事前の御意見、インターベリーαを配布させていただきます。お手元に資料の不足等がございましたら、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まして、No. 1 から10がございます。

審議中は、来所いただいている委員の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、事務局までお申し出ください。リモート参加いただいている委員の皆様におかれましては、御自身で事務局が説明するページを表示していただきますようお願いいたします。御不明点等がございましたら、先ほど入れていただきましたチャットにてお知らせください。

また、配布資料一覧には記載してございませんが、該当する委員のお手元にお配りしましたクリアファイル内の書類について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100キロ未満の場合、交通費の実費を支給することになっていることから、行きと帰りの経路について文書による御確認をさせていただくことに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き、席に置いてお帰りいただきますようお願いいたします。

また、議事録作成のため、必ず御本人のマイクを使って御氏名を名のっていただいた後に御発言いただき、御発言後は混線を防ぐため、スイッチをオフにさせていただきますようお願いいたします。リモート参加いただいている委員におかれましては、ウェブ会議のチャットにて御意見がある旨を記載いただき、部会長からの御指名の後にウェブ会議のマイクをオンにして御氏名を名のっていただいた後に御発言ください。

以上でございます。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。

○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 説明に先立ち、所属委員の薬事分科会規定第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。薬事分科会規定第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定第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、御協力のほどをよろしくお願い申し上げます。

今回は、新型コロナウイルスの感染対策の観点から開催時間短縮のため、競合品目の設定根拠等に関する御説明は事前送付資料とさせていただき、あらかじめ御意見をお願いしておりましたが、特段、委員の皆様より御意見はございませんでした。

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関して、会場及びウェブ会議参加の委員の皆様より何か御意見、御質問等はございますでしょうか。ウェブ参加の委員の方から御意見等はございますか。

○事務局 ウェブ会議の委員からは頂いておりません。

○山田部会長 会場の先生方、いかがでしょうか。では、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皆様から申出があった状況について事務局から御報告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、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。利益相反に関しまして、関崎委員におかれましては審議事項（１）の①ベピュードに関して議決に御参加いただけません。その他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、御報告を申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、関崎委員、私の方からお声掛けをいたしますので、事務局にて該当品目のときにはウェブ会議の退席操作をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○関崎委員 承知しました。よろしくお願いします。

○山田部会長 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してまいりた

いというふうに思います。まず、1 番目ですが、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ベピュード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をお願いいたします。

○山本委員 山本でございます。

ベピュードについて御説明させていただきます。ベピュードはLABORATORIOS HIPRA, S. A. から申請された製剤で、遺伝子組換え無毒化Stx2eを主剤とし、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル及びジエチルアミノエチルデキストランを含有する豚の浮腫病に対する不活化ワクチンです。本製剤は、令和2年度第2四半期に書面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年としております。詳細につきましては事務局から説明があります。

○事務局 それでは、説明を始めます。

それでは、書棚の資料1のベピュードをお開きください。会場の皆様は右側のボタンを聴講者モードに選択してください。リモートで御出席の皆様は、説明の初めにページ番号を申しますので、御自身による操作をお願いいたします。それでは、説明を始めます。

1 ページの審議経過票を御覧ください。ベピュードはLABORATORIOS HIPRA, S. A. から承認申請されました。申請の際にアームズ株式会社が選任外国製造医薬品等製造販売業者として選任されております。主剤は遺伝子組換え無毒化Stx2eでございます。アジュバントは水酸化アルミニウムゲル及びジエチルアミノエチルデキストランでございます。用法及び用量は、2日齢以上の豚の頸部筋肉内に1 mLを注射するというものです。効能又は効果は、大腸菌が産生するStx2eに起因する浮腫病による死亡率の低減と臨床症状の軽減並びに増体量低下の軽減というものでございます。

本申請は、主剤が新有効成分であることから、新有効成分含有動物用医薬品として御審議いただくものです。

それでは、製剤について説明いたします。132ページを御覧ください。豚の浮腫病は、Stx2eを産生するシガ毒素産生大腸菌が小腸、特に回腸に定着増殖し、産生されたStx2eが腸管から体内に吸収されることで発症する大腸菌腸内毒素血症で、離乳後1～2週齢の豚が発症し、全身の浮腫、神経症状、急死などが主な症状です。浮腫病については全国家畜保健衛生業績発表会において毎年、症例報告がされており、全国で多数発生していると考

その予防には、抗菌剤や酸化亜鉛等の添加剤、生菌剤が使用されていますが、耐性菌の出現や多剤耐性化が懸念される上に、浮腫病を発生した子豚の治療は余り効果がなく、確実な予防対策の確立が望まれています。本製剤は2016年10月にアルメニアで承認を得た後、2017年8月にヨーロッパで承認を取得しています。

233ページを御覧ください。本製剤はシードロット製剤として規格及び検査方法が設定されております。小分製品の試験としましては、特性試験、pH試験、無菌試験、アルミニウム含有量試験、DEAE-デキストラン含有量試験、安全試験、力価試験が設定されております。

272ページを御覧ください。対象動物を用いた安全性試験での安定性確認試験につきましては、32か月後、38か月後、39か月後まで各1ロットについて安定性が確認されております。3ロットで32か月後以上の安定性が確認できたことから、製造後32か月が有効期間となっております。

280ページを御覧ください。安全性試験について説明いたします。安全性試験として2日齢の豚における常用量での安全性を確認しております。常用量群として2日齢の豚に1ドースを接種した群、対象群としてPBSを1 mL接種した群について、臨床症状観察、中和抗体測定及び体重測定、また、投与後21日に剖検を行ったところ、両群とも異常は認められませんでした。

287ページを御覧ください。2 ドース相当の抗原量を含む高用量を投与したときの安全性についても、常用量と同様の試験により確認しており、高用量による試験においても両群とも異常は認められませんでした。

304ページを御覧ください。薬理試験について説明いたします。最小有効抗原量の検討におきましては、３種類の異なる抗原量のワクチンにより検証し、最小有効抗原量は〇〇〇〇〇〇〇〇〇であることが確認されました。〇〇〇

〇〇〇〇〇〇〇〇〇。

318ページを御覧ください。免疫の成立時期の検討におきましては、ワクチン投与21日後のStx2eの攻撃に対して、臨床症状を示す豚の割合と臨床症状の重篤度を有意に減少させ、また、浮腫病による斃死を防御することができたことから、ワクチン投与後21日には免疫が成立すると考えられました。

325ページを御覧ください。免疫の持続期間の検証におきましては、本製剤を投与することでワクチン投与後112日のStx2eの攻撃に対して、浮腫病に関連する臨床症状を示す子豚の割合と臨床症状の重篤度を有意に減少させ、また、浮腫病による斃死を防御することが確認でき、浮腫病による増体の低下を予防することが確認できたことから、本剤の免疫持続期間は112日であると考えられました。

332ページを御覧ください。本製剤の移行抗体に対する影響の検証におきましては、本製剤を2日齢の移行抗体陽性の子豚に投与してもStx2eの攻撃に対して、浮腫病に関連する臨床症状を示す子豚の割合と臨床症状の重篤度を有意に減少させ、また、浮腫病による斃死を防御することができました。また、浮腫病による増体の低下を予防することができたことから、本剤は移行抗体の影響を受けないと考えられました。

333ページを御覧ください。臨床試験について説明いたします。本製剤の治験は、国内の〇農場〇〇〇頭及び海外の〇農場〇〇〇〇頭で実施し、国内では2～7日齢、海外では2～3日齢の子豚に本製剤を用法及び用量に従って投与し、対照群と比較しております。有効性は主評価項目を死亡率及び臨床スコア、副次的評価項目は増体量及び抗体応答により評価し、安全性は採材動物における臨床観察、注射部位反応及び体温、全頭における増体量及び有害事象の有無により評価しております。

335ページを御覧ください。治験成績表1に死亡率が示されています。国内及び海外の試験ともに、全死亡率について被験薬群と対照群の間に有意差は認められませんでした。海外の試験では浮腫病に起因した斃死が認められ、被験薬群で〇〇〇%、対照群で〇〇〇%であり、被験薬群で有意に低くなりました。

337ページを御覧ください。活力、食欲、立毛、眼瞼周囲浮腫を指標とした臨床スコアについては、いずれも被験群が対照群に比較して有意に低くなっております。

338ページを御覧ください。体重及び増体重については、国内及び海外の試験とも治験薬投与後、国内では21日並びに海外では42日までの日増体重に、両群間に有意差は認められませんでした。いずれの治験とも治験薬接種前日から肥育終了日までの平均日増体重

では、被験薬群が対照群に対して有意に大きくなりました。抗体陽性率については、国内において被験薬接種後3週及び海外においては28日後以降、肥育終了日まで対照群に比較して有意に高い抗体陽性率で推移しました。

339ページを御覧ください。本製剤の安全性についてですが、被験薬の投与部位に軽度な炎症が認められ、また、一過性の体温上昇が認められたものの、被験薬に起因する有害事象、臨床症状の異常及び斃死は認められず、本製剤を用法及び用量に従い接種した場合には、安全であると考えられました。

340ページを御覧ください。本製剤の有効性について、海外の治験においては本製剤投与により浮腫病による斃死が有意に減少し、また、浮腫病による臨床症状スコア及び発現率が有意に減少しました。また、肥育期間の増体を有意に改善し、肥育期間終了まで抗体陽性であることが確認できました。国内の治験においては、本製剤投与による斃死の減少は認められませんでした。その他の評価項目においてヨーロッパでの試験同様に本製剤の有効性が認められました。

1ページの審議経過票を再び御覧ください。本申請については、令和2年度第2四半期に書面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。

本剤に関する事務局からの説明は以上です。

また、磯貝委員、米倉委員から事前に御質問を頂いております。当日配布資料のNo. 12-1を御覧ください。こちらは磯貝委員からの御質問です。質問は3つ頂いております。

まず、1番目の御質問です。資料1、253ページについてですが、表に「O₂要求」とありますが、大腸菌は通性嫌気性菌なのでO₂要求の意味が不明です。嫌気と好気では代謝が激変します。O₂要求とすることに何か意味があるのでしょうか、あるいは単にO₂存在下という意味でしょうか。

申請者より頂いた回答を示します。O₂要求は原文のO₂ requirementsの誤訳であり、正しくはO₂要件であるため、修正します。O₂要件は〇〇であり、〇〇〇〇〇で製造することを示しています。

2つ目、3つ目の御質問はいずれも記載整備に関する御質問でしたので、申請者の方で御指摘のとおり、記載整備しました。

磯貝委員からの御質問は以上です。

続きまして、米倉委員からの御質問を紹介いたします。米倉委員には御質問を3点頂いております。

まず、1つ目は資料1、395ページ下から3行目以降なのですが、「KRI農場では浮腫病の発症が認められなかったが、体重の違いが認められた。これはStx2eを保有する大腸菌が分離されたことにより、浮腫病の潜在的な感染があったため対照群の増体が抑制されたものと考えられた」と記載されていますが、KRI農場から本菌が分離された結果が見当たりません。それから、2つ目としまして、また、浮腫病の潜在的な感染があったと断定していますが、抗体陽性の結果のみでは感染が推定されるという説明が適切であり、表現を統一した方が矛盾なく分かりやすい申請書になりますという御意見を頂いております。

それに対しましての申請者よりの見解をお示しいたします。御意見のとおり、KRI農場では大腸菌が分離されたのではなくて、抗体の保有が確認されたということです。記載を整備するという意見を頂いております。2つ目の御意見ですけれども、これも申請者より回答がありまして、御意見のとおり、抗体陽性により浮腫病の潜在的な感染があったことが推定されるという説明が適切ですので、記載を修正します。なお、修正後の記載については1つ目の申請者の回答に記載したとおりになります。

2つ目の御質問を紹介します。2つ目の御質問は、1ページ、298ページ、312ページ、319ページ辺りなのですが、抗原量についての御質問です。まず、312ページの免疫成立時期の検討及び319ページの免疫持続の検討における試験品ワクチンの抗原量（〇〇〇〇RP）に比べて、1ページの市販製品に記載されている抗原量（〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇）が少なくなっています。抗原量は下限値である〇〇〇〇RPにして製造した製品においても、免疫成立時期及び免疫持続期間が同一の結果となるのでしょうか。298ページから311ページの最小有効抗原量の検討の結果からは、〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇以上で有効性が得られていますが、更に多くの抗原量を含む〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇の試験品ワクチンの方がより効果が高い傾向を示しています。抗原量を〇〇〇〇RP（〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇）相当にした試験品ワクチンよりも抗原量を少なくした製品では、免疫成立時期や免疫持続期間に影響するのではないかと懸念されます。抗原量〇〇〇〇RPの製品においても、免疫成立時期や免疫持続期間が申請書記載内容のとおりであることを担保する説明があると養豚生産者は安心しますという御質問を頂いています。

これに対する申請者の回答です。申請書の5ページ、64ページになります。本製剤は1mL当たり〇〇〇〇〇〇〇の抗原量となるように製造します。概要2-16、169ページに記載

したとおり、本製剤の対象動物での最小有効量は〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇ですが、確実に有効性を担保できる〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇を製品の抗原量としたことによります。一方、主剤の分量はPR（相対力価）を用いて記載します。これは169ページ、目的に記載したとおり、本製剤では原液とアジュバントを混合し、最終バルクとした後は抗原量をHPLC法で定量できないため、それに代わるELASAによる力価試験を設定し、抗原量が〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇であることを確認します。

312ページ及び319ページにおいて使用したワクチンの相対力価は〇〇〇〇であります。抗原量は市販製品と同じ〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇です。したがって、市販製品を投与した場合も免疫成立時期や免疫持続期間は申請書記載内容のとおりであると考えられます。相対力価の規格値については174ページに記載したとおり、力価試験法のバリデーション試験により算出された参照ワクチン（抗原量は〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇となつていますが）と内部対照ワクチン（抗原量：〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇）の相対力価の平均値と95%信頼区間から、両ワクチンの抗原量の違いが区別できる値として、内部対照ワクチンの予想相対力価である〇から〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇を引いた〇〇〇〇と設定し、主剤の分量の規格値は1.50RP以上といたしました。

以上長くなりましたが、申請者の見解です。

最後の質問です。資料1の263ページを御覧ください。移行抗体に対する影響の検討です。試験には抗Stx2e抗体を保有した子豚が供されていますが、その抗体の量については測定されておりません。その中で、当該試験においては子豚が保有している抗体量に影響を受けることなく本製剤が有効であることを示す必要があると考えます。我が国の子豚が保有している抗体量を調査し、その中で高い抗体価を示す子豚においても有効性が認められることを示していただけますでしょうかという御質問に対しまして、申請者からは回答をこのように頂いております。

まず、スペインにおける臨床試験においては、移行抗体陽性であったTIN農場の動物のうち、ワクチン群に供試した〇頭及び臨床試験において〇〇〇〇〇〇を接種した群の陽性〇頭の血清について再測定したものです。その結果、A（ワクチン）群に供試した〇頭は〇～〇倍の抗体価を示し、臨床試験の〇〇〇〇〇〇接種群を加えた〇〇頭での測定結果では〇～〇〇〇倍の抗体価を示しました。よりまして、本製剤は移行抗体陽性の子豚に投与しても有効性が確認できたことから、本製剤は子豚が保有している抗体に影響は受けないと考えられます。

もう1つ、付け加えることといたしまして、こちらは事務局からの回答になります。前回の動物用医薬品等部会におきまして御審議いただきました浮腫病のワクチンがあるのですが、その資料におきまして日本国内における豚の浮腫病の移行抗体保有状況の調査に関する資料が添付されておりました。このデータからは、全部で847頭を調査し、いずれもStx2e中和抗体は2倍未満という結果が出ております。この結果からは、日本国内の子豚が高い抗体価を保有している可能性は極めて低いものであると考えます。

以上、委員からの御質問とそれに対するメーカーからの回答を述べさせていただきました。それでは、御審議のほどを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。

ただいまの御説明につきまして、まずは会場の委員の先生方から御意見、御質問等を伺いたいと思います。いかがでしょうか。特にございませんか。それでは、ウェブ参加している先生方から御意見等は上がっていますでしょうか。

○事務局 今のところ、ウェブ会議の委員の先生からは御意見を頂いておりません。

○山田部会長 分かりました。

○事務局 それでは、磯貝委員と、それから、米倉委員、ただいま事務局から事前の御質問に対する回答を紹介していただきましたが、それに対していかがでしょうか。まず、磯貝委員。

○磯貝委員 特にありません。

○山田部会長 では、申請者からの説明でよろしいということですね。

米倉委員、いかがでしょうか。

○米倉委員 米倉です。承知しました。説明のとおり、内容は分かりました。

○山田部会長 どうもありがとうございます。

それでは、会場の先生方、いかがですか。

それでは、特に意見がございませんようですので、議決に入りたいと思いますが、その前に関崎委員におかれましては、議決には参加できませんので、ウェブ会議の方から一時、御退出を願います。

○事務局 関崎委員の退席手続が完了いたしました。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、議決に入りたいと思います。特段の意見等はございませんでしたので、本製剤については御承認を頂いたものと認めたいと思います。いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、承認いただいたということになります。

○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 ありがとうございます。それでは、関崎先生にもう一度、参加していただいてください。

○事務局 今、関崎委員の方で入室の作業をしていただいておりますので、少々お待ちください。申し訳ございません。関崎先生の御参加がまだのようですので、少し早いですが、休憩を入れていただくことは可能でしょうか。

○山田部会長 可能です。では、しばし休憩したいと思います。また、関崎委員が参加されたら再開します。

午後2時48分休憩

午後2時51分再開

○山田部会長 それでは、関崎先生が参加されましたので、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②クレデリオプラス錠S、同M、同L、同LL及び同XLの製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、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 クレデリオプラス錠は、エランコジャパン株式会社から申請されましたロチラネルとミルベマイシンオキシムを有効成分とする配合剤であり、犬糸状虫症の予防、ノミ、マダニの駆除、犬回虫、犬鉤虫及び犬鞭虫の駆除を効能とする経口投与剤であります。本剤は8月20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、御説明させていただきます。ウェブで御参加の先生方はタブレットの下のところの次の資料を押していただくか、又は一度書棚に戻っていただき、資料2の方をお開きください。

資料2の2ページを御覧ください。本製剤は、エランコジャパン株式会社から申請されましたクレデリオプラス錠でございます。

有効成分は、ロチラネルとミルベマイシンオキシムでございます。

効能又は効果は、犬の犬糸状虫症の予防、ノミ及びマダニの駆除、犬回虫、犬鉤虫（成虫、幼虫）及び犬鞭虫の駆除とされています。

用法及び用量は、体重1 kg当たりロチラネル20mg及びミルベマイシンオキシム0.75mgを基準量として、食餌と同時又は食後に経口投与するものです。犬糸状虫症の予防を目的とする場合は、蚊の発生から蚊の発生終息1か月後までの期間、毎月1回、1か月間隔で投与するものでございます。犬の体重に合わせてSからXLまで5種類の錠剤がございます。

ロチラネルとミルベマイシンオキシムの配合は、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。

318ページを御覧ください。本製剤は、ロチラネルにより犬の主要な外部寄生虫であるノミ及びマダニを駆除するとともに、ミルベマイシンオキシムにより犬糸状虫症を予防し、さらに消化管内寄生虫である犬回虫、犬鉤虫、犬鞭虫の治療を可能とすることで、単一薬剤での投与で対応可能な製剤となっております。

328ページを御覧ください。本製剤の同種・同効品としては、ネクスガードスペクトラ及び自社の製品であるパノラミス錠が既に承認販売されております。これら既承認製剤のいずれも外部寄生虫であるノミ及びマダニ、内部寄生虫である犬回虫、犬鉤虫及び犬鞭虫の駆除並びに犬糸状虫症の予防に対応できておりますが、必ずしも十分な満足が得られているわけではありません。本製剤は、嗜好性のよい錠剤であり、また、サイズも小さくて飲ませやすいこと、さらには犬鉤虫に対しては成虫と幼虫の両方の駆除を対象としているという点を特徴としております。また、本製剤は、EU、日本、オーストラリア等で同時開発を行っており、EUでは2019年11月に承認申請されております。

431ページを御覧ください。製剤の安定性に関して、長期保存試験、加速試験、苛酷試験と実施しており、長期保存試験では36か月間及び加速試験でも6か月間安定であることが確認されております。

457ページを御覧ください。毒性試験について表6-1に毒性試験の結果一覧をまとめております。ロチラネルもミルベマイシンオキシムも既承認成分ですが、ロチラネルは再審査期間中であるため、毒性試験結果が記載されております。製剤については経口投与での急性毒性試験のみ実施しており、単回投与の概略半数致死量は2,000mg/kg以上でございました。その他記載のものは全て既承認成分であるロチラネルによる試験結果です。それらについて、毒性は比較的低く、また、催奇形性や変異原性は認められておりません。

504ページを御覧ください。次に、対象動物における安全性試験について説明いたします。安全性試験はビーグル犬を用い、臨床予定投与量の最大5倍量までを4週間ごとに8か月間、計9サイクルにわたり反復投与しました。臨床病理学的検査及び剖検においては、幾つかの項目で被験薬投与群と対照群との間に有意差が見られましたが、いずれも薬剤投与との関連はないと結論付けられるものでした。

516ページを御覧ください。次に、薬理試験について説明いたします。表10-1に薬効薬理試験の一覧を示しております。最初の方には既承認のロチラネル又はミルベマイシンオキシム単独の試験結果を示しております。画面に示しておりますように、ミルベマイシンオキシムは国内の既承認製剤では基準量として0.5mg/kgが最大となっておりますが、犬鉤虫のL4及びL5ステージの幼虫に対する効果は十分ではありませんでした。本申請製剤では、ミルベマイシンオキシムを基準量として0.75mg/kg投与と設定しており、犬鉤虫のこれらのステージの幼虫に対しても有効であることが確認されました。

557ページを御覧ください。吸収等試験について示しております。有効成分のロチラネルは、絶食下ではバイオアベイラビリティが低下することが分かっており、本剤についても用法・用量として食餌と同時に又は食後に経口投与することと設定しました。また、今回配合の2つの有効成分の相互作用の有無について検討した結果、各有効成分の単独投与時又は同時に投与した際の薬物動態パラメーターは同程度であり、両成分の薬物動態学的相互作用はないものと考えられました。

577ページを御覧ください。次に、臨床試験について説明いたします。臨床試験は3つ行っております。まず、1つ目はノミ及びマダニに対する臨床試験で、こちらは国内で実施しております。陽性対照薬としてネクスガードスペクトラを用い、26機関計123頭を対象に解析を行っております。組入れとして投与前にノミ又はマダニの寄生が認められた症例を用い、単回投与による評価を行いました。

ノミに対する有効性は、被験薬群及び陽性対照群ともに試験7～10日以降の駆除率が100%であり、駆除率の差の信頼区間の算出はできませんでしたが、被験薬群の駆除率の95%信頼区間から計画した非劣性マージンを下回ることはないため、被験薬はノミの駆除に有効で、駆除効果の持続期間は1か月以上であると考えられました。次に、マダニに対しては試験30日において被験薬群の駆除率は96.0%、対照薬群の駆除率は100%であり、駆除率に群間で有意差は見られませんが、被験薬群の駆除率は対照群に対して非劣性であることが確認されました。また、ノミ及びマダニの混合寄生症例についても有効性

が確認されております。安全性については1症例で下痢が認められたのみであり、問題ないものと結論されております。

次に、578ページを御覧ください。2つ目の臨床試験として、犬回虫、犬小回虫、犬鞭虫及び犬鉤虫に対する臨床試験を実施しております。こちらにも陽性対照薬にネクスガードスペクトラを用いていますが、試験はヨーロッパの3か国において38機関計506頭を対象に実施しております。有効性については両群とも、犬回虫、犬鞭虫及び犬鉤虫に対して高い駆除率を示し、被験薬群の対照薬群に対する非劣性が確認されております。なお、犬小回虫については対照薬群で1例の組入れがあったのみで評価が不可能であったため、申請効能からは除外しております。安全性については、被験薬群の2.0%に有害事象が見られましたが、主なものは下痢及び消化器症状であり、重篤でなく、発生頻度も低いことから本剤の安全性に問題はないと結論されております。

最後に、犬糸状虫症の予防に対する臨床試験について説明いたします。当該臨床試験は、アメリカ南部やミシシッピ川流域といった犬糸状虫症の流行地域を含むアメリカ本土内の8施設で実施しました。計317頭を解析対象としております。陽性対照薬には国内では未承認のSentinel Flavor錠というものをを用いていますが、この製剤は国内では有効成分ルフエヌロン及びミルベマイシンオキシムの配合比が同じである自社のシステックというものがございます。

この試験において投与は約30日間隔で計11回行いました。有効性については、全ての試験対象の犬において犬糸状虫の感染は確認されなかったことから、被験薬を毎月1回投与することでミクロフィラリアを原因とする犬糸状虫症を100%予防できると判断されました。安全性については被験薬と対照薬の有害事象の発生率は同様の傾向が見られ、また、ほとんどの有害事象が重篤とは判断されず、重篤と判断された症例についても被験薬と関係ない有害事象と判断されたため、本剤の安全性に問題はないと結論されました。

2ページを御覧ください。以上のような事務局の審査を経まして、令和2年8月20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。

3ページを御覧ください。1点目は使用上の注意の取扱い上の注意において、本剤を廃棄する際は環境や水系を汚染しないよう注意する旨の注意事項を追記することとございます。2点目は使用上の注意の、「本剤は、蚊、ノミ又はマダニが発生する時期に投与すること。若しくは犬回虫・犬鉤虫又は犬鞭虫に感染した犬への使用が推奨される」とあるも

のを「本剤は、ノミ又はマダニの寄生又は寄生リスクがある場合であって、これ以外の効能（犬糸状虫症の予防、犬回虫、犬鉤虫及び犬鞭虫の駆除）のいずれか1つ以上を必要とする犬への使用が推奨される」に修正することをございます。いずれも適切に修正されております。

回答内容について調査会の先生方から御了解を頂き、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頂きました。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ロチラネル及びミルベマイシンオキシムは、いずれも既承認の成分であるため、既に原薬については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、製剤についての急性毒性試験を単回経口投与で実施しており、概略半数致死量は2,000mg/kg以上とされております。以上のことから、原薬及び製剤ともに毒劇薬に指定しないこととして御了解を頂きました。

本申請については、事前に磯貝委員から御意見を頂きました。口頭で説明させていただきます。申請者は *Ixodes ricinus* をリシナスマダニと表記しておりますが、ヒツジマダニの方が一般的であり、ヒツジマダニと記載するか、学名のまま記載する方がよいという御意見です。申請者に問合せをしたところ、学名に統一することでした。

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、まずは会場の委員の皆様から御意見、御質問等を頂きたいと思いますが、ございますでしょうか。

それでは、特にないようですので、ウェブ参加の委員の先生方はいかがですか。

○事務局 ウェブの委員の方からも御意見は頂いておりません。

○山田部会長 それでは、磯貝委員、ただいまの事務局からの先生の御質問に対する回答、これについてはいかがでしょうか。

○磯貝委員 それでよいと思います。

○山田部会長 ありがとうございました。

どうぞ、堀先生、お願いいたします。

○堀委員 直接は関係ないかもしれないのですが、ロチラネルについて少し自分なりに調

べてみますと、FDAの方では結構、痙攣等の有害事象が出ているということで、国内ではどうも見られないようですが、何か関連する情報等は事務局の方でありますでしょうか。

○山田部会長 では、事務局、お願いいたします。

○事務局 現在、ロチラネルに関して国内で痙攣等の重篤な情報はほとんどないという状態です。アメリカのFDAの方で、こういった神経症状に基づいて現在、この系統のイソオキサゾリン系の製剤全体について注意喚起をしているという状態になっております。その注意喚起の結果、ずっと続いているわけですがけれども、現在のところはまだ特にその原因とか、対策というものをFDAは打ち出しているという状況にはございません。したがって、FDAも情報を集めているという状況のようでございます。実際にその発生率については、アメリカの方でいろいろと見ているところでございますけれども、特にロチラネルに関しては、それほど多いという状況ではないということが大分明らかになってきているという状況です。以上です。

○山田部会長 よろしいですか。注視していく必要はあるかもしれないと。

それ以外、何か御質問等がございますでしょうか。ウェブ参加の先生も大丈夫ですか。

○事務局 頂いておりません。

○山田部会長 それでは、議決に入りたいと思います。特に御意見がないようですので、御承認を頂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。

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（2）の動物用医療機器の製造販売承認等の可否及び使用成績評価の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会関係の①大気圧プラズマ治療器 Pidiの製造販売承認の可否及び使用成績評価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 大気圧プラズマ治療器 Pidiは、積水P2ナノテック株式会社から申請されました。プラズマを利用し、歯石指数が0～2、歯垢指数が0～2、歯肉炎指数が2～3の犬の歯肉炎症の低減及び口臭の低減を主要目的とする機器であり、新規性を有する動物用医療機器として承認申請されたものであります。本申請機器は、8月20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、使用成績評価の指定は不要と判断されました。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、資料9をお願いいたします。ウェブで御参加の先生方は一度書棚に戻っていただいて、資料9をお開きください。

審議品目の御説明の前に医療機器及び使用成績調査について少し説明させていただきます。資料9の1ページを御覧ください。本部会におきましては、医療機器に関して御審議いただくという機会は少なく、動物用医療機器の承認の可否等についての審議については、昨年9月3日の本部会において御審議いただいた無線式ルーメンpHセンサに続き、本申請品目で3品目めとなります。その際に御説明した内容と重複いたしますが、動物用医療機器に関する制度等につきまして、本審議に関わることを中心といたしまして御説明させていただきます。

動物用医療機器についてですが、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第2条第4項に、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であって、政令で定めるものと規定されております。また、法第83条第1項に、医療機器であって、専ら動物のために使用されることが目的とされているものと規定されております。下のスライドですが、医療機器の範囲は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律施行令第1条の別表第1に規定されております。

2ページを御覧ください。上下2つのスライドに示しておりますものが別表第1というものでございます。

3ページ目を御覧ください。動物用医療機器の分類ですが、動物用医療機器については副作用又は機能の障害が生じた場合において、動物の生命及び健康に与えるおそれの程度に応じ、高度管理医療機器、管理医療機器又は一般医療機器のいずれかの区分に指定されております。今回、大気圧プラズマ治療器 Pidiの承認の可否の御審議を頂く際には、このリスクに応じたクラス分類についても併せて御審議いただくこととなります。

次に、使用成績評価について御説明します。使用成績評価は薬機法下において設けられた制度であり、農林水産大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて対象品目や調査期間について指定することができるとされております。具体的には製品の特性に応じて調査期間を設定し、当該期間中に使用成績に係る調査を行い、有効性及び安全性を確認することになっております。

4 ページを御覧ください。動物用医療機器に関して新医療機器の審査の実績はまだ少なく、使用成績評価について動物用医療機器に特化して扱いをまとめたものというのはいませんが、先般、新医療機器である牛の胃内に留置するpHセンサを御審議いただいた際にも御説明させていただきましたとおり、使用成績評価の指定の必要性を検討する際には、厚労省の通知のヒト用医療機器についての使用成績評価の対象に係る基本的な考え方を参考にしております。なお、使用成績評価の対象品目として指定する場合には、その調査期間についても御審議いただくこととなります。また、指定された場合は、申請者は調査期間を経過した日から3か月以内に使用成績評価に係るデータを添えて使用成績評価を受けることとなります。

それでは、タブレットの資料3を御覧ください。ウェブで御参加の先生方は一度書棚に戻っていただき、資料3をお開きください。

4 ページ目を御覧ください。本品目は積水P2ナノテック株式会社から申請されました大気圧プラズマ治療器 Pidiでございます。動物用としては全く新しいものとして申請されました。本装置は卓上型の装置で、手に持ったハンドピースの中でプラズマを発生させ、活性酸素を含む窒素ガスを治療患部に吹き付けることで、犬の歯肉炎症の軽減及び口臭の低減を行うプラズマ治療装置です。照射量の調節は時間制御で行います。プラズマ化するガスとして窒素ガスを用いるため、窒素ボンベと接続して使用します。

58ページを御覧ください。図1.1-1の一番右側にあるように、気体が電子と陽イオンに分かれた非常にエネルギーの高い状態をプラズマと呼びます。そして、図1.1-2に示すように、2つの電極の間に高電圧を印加することで電極の間のガスをプラズマ化することができます。

59ページを御覧ください。申請者の親会社である積水化学工業株式会社は、安価な窒素ガスを用いたプラズマ装置を開発し、装置の小型化、生体組織へ照射することが可能な温度まで低温化を進めてきました。

まず、開発の経緯について説明します。図1.2-1はアニコム損保が2010年に実施した調査結果になりますが、犬は4歳を超えると80%以上に歯石、歯垢がたまり、それに伴い、年齢増加とともに歯肉炎、口臭の問題がある犬が増加することが分かります。

次に、60ページを御覧ください。表1.2-1に開業獣医師200名に実施したアンケート結果を示しますが、来院した犬のうち、歯に問題がない犬は僅か10%で、80%以上の犬が口腔内の問題を抱えていることが分かります。口腔内に問題を抱えた犬の動物病院で実施する

既存の治療は、スケーリングや外科手術になりますが、図1.2-2にありますように、スケーリングや外科手術のときの全身麻酔は経済的負担と動物へのリスクから飼い主さんに断られるケースがあることから、全身麻酔が不要な口腔治療が望まれていると考えられました。

61ページを御覧ください。続いて、プラズマ治療器による歯肉炎症の軽減効果が発現する作用機序について御説明いたします。図1.2-3を御覧ください。申請の装置は窒素を用いたプラズマのため、細かな反応は異なりますが、プラズマにより生成されたエネルギーの高い活性種が空気や水と反応することにより、ヒドロキシルラジカルや過酸化水素、オゾンといった活性酸素が生成します。プラズマ化するガスやプラズマの方式が異なると、生成する活性種の比率は多少変化しますが、基本的な反応は共通するため、生成する活性種の種類は同等となります。プラズマ装置によって生成される活性種には、殺菌、消炎、組織修復促進などの作用があることが知られております。

64ページを御覧ください。以上のことから、できるだけ初期歯肉炎の段階で治療できること、麻酔をかけなくても治療できること、幅広い歯肉炎指数（GI）の対象動物を対象とし、できるだけ短時間で炎症を低減させる効果を持つこと、口臭を低減させる効果を持つこと、殺菌効果を有することを目的として開発を進めました。

67ページを御覧ください。1.4、設計検証を御覧ください。大気圧プラズマ治療器は、獣医師のニーズを調査した結果に基づき卓上型の小型装置とし、口腔治療をしやすくするために照射部は片手持ちできるトーチ型としました。トーチから出るガスの温度は、プラズマ強度を窒素ガスの流量と2つの電極の間にかかる電圧、電極間電圧のこの2つのパラメーターを調整することで40℃以下としました。製品では窒素ガス流量、電極間電圧は規定値としており、獣医師は照射時間のみを操作する仕様としました。有効性の検証では、歯肉炎モデル疾患犬を用いて窒素プラズマによる歯肉炎症軽減効果の確認試験を2件、臨床試験プロトコルを決定するために歯肉炎犬を用いた試験を1件実施しております。

68ページを御覧ください。1.4.2、プラズマの安全性評価はGLP準拠の対象動物を用いた安全性試験を2件実施し、安全性を確認しております。プラズマにより生成する長寿命のオゾンの呼吸器への安全性を確認するために、呼吸器に影響が強く出ると考えられる切歯及び口腔深部の恒久歯を含めた16か所へのプラズマ照射を行い、呼吸器並びに全身への影響を一般観察、血液学的検査、病理組織学的検査を実施し、安全性を確認しました。

69ページを御覧ください。また、本装置は常用量が15秒になりますが、その8倍量の

120秒を1日1回、連続7日間照射する試験を実施しておりますが、プラズマ照射に起因すると考えられる異常所見は認められませんでした。

80ページを御覧ください。最後に、臨床試験について説明いたします。臨床試験は6施設、歯肉炎を発症する犬59頭を用いて窒素プラズマの有効性、安全性を検討しました。指標とする歯は1頭当たり4本としています。照射回数は1日1回、連日使用の場合は7日間を上限とし、プラズマ照射のみをする群、スケーリングとプラズマ照射を併用する群の2つに分けて行いました。評価は歯肉炎症軽減と口臭低減の2つを主要な評価としました。GIスコアの改善率は照射開始前と最終照射後7日との2点を比較することで行いました。口臭評価につきましてはビジュアルアナログスケールを用いて、GIスコアと同様に照射開始前と最終照射後7日の2点を比較することで評価を行いました。

図2のとおり、スケーリングと併用した群よりも若干劣るものの、プラズマ照射のみでも消炎、炎症軽減効果を確認しました。更にその下の図3にありますように初期重篤度別の改善率を見ますと、GIが2～3のような炎症が強い対象に対して、より強い炎症軽減効果が見られました。また、口臭の評価ではスケーリングの有無にかかわらず、8割程度の改善が見られました。そして、有害事象につきましては当該機器によると思われる異常は見られなかったことから、安全性に問題はないと結論しました。

1ページを御覧ください。以上のような事務局の審査を経まして、令和2年8月20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。申請書及び資料等全般において、歯肉指数を歯肉炎指数として全体を記載整備することというものでございます。こちらにつきましては適切に修正されております。

また、本申請品目については、管理医療機器の中の一般的名称を医療用物質生成器として申請されております。本申請品目は窒素ガスから低温大気圧プラズマを生成し、これを照射させることで歯肉炎症の軽減、口臭の低減を行う装置であること、非臨床試験等によるデータからも、その不具合により生命に多大な影響を与えるおそれがほとんどないと考えられること、以上の理由からクラス分類は管理医療機器の一般的名称、医療用物質生成器とすることで御了解いただきました。

なお、使用成績評価の指定につきましては不要という御判断を頂きました。こちらにつきましては、欧州においてヒト用ではございますが、同様の性能・効果を有する製品について2013年からの販売実績があり、現時点でそちらでの不具合等の報告はないこと、本申

請品目の臨床試験等において懸念される特段、問題となる有害事象は発生していないことを考慮いたしまして、使用成績評価の指定については不要と御判断いただいたものでございます。

本申請につきましては事前に磯貝委員からコメントを頂きました。口頭で御説明させていただきます。1つ目は菌属、菌種をイタリックにすること、2つ目として図に記載されている活性種の表記が正確でないこと、これらにつきましては申請者から修正する旨、回答されております。また、犬の口腔フローラと歯肉の炎症について多数の論文も御紹介いただきました。こちらにつきましても申請者に情報提供させていただきました。

また、弓削田委員からも事前に御意見を頂きました。当日配布資料のNo. 13を御覧ください。また、ウェブで御参加いただいている先生方にも画面を共有しております。御質問は7点ございます。簡単に説明させていただきます。

14ページの方を御覧ください。1点目は5mm離して使用するとありますが、覚醒下で表裏照射とは具体的にどのように照射するのかという点でございます。

本申請ですが、覚醒下で表裏照射は難しいため、臨床試験では炎症が見られる歯の表側の歯肉に対して本装置を使用することとしています。具体的には炎症が見られる歯の表側の歯肉に対して患部とトーチ先端保護用樹脂カバーの先端吹出し口との距離を5mm以下とした状態で、プラズマにより生成する活性種を含む窒素ガスを吹き付けて使用いたします。

2点目でございますが、60ページを御覧ください。開発の目的として無麻酔下での治療法が望まれるとなっておりますが、臨床試験では処置時の鎮静又は麻酔薬の可能性も否定できないとの判断と記載がございます。整合性について説明してくださいとのことです。また、無麻酔で実施した際に、対象動物が動いた際に眼球に照射する危険性の有無、眼球に照射されてしまったときの事象について説明してくださいというものでございます。

申請者の回答としては、本装置は全身麻酔を行わなくても実施できる治療となりますが、実際の臨床現場では動物の動きが抑えられない場合には、獣医師の判断によって適切な鎮静を行って実施します。臨床試験ではスケーリングとプラズマ治療を併用する群もあったため、対象動物、術者両者の安全性を考慮し、鎮静下又は全身麻酔下のいずれかを選択してプラズマ照射を行いました。また、眼球に照射された場合、吹き出すガスの温度は40℃以下であること、誤って照射される時間は極めて短いと考えられることから、許容できないリスクは生じないと申請者は考えております。一方で、ガス照射により眼球が乾燥し、角膜等を傷つける可能性も考えられるため、その他の患部に使用しない旨の記載もしてお

ります。

83ページを御覧ください。3点目は安全性試験についてです。安全性試験は生後3～4か月の犬を用いています。この時期には、歯肉炎、歯石などは見られません。このような月齢の犬と歯石が付着する年齢の犬では、口腔内環境がかなり異なるが、問題ないのかという御質問です。

回答ですが、安全性試験は口腔環境とは直接関係がなく、有害事象の感受性は幼犬の方が一般的に高いと考えられることから3～4か月の犬で試験を行っています。歯肉炎、歯石が付着する年齢の犬に対する安全性試験は実施していませんが、問題が発生する可能性は低いと考える申請者の考え方をその下に記載しております。

86ページを御覧ください。4点目は臨床試験で口臭について対照群がなく、飼い主からの回答が主体であるが、プラセボ効果等についてはどうなのかという御質問です。

臨床試験は対照群がなく、口臭評価は飼い主によりVASを用いており、客観性が不足している部分がありますが、申請者は次の3つの点からプラズマ照射による口臭低減効果について一定の効果はあったと考えております。

VASは臭いや痛み等の評価において一般的に使用される手法であること、VASの評価を実施するに当たり、飼い主に対して評価者間の誤差を最小限に抑えるために、記録用紙に基づき口臭のVAS評価について説明を実施したこと、臨床試験の口臭改善率をスケーリングありとスケーリングなしで比較すると、スケーリングなしの方が改善率は若干低いものの、ほぼ同程度の高い効果が確認されていて、口臭改善率の結果にプラセボ効果が含まれているとしても両群に対して同程度に影響を及ぼしていると考えられ、口臭低減に対するスケーリングの有効性は広く知られていることから、プラセボ効果の影響を勘案しても本装置は口臭低減に効果があると考えられること。

また、一般に口臭の程度と歯肉炎症の重症度は相関とするとされており、臨床試験では対照群を設置していませんが、効果確認試験では窒素ガス照射のみの対照群を設定しており、対照群では照射群と比較して歯肉炎指数の改善率は低くなり、悪化率は高くなる傾向が見られていることから、窒素ガスのみの照射による歯肉炎症の軽減効果はないと考えられると申請者は回答しております。

5点目の御意見は誤記についてです。記載を修正することです。

153ページを御覧ください。6点目ですが、動物病院ごとの改善率比較ですが、評価系の振れは最小限とありますが、評価結果についても最小限と判断しているということとし

ようかというものでございます。

これについて申請者は、臨床試験における動物病院ごとの評価結果の振れについては、動物病院ごとに改善率に差があると考察しています。臨床試験結果の再解析を通して、歯石歯数0～2、歯垢指数0～2、歯肉炎指数2～3の犬を対象に設定し、照射間隔が広くなり過ぎないように注意喚起を行うことで臨床現場における有効性を担保ができていると考えると回答しております。

7点目は覚醒下（無麻酔）での使用方法についての御質問です。

臨床試験ではスケーリングとプラズマ治療を併用する群もあったため、鎮静下又は全身麻酔下のいずれかを選択してプラズマ照射を行っていますが、臨床試験を担当した獣医師からの聞き取りにより、覚醒下（無麻酔）での装置使用について申請者は次のように回答しております。口を触らせてくれる動物であれば覚醒下で使用可能であり、5～7割の犬では覚醒下での使用が可能である。覚醒下での使用が困難な場合は適切に鎮静を行う。活性種を含んだガスを照射する際は、ガスの吹出しにより対象動物が驚かないように、噴出するガスが安定してから治療患部にトーチ先端を移動させる。治療箇所が多く、長時間の処置が必要な場合は、適宜、休憩をはさみながら処置を行う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。御審議のほどを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、まずは会場の委員の皆様から御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。

それでは、弓削田先生が会場にいらっしゃいますので、事前の御質問7点に関して、今、事務局から申請者からの回答が紹介されたのですけれども、それぞれについていかがでしょうか。

○弓削田委員 実際、非常に歯周病の犬が多いので、このような機械が開発されたのだと思いますが、コンセプトの1番から5番に麻酔をかけない、できるだけ広いGIに対応する等あって最後の5番目が殺菌効果を期待するようなことが書いてあったと思うのですけれども、この経過の内容を見ますと麻酔をかけないでやっている記載が一切ない、鎮静あるいは全身麻酔下となっていますけれども、鎮静と全身麻酔下の明確な違いは何なのか、お薬は何を使っているのか、鎮静イコール全身麻酔なのではないかということも考えられますので、この回答も無麻酔でできるのではないかという想像でしかなく根拠がないと思います。

あとはできるだけ広いGIに対応するということですが、それほど広くはないということと同時に、内容に私の記憶が間違いでなければ、殺菌効果はありませんでしたという細菌の繁殖のところがあつたと思いますが、増殖を抑えてはいないという結果になっているので、対応としてはごく軽度の歯肉炎の抗炎症効果と口臭の軽減ということになるのだと思います。また、別の外科の治療器で、プラズマという外科用の治療器がありますが、それでもかなり音がします。恐らくこれもガスが発生しますので、1患部に15秒、こちらの試験のときも、内容でも左右、片側だけしか当てないと効果がないということが書かれていたと思うので、最低秒速の照射をしなければいけない中で、15秒間、犬をじっとさせて驚かないように効果を得られるような無麻酔下という、このコンセプトに果たしてこの機器は本当に応えられるのかということが非常に疑問点でありますと同時に、恐らく温度は高くなくても非常に勢いのいいガスが照射されますので、犬は非常に動きますから眼球に照射された際に、非常に角膜への影響が懸念される。

あとは臨床試験でも、安全試験の内容も私の読み込み不足かもしれませんが、鎮静なのか、無麻酔なのかを読み取れなかったのですが、もし鎮静で挿管などがされているのであれば、気管への影響は絶対、そのためにないと思うので、呼吸器への影響はないという結果になるのではないかと思いますし、そういう意味では非常に臨床の現場といたしましては、1日1回、最高7回、では、口臭は1回照射したらどのくらい持続するかというところも分かりませんし、生涯7回だけ、間隔が7日ごとだと2か月間だけでその治療は終わってしまって、2か月が経った後、また、口臭と歯肉炎の継続でずっとこの機械をその子は使えないで維持するのか、7回鎮静をかけるのかとなった時に、本当にこれが有効で有用な機械なのだろうかということを非常に疑問に思いました。ですので、疑問に思う獣医師は、買わなければいいだけなので問題はないですけれども、コンセプトと効果が合致しないというのが印象でした。

○山田部会長　ありがとうございました。河上委員。

○河上委員　ただいまの弓削田委員の中の御質問に、音のことについての御質問がありましたけれども、動物用一般医薬品調査会の審議の中でも音が犬に対して興奮させる材料になるかどうかということの意見も出ましたので、申請者に御質問しましたところ、この機器に関しましては音の心配はありませんという回答でありましたので、音に関しては排除できるかと思いました。また、弓削田委員も御存じのとおり、犬の性格によっては、麻酔、鎮静をかけずとも触らせてくれる犬も決して少なくありませんので、そういう面に関して

は十分麻酔、鎮静をかけずとも対応できる、その辺は獣医師の判断、飼い主さんとの話合いで使用していただければよいということで、こういう審議結果となった次第であります。

○山田部会長 ありがとうございます。事務局の方から特にコメントはございませんか。

○事務局 動物用一般医薬品調査会あるいは事務局の審査の中で、最初のコンセプトから認められない部分は排除するということで、申請内容を例えば細菌に対する効果等は除いてというようになってきた経緯もございますので、コンセプトの記載と現在の申請内容が違ってきてしまっているというのがあるのだと思います。開発当初のコンセプトがまだ開発の経緯に残ってしまっており、そこが強調されているので、結果的に申請内容が合致していないのではないかというところにもつながってくるかと思います。臨床試験等を行っていくうちに申請内容としてはそこまでは言えないということで、現在の申請内容になっているということが分かるように、記載を修正させていただいて、実際の承認内容に合ったコンセプトに記載を修正する必要があると思っております。

○山田部会長 ありがとうございます。

弓削田先生、今、事務局からと、それから、河上委員からの御説明はいかがですか。

○弓削田委員 大丈夫です。承知しました。

○山田部会長 分かりました。ウェブ参加の先生方から何か御意見等は来ていますでしょうか。

○事務局 磯貝委員から御意見を頂いておりますが、つい先ほど磯貝委員のサーバーがダウンしてしまったと御連絡がありました。ただ、チャットの方にて御意見の内容を記載いただいております。代わりに申し上げますと、歯の表側（内側、外側）の説明のところ、表側という表現は適切ではないと思います。舌側若しくは頬側という言い方が歯科では一般的ではないでしょうかという御意見を頂いております。

○山田部会長 ありがとうございます。

事務局の方でそれを申請者と確認して用語の使い方というか、言葉の使い方を確認していただいて、もし問題があれば修正していただくということでいかがでしょうか。

○事務局 事務局の方で対応させていただきます。

○山田部会長 では、そのようにお願いいたします。

先ほどの弓削田委員の御質問に関する議論に関して、ウェブ参加されている先生方、特に御意見はございませんか。

○事務局 ご意見頂いておりません。

○山田部会長 ありがとうございます。会場の委員の先生方、いかがでしょうか。確かに麻酔等がなしでやれると言っているながら、実際にはそれを証明している部分はないということですが、弓削田委員からも先ほど発言頂いたように、そういったものであれば、ユーザーは買わないだろうということなので、審査そのものには余り大きな影響はないのかと思います。特に意見等がないということであれば、議決に入りたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、問題点も皆無というわけではないのでしょうかけれども、先ほど事務局の方から御提案がありましたように、当初の開発のコンセプトというところがあまりにも表に出過ぎている部分があるので、その辺の文言を申請者と相談の上修正し、実際に知見等で得られたエビデンスに基づいた申請という形に修正を加えるということで承認したいというふうに思います。いかがでしょうか。では、そのように扱っていただければと思います。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、開発の経緯のところを申請内容に合った記載に修正し、知見で得られたエビデンスに基づいた形に内容を修正するということと、あと、歯の表側という表現がよくないのではという御意見もありましたので、申請者と確認して問題があれば修正するということを条件にしまして、管理医療機器として承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。条件については事務局である程度まとまった段階で、先生に見ていただくという形で対応させていただきます。なお、使用成績評価の指定は不要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。それでは、続きまして審議事項3の動物用生物学的製剤基準の一部改正について、事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明を始めさせていただきます。書棚の方に戻っていただきまして資料4をお開きください。今回は製剤基準の改正が2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、製剤基準の改正について説明させていただきます。

豚大腸菌性下痢症不活化・クロストリジウム・パーフリンゲンストキソイド混合（アジュバント加）ワクチン（シード）につきましては、3.5小分製品の試験のうち、大腸菌線毛抗原987Pの力価試験の試験方法及び判定について変更するものです。試験方法の変更については、試験方法の原理に変更はなく、性能の向上等を目的とした変更となっております。規格値の変更については、試験方法の変更による相対力価の変更となっております。

25ページを御覧ください。豚オーエスキー病（g I ー、 t k ー）生ワクチン（シード）

につきましては、家畜伝染病予防施行規則の一部が改正され、牛ウイルス性下痢・粘膜病が牛ウイルス性下痢に名称変更されたことに伴う変更となっております。マスターシードウイルスの試験の個別ウイルス否定試験及びマスターセルシードの試験の個別ウイルス否定試験において、当該名称についての変更がございます。

次に、製剤のシードロット化に伴う各条の追加について説明させていただきます。

34ページを御覧ください。こちらの製剤基準は、昨年12月に御審議いただきました製剤基準に、クラミドフィラ・フェリスに関する基準を追加した形の基準となっております。本基準の製剤は、弱毒猫鼻気管炎ウイルス、弱毒猫汎白血球減少症ウイルス及び弱毒猫クラミドフィラ・フェリスの生ワクチン成分と2種類の不活化猫カリシウイルス成分を混合して凍結乾燥したワクチンを、液状成分の猫白血病ウイルス抗原たん白を発現するカナリア痘の組換えウイルスワクチンで溶解して使用するワクチンになりますが、その構成と各成分がシードロット規格に適合することについて、1 定義に記載しております。

2.1製造用株に、マスター、ワーキング、プロダクションの各シードウイルスを定義しております。性状のほかは基本的にシードロット規格の内容になっております。

37ページを御覧ください。2.2製造用材料には、猫鼻気管炎ウイルス、猫カリシウイルス、猫汎白血球減少症ウイルスを培養する猫腎継代細胞について、マスター、ワーキング、プロダクションのセルシードを規定しています。

39ページを御覧ください。猫白血病については、カナリア痘ウイルスの組換え体であることから、製造用材料は鶏胚の初代細胞であり、プライマリーのセルシードについて規定しています。クラミドフィラ・フェリスについては、クラミドフィラ・フェリスを培養する犬腎継代細胞について、マスター、ワーキング、プロダクションのセルシードを規定しています。

40ページを御覧ください。2.3原液の製造では、先の細胞を用いて培養し、冒頭で御説明したとおり、猫白血病以外の成分を凍結乾燥のバルクとして混合分注し、猫白血病の成分は液状ワクチンとして分注されます。

続いて、3 試験法ですが、3.1製造用株の試験において先ほど定義した各シードウイルスで行う試験として、シードロット規格で定めた試験を組換えウイルスについては特に組換え遺伝子等安定性確認試験を規定しております。

44ページを御覧ください。製造用材料である株化細胞及び鶏胚初代細胞においても、同様にシードロット規格で定めた試験を規定しております。また、培養後の原液の試験では

無菌性のほか、生ワクチン成分ではウイルス含有量試験を設定し、不活化ワクチン成分には不活化後の原液での不活化試験とELISAでの抗原定量試験を規定しています。

47ページを御覧ください。小分製品の段階では、特性、乾燥ワクチンの含湿度、無菌、マイコプラズマ否定試験、各生ワクチン成分のウイルス含有量試験、クラミドフィラ・フェリス含有量試験、異常毒性否定試験、対象動物の安全試験及びその血清を用いた力価試験を規定しております。

説明は以上となります。御審議のほどを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。

ただいまの事務局からの御説明につきまして、まずは会場の委員より御意見、御質問等を伺いたいと思います。いかがでしょうか。特にございませんか。

それでは、ウェブ参加の委員はいかがでしょうか。

○事務局 ウェブ参加の委員からも御意見は頂いておりません。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、特に御意見等がないということで御承認を頂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、薬事分科会に報告させていただきます。

○山田部会長 まだ、審議事項が1つと報告事項があるのですけれども、休憩した方がよろしいですか。2時間が経っています。では、あそこの時計で4時5分に再開したいと思います。

午後3時57分休憩

午後4時04分再開

○山田部会長 それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。

審議事項の4番目、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第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正について、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、資料5をお開きください。ウェブで御参加の先生は一度書棚に戻って資料5を再度お開きください。

それでは、御説明させていただきます。1の現行制度ですが、先ほどの医療機器を御審議いただく際に御説明させていただきましたとおり、動物用医療機器については副作用又

は機能の障害が生じた場合において、動物の生命及び健康の影響を与えるおそれの程度の応じ、高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器のいずれかの区分に指定しております。具体的には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第2条第5項から第7項までの規定により、農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号、以下、告示といたします）において各区分に属する動物用医療機器を指定しております。

2番目の改正の経緯と対応方針ですが、現在、告示別表第2に管理医療機器として内臓機能検査用器具の2として血液ガス分析装置がございます。先般、管理医療機器であった血液検査用器具については動物に直接使用しないこと、疾病診断は測定結果のみでは判断せず、臨床症状等から総合的に行うことから、副作用又は機能の障害が生じた場合においても、動物の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどなく、一般医療機器へ移行することが可能であり、一般医療機器として指定されたところでございます。今般、血液ガス分析装置についてもいまだ動物用医療機器として該当する品目はございませんが、同様の理由から管理医療機器から一般医療機器への移行について可能と考えました。

2ページ目を御覧ください。そのため、対応案としまして血液ガス分析装置については一般医療機器として指定することとし、別紙の新旧対照表のとおり、告示別表第2から別表第3に移行するといったしました。

説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございます。

それでは、ただいまの事務局からの御説明につきまして、まずは会場の委員の皆様から御意見、御質問等を頂きたいと思っております。いかがでしょうか。一般医療機器にすると。特にございませんか。

それでは、ウェブ参加の先生方はいかがでしょうか。

○事務局 ウェブ参加の先生方からも御意見は頂いておりません。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、特に反対する御意見等がございませんので、事務局からの提案どおり、御承認いただいたというふうにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

本案につきましては原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

○山田部会長 それでは、報告事項に入りたいと思っております。報告事項（1）のマルボシル

10%臨床試験資料の修正に関する再発防止策について、事務局から御報告をお願いいたします。

○事務局 ウェブ参加の委員の方々は書棚に戻りまして、資料6をお開きください。

マルボシル10%臨床試験資料の修正に関する再発防止策（報告）について申し上げます。こちらは今年5月、動物医薬品等部会の委員の皆様にはメールで御意見を頂いて、いろいろと対応案などをこちらから提示しましてまとめたところですが、それを踏まえましてMeiji Seika ファルマのマルボシル10%の申請者であるMeiji Seika ファルマと、その臨床試験を実施した〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇へ再発防止策を求めましたところ、今般、両者から再発防止策が示されましたので、その概略を以下のとおり御報告いたします。

表形式になっておりますけれども、1番のMeiji Seika ファルマ株式会社については、こちらの企画連絡室長事務連絡により、2点、指摘事項がございます。それぞれ、指摘事項に対して改善策を頂いております。まず、1番のMeiji Seika ファルマの方から申し上げます。

指摘事項の①番目としまして、臨床試験実施期間中のデータ監査の定期的な実施を行うこと。それに対するメーカーの改善策がこちらになります。臨床試験の外部委託時の監査に関するSOPを新たに規定しました。今後はこのSOPに従って臨床試験実施期間中の定期的な監査を実施するとのことでした。

②番目の指摘事項は、データの齟齬等をより確実に検出するためのデータ確認方法等の実効性のある方法を検討し、監査に関する手順書（SOP）の必要な改訂等を実施した上で、そのSOPに従って適切に監査を行うことでした。それに対する改善策としまして、データ齟齬の防止のため、開発業務の経験があり、かつ当該開発品の担当でない者による確認体制を構築しました。今後、実施する臨床試験については、①の新たに規定したSOPに従って監査を実施する予定であるとの報告を受けております。

2つ目は臨床試験の受託者でありました〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇に出された指摘事項とその改善策の表になっております。

①としまして、こちらからの指摘事項は、一度固定したデータを修正した試験がなかったか調査し、修正した試験があった場合は、その修正が総括報告書に適切に反映されているか確認すること。それに対する回答ですが、調査を実施したところ、データを修正し、再固定したものはなかったとの回答を得ております。

②番目の指摘事項ですが、データ固定の手順を検証し、データの正確性、信頼性を確保

に担保することができる実効性のある手順となるよう必要な見直しを行うこと、特に固定化したデータやそこから切り出したデータを修正した際の手順等については、データの取り違えを防止できるよう新たに手順書を整備すること。こちらに対する改善策は、今回の事案を受け、全ての原因に対処できるよう臨床試験の管理に関するSOPの見直しを実施しました。4つございます。1つ目はモニターによるデータマネジメントに関する責務の明確化及びデータの点検、修正、固定に至る詳細な手順の整備。2つ目、データマネジメントに関するSOPについて、データ点検時に照合すべき資料の明確化及び業務分担を追記、また、データ入力時の手順をより詳細に記載する、さらにデータを修正し、再固定した際の手順についても追記するとのことです。3つ目、電子データのファイルの取扱いについて詳細な手順を作成するとのことです。4つ目、データマネジメントの関係者を明確にし、総括報告書点検方法を整備するとのことです。

こちらからの指摘事項③ですが、改訂・整備したSOPについて教育訓練を行うこと。それに対する改善策ですが、今年6月1日付けで臨床試験の管理に関する全てのSOPの見直しを実施しました。6月5日に教育訓練を行い、現在は新たなSOPに従い試験を実施しているとのことでございます。

こちらといたしましては、両者の回答が得られたことによって適切な対策が取られたと判断いたしました。今後、二度とこのようなことがないように指導機関として指導してまいりたいと思います。以上です。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの御報告に関しまして、御意見等をまず会場の委員の先生方はございますでしょうか。すみません、私からひとつ。どちらについても改善策が出てきたわけですが、SOPの改訂等が適切に行われたかどうかの確認はどのように行うのでしょうか。

○事務局 このSOPですが、両者が送ってまいりまして、それを事務局の方で精査いたしました。それにより今まで足りなかった部分がきちんと補完されているということを確認しております。

○山田部会長 ありがとうございます。

ほかに御意見等はございますか。それでは、ウェブ参加の委員の先生方はいかがですか。

○事務局 ウェブ参加の先生からは御意見を頂いておりません。

○山田部会長 ありがとうございます。

もう1つよろしいですか。今回は臨床試験において、こういうデータの齟齬が起こって、

そのことについてはこういう改善策というのが提案されてきたのだと思いますけれども、例えば前臨床の試験や何かについてもCROですか、そういうところに外注することがあると思うのです。そういうところ、あるいは今回の試験機関だけではなくて、ほかにも請負をする受託機関があると思うのですけれども、前臨床の部分だとか、そのほかの〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇以外の機関に対して何らかのそういう点検とか、こういうことが起こらないようにするためのことというのは何か考えておられますでしょうか。

○事務局 前臨床の試験を行う機関につきましては、まず、GLP省令というものがございまして、それにのっとって試験をすることが定められております。そして、定期的に当所の適合性調査を受けまして、それに適合しているかというようなチェックを受けることになっております。それは書面でのチェックもございますし、実際に我々が見に行く形で実地調査に入るという形で、様々な前臨床の機関、いろいろあるのですけれども、そこには定期的に入っておりまして資料の信頼性などの確保を確認しております。

○山田部会長 それから、ほかの受託、例えば臨床試験の受託をする〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇のような業務を行う機関に対しての注意喚起というか、今後、きちんとやってください、同じようなことがないようにというようなことは考えておられますでしょうか。

○事務局 そこまでは、今の段階では申し上げられないのですが、これは省内のほかの課にも関わることでありますので、連携を取りながら適切に必要であれば、そのような通知を出すということを検討したいと思います。

○山田部会長 ありがとうございます。ほかに御意見等がなければ、ただいまの御報告に関しましては御了承いただいたものしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 それでは、続きまして報告事項の2番目、動物用医薬品の諮問・承認状況について事務局から御報告をお願いいたします。

○事務局 当日配布資料No. 11を御覧ください。諮問状況は事項変更を含むものが3品目ございます。ただいま御審議いただきましたベピュード、クレデリオプラス錠、大気圧プラズマ治療器 Pidiでございます。それから、1枚めくっていただきまして、承認状況は事項変更も含む調査会審議以上のものが現在7品目あります。以上です。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまの御報告に関しまして、委員の先生方から御意見、御質問がありましたらお伺いしたいと思います。

○事務局 ウェブ参加の委員から御意見は頂いておりません。

○山田部会長 それでは、特段の意見がないようですので、本件についても御了承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した。

○山田部会長 続きまして、文書配布による報告事項について事務局、何かございますでしょうか。

○事務局 動物用医薬品の製造販売承認事項変更承認等の可否について、インターベリーαについて弓削田委員より事前の御意見を頂いておりますので、御紹介させていただきます。資料7を御覧ください。ウェブで御参加の先生は一度書棚に戻って、資料7を見ていただければと思います。

1 ページ目を御覧ください。インターベリーαは、ホクサン株式会社から申請されました改変イヌインターフェロン アルファ4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）を有効成分とする製剤でございます。効能又は効果は、犬の歯肉炎の軽減（ただし、歯周炎が疑われる重度歯肉炎は対象外とする）でございます。今まで歯肉炎指数が1以下の歯肉炎に限定されていたものの効能拡大となります。用法及び用量はその上でございます。既に承認されている対象動物は6～12か月齢で、歯肉炎指数が1以下の犬でしたが、今回、6か月齢以上の犬とされました。既承認の対象月齢を6か月以上とし、効能・効果において歯肉炎指数の限定を不要とするものでございます。

本申請につきましては、令和2年8月20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、承認の可否に関する調査審議を終了し、本部会に報告させていただくものでございます。

本報告につきましては、事前に弓削田委員から御意見を頂きました。当日配布資料14を御覧ください。ウェブ会議で御参加の委員の先生方は画面を共有しております。

3 ページを御覧ください。1つ目の御質問は使用上の注意の犬に関する注意に、対象月齢以外の犬に投与する場合は、獣医師の指示に従うことという記載がございますが、対象月齢以外の犬とはどのような場合であるか、また、獣医師の指示とはどのような指示を想定されているのかという御質問です。

こちらにつきましては、申請者はこの使用上の注意は事項変更前の承認が6か月から12か月までの犬が対象であり、承認外の12か月以上の犬に使用する場合を想定して設定したものであったと説明しております。今回の事項変更では、対象月齢を6か月以上としたこ

とから、当該記載は削除しますとのことです。

2つ目の御質問ですが、犬に関する注意に、イチゴに対するアレルギーを持つ場合の記載がありますが、アレルギーの有無はどのように知ることができるかという御質問です。

こちらにつきましては、申請者は果物に対するアレルギーの直接的な検査法は少ないこと、簡易的にハンノキ及びシラカバで代用できること、僅かだけれども、イチゴに対するアレルギーの検査を受託する機関もあることを挙げており、事前に検査することは可能と回答しております。

4ページ目を御覧ください。3つ目の御質問は、分包作業について分包機で10回分に分けて分包と記載していますが、分包機のない病院も多いので、現状に即した注意事項とすべきというものでございます。

こちらにつきましては、分包機のない動物病院では天秤で計量し、1回分ずつ分包しているので、使用上の注意の分包機を分包機又は天秤と修正するとの回答を得ております。

以上でございます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。弓削田先生、いかがですか。

○弓削田委員 承知いたしました。問題ありません。

○山田部会長 ほかの先生方は特にございませんでしょうか。ウェブ参加の委員の方からはいかがでしょうか。

○事務局 ウェブ参加の先生方からも御意見は頂いておりません。

○山田部会長 それでは、文書配布による報告事項については以上で、回収に関する情報の方は特にそのままでいいということですね。それでは、どうもありがとうございました。

これで、以上、予定していた議事は終了いたしました。委員の先生方から何かございませんでしょうか。鬼武委員。

○鬼武委員 最後の回収の点で少し教えていただきたいのですけれども、よろしいですか。前にも回収の報告があったと思ったのですが、今回、見て気が付いたところがあります。それは、3ページ目の各6製品について回収の状況が載っている表があるのですけれども、1点、お尋ねしたいのは……。

○山田部会長 ちょっと待っていただけますか。資料を事務局、開けていただけますか。

○鬼武委員 資料8の3ページになります。

○山田部会長 手元のタブレットに出ていますね。

○鬼武委員 出ています。

○山田部会長 ありがとうございます。では、お願いします。

○鬼武委員 それで、一番右の欄に回収の数量となっているのですけれども、普通は販売した数のうちの回収とか、そういう数にならないのでしょうかというのが1点と、それともう1点は回収終了というふうに対応がなっているのですけれども、回収終了の判断は例えば一般的ですと、食品とかでありますと販売数量に対して回収終了はこれになっていて、ほとんどのものが回収できたとか、期限があれば、その期限内に使い終わったことで回収とみなしたというようなことがあるのですけれども、回収終了の判断というのは、こういうリコールの場合はどうなるのでしょうか。その2点、今回、この表を見たときに気が付いたものですからお尋ねしました。以上です。

○山田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 すみません、1点目の御質問をもう一度頂けないでしょうか。

○鬼武委員 1点目は、ここに回収の数が書いてあるのですけれども、普通は販売した数がもとになるのではないかということなのですが、売ってしまっていないのですか、一旦は。それを回収したという数じゃないのですか。この回収数量はどういう意味でしょうか。

○事務局 こちらの回収数量といいますのは、販売店に残っていたものを回収したということだと思います。

○鬼武委員 分かりました。私が伺いたかったのは、普通は売った数が100個あれば、100個があって例えば40個を使った、使用先で現場で使った。その残りの60個が回収されたとか、そういう形の数があって、1点目は数量として見るということと、それと2点目は、その点からすると回収の判断というのは実際に市場に出ていない等という判断がないので、その判断はどうなっているかという、それで2点をお尋ねしたんですが、医薬品の場合はこういう形での報告でいいということになっているのでしょうか。

○事務局 まず回収の数といいますのは、大体1ロットにつき何個製品を作ったかというのは当然把握できますことなので、それをいろいろな全国に売っていて、消費された分というのは正直分からない部分もあると思いますので、残ったところが販売店に残っていたとか、病院に残っていたとか、そういうのを全部集めたのが回収だというふうに理解しております。

2つめの御質問も先生のおっしゃったように、今の私が言ったのと同じような回答になるかもしれませんが、通常では市場に出した分をそのまま把握していますけれども、

それから使われてしまった分、残っている分、それは食品の場合だとかと同じだと思います。

○山田部会長 よろしいですか。

○鬼武委員 私が聞きたかったのは、結局、市場に残っているのが全部回収されたとか、使われたのも含めて全量が回収数量だと私は見た目には分からないのではないかと思います。要するに、使った人もいっしょということだったら、この回収が例えば世の中に出たときに、Aという製品が100個出ましたと。もう十何個は使ってしまったと、どこかの病院で。それが分かって残りが60個回収したと。60しか残らないので、回収した全体像が見えないのではないですか。

○事務局 それはおっしゃるとおりだと。

○畜水産安全管理課 畜水産安全管理課から御説明いたします。

先生のおっしゃるとおりで、回収の際にこういうふうに回収しますということをメーカーから申出がございまして、例えば何本製造しています。何箇所のディーラーに出しています。いろんな情報を踏まえた上で回収していただいて、回収結果というのを御報告いただきまして、実際、回収できた数というのがこの数になっています。実際、どれぐらいが使われていて又は残っていて、そのうちのどれぐらいを回収したということが報告されているような状況です。

○鬼武委員 それはあるわけですね。分かりました。

そうすると例えばここに今、言ったような情報を加えるということは可能ですか。

○畜水産安全管理課 恐らく可能だと思います。

○山田部会長 そうしたら、それはあった方が分かりやすいですね。

○鬼武委員 私は多分、使った人とか、そういう人がいるから回収した数ではないと思うのです、使った側からすると。こういう線引きで使ってしまったということなので、そういう方がより正確な情報のような気がしたので、伺った次第です。

○畜水産安全管理課 資料の構成ということかと思います。毎年、報告させていただくような内容でございまして、資料の内容につきましては検討させていただきたいと思います。

○山田部会長 よろしく御検討いただければと思います。

ほかに委員の先生方から何かございますでしょうか。

それでは、特にないようですので、以上で本日の議事を終了いたしたいと思います。

次回の部会開催日について事務局から御報告があります。お願いいたします。

○事務局 次回の開催日につきましては、委員の皆様から御連絡いただいた結果をまとめましたところ、令和2年12月15日（火曜日）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、次回の開催予定は12月15日（火曜日）の午後、ハイブリッドになるか、対面になるか分らないですけれども、12月15日（火曜日）の午後ということでよろしくをお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○事務局 特にはございません。

○山田部会長 本日はフェース・ツー・フェースとウェブという組合せのハイブリッドという新しい会議形式でしたが、そういう難しい中、長い間、御審議いただきまして本当にありがとうございました。これにて閉会いたしたいと思います。ありがとうございました。

午後4時35分閉会