

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会動物用医薬品等部会

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3年3月4日（木）

13：59～18：02

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フォステラPRRS

ゾエティス・ジャパン株式会社

（新効能動物用医薬品）

【資料No. 2】

*製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

- ②クラバセプチン錠50、同62.5、同250及び同500

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）

【資料No. 3】

*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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ③犬用エフィプロデュオ

株式会社ビルバックジャパン

（新動物用配合剤）

【資料No. 4】

*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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

④猫用エフィプロデュオ

株式会社ビルバックジャパン

(新動物用配合剤)

【資料No. 5】

＊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

＜水産用医薬品調査会関係＞

⑤スポチール100

共立製薬株式会社

(新有効成分含有動物用医薬品)

【資料No. 6】

＊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＞

【資料No. 7】

- ・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの
- ・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの

(3) 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

＜動物用医薬品残留問題調査会関係＞

【資料No. 8 及び 9】

- ・アルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤
- ・キシラジ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

【文書報告】(文書配布のみ)

(1) ネクスガード11.3、同28.3、同68、同136、ネクスガード スペクトラ11.3、同22.5、同45、同90、同180の使用上の注意の変更について

【資料No. 10】

(2) マリンバンテルの承認申請に伴う残留基準値の設定について

【資料No. 11】

【その他】

5 閉 会

午後 1 時 5 9 分開会

○山田部会長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたします。

まず、議事に入る前に、御報告が 1 点ございます。後ほど、事務局から詳細について御説明があると思いますけれども、この薬事・食品衛生審議会の委員、臨時委員、専門委員の任期はそれぞれ 2 年となっておりまして、本年の 1 月に委員の改選がございました。1 月 25 日に開催されました薬事・食品衛生審議会において、私が動物用医薬品等部会の部会長に任命されたところであります。一言、御挨拶を申し上げたいと思います。

一昨年、2 年前に部会長を仰せつかってから、経験もない中で何とか仕事をしてきたつもりではいたのですが、突然コロナに襲われてしまいまして、後半はウェブとフェイス・トゥ・フェイスをミックスした、このハイブリッド形式で部会をせざるを得ないということになって、それも早々に終息するだろうというような甘い期待は全く裏切られて、今年もこんな状況で続けなければならないと。緊急事態宣言もあと 2 週間先延ばしになるということで、昨年に引き続いて、今年もきれいな桜を心の奥から楽しむことはできそうにないというふうに思っております。

ただ、そんな世の中ですけれども、一方で、所長からきつとお話があると思いますけれども、鳥インフルエンザが久々に日本に上陸したり、やはり動物衛生行政というのも非常にますます重要さを増してくると思います。その中で、この部会の任務というのも極めて重要だと思いますので、これからも先生方、よろしくお願いしたいと思います。ふつつかですが、私ももう一期、部会長ということになりましたので、何とぞ御支援を頂きたいというふうに思います。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、引き続きまして、動物医薬品検査所長から御挨拶をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○所長 動物医薬品検査所長の小原でございます。

委員の皆様には、年度末のお忙しい折に、来所またはウェブにて御参加いただきまして、感謝申し上げます。

今、部会長からの御挨拶にもありましたけれども、今回も新型コロナ対応ということで、対面とウェブとを組み合わせた会議形式で開催ということになりました。

今回は、こういった開催形式の中で、更に活発に御議論を頂けるようにということで、試行的に、御発言の際に、ウェブ委員の方にはビデオをオンにさせていただき、画像を使っ

ていただくというようなことをやってみようということにいたしました。委員の皆様には、新たなこの会議形式の中で、種々御協力いただいておりますことを感謝申し上げます。

また、我々、事務局としましては、今後も、当面、この会議形式をやらなきゃいけないのではないかと考えております。ウェブになりますと、委員の皆様との物理的な距離は離れてしまいますけれども、事務局として、心の距離が離れないような丁寧な対応をさせていただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それで、今回は委員の改選後の初めての部会でございますので、新たに御就任を頂きました委員をお一人ずつ御紹介をさせていただきます。委員の皆様から、御挨拶を頂ければと考えております。

お手元に委員の出欠表を出していただくと分かりやすいかなと思います。委員の出欠表のまず、上から、3人目の方、河合一洋委員でございます。麻布大学の教授でいらっしゃいます。河合委員は、生物調査会、抗菌調査会、再生医療・バイオ調査会にも所属を頂きます。河合委員、一言お願いできますでしょうか。

○河合委員 御紹介にあずかりまして、ありがとうございます。麻布大学の河合でございます。

私は、今、大学におりますけれども、11年前は北海道の十勝で長年臨床をやっておりました。産業動物の臨床の方をやっておりました。現在、大学で産業動物の方の生産獣医療だとか、特に牛の乳房炎についての研究をやっております。それで、そういうことで、今回は臨床的な立場で何か意見を述べることができるといいなと思って、参加させていただいておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○所長 続きまして、帯広畜産大学教授の川本恵子委員でございます。川本委員には、生物調査会、抗菌調査会にも所属をしていただきます。本日、ウェブで御参加です。お願いいたします。

○川本委員 帯広畜産大学の川本です。声、音声の方、聞こえますでしょうか。

○事務局 はい、問題ございません。

○川本委員 分かりました。すみません、ちょっとビデオの方は大丈夫でしょうか。

○事務局 ビデオは映っておりません。

○川本委員 これで大丈夫ですかね。

○事務局 はい、確認できました。ありがとうございます。

○川本委員 今日はどうぞよろしくお願いします。

私は、今、帯広畜産大学で教授をしておりますが、実は4月からは、先ほどの河合先生と同じ麻布大学の方に異動になります。専門は感染免疫学で、今、十勝では、先ほどの河合先生も十勝で長年臨床に関わっておられたというお話でしたが、私も帯広畜産大学に来てから、羊とか豚、鶏の診療をしていて、特に難しい感染症の診断等を行っています。この専門部会では、いろいろ勉強させていただいています。今後とも、どうぞよろしくお願いいたします。

○所長 ありがとうございます。

それでは、お一人飛んでいただいて、小林治委員でございます。国立がん研究センターの医長をされております。審議会には、この部会のほか、抗菌調査会に所属をしていただきます。本日、来所いただいております。よろしくお願いいたします。

○小林委員 御紹介ありがとうございます。国立がん研究センター中央病院感染症部の小林でございます。

10年間、人の呼吸器内科、その後10年間、人の感染症医と、その後10年間は保健学部、看護師とか臨床検査技師とかの教育ですね、そこで教職をやりつつ、厚生局で保健指導などをやってまいりました。感染症や何かも含めて、経験ございますけれども、何分、動物のことは全く分からず、本当に先生方に助けていただく立場だと思っておりますけれども、どうかよろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、佐藤陽治委員でございます。国立医薬品食品衛生研究所の再生・細胞医療製品部長でいらっしゃいます。調査会としては、再生医療・バイオ調査会に所属を頂きます。本日、来所いただいております。よろしくお願いいたします。

○佐藤委員 御紹介ありがとうございます。国立衛研の佐藤でございます。

先ほどお話にありましたように、再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会でお役に立てればと思います。前回の部会でも参考人として出席させていただきましたけれども、改めまして、今回、部会の委員として参加させていただきます。

専門は、再生医療等製品、再生医療や遺伝子治療に使う製品でございます。動物用のものもぽこぽこ出始めておりますので、そういった製品の品質絡みのインプットで貢献できればと思います。よろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、お三方飛んでいただきまして、鳥居恭司委員。東京農業大学の教授でいらっしゃいます。調査会は、一般薬調査会に所属していただきます。本日、ウェブで

御参加でございます。よろしくお願いいたします。

○鳥居委員 御紹介ありがとうございます。東京農業大学の鳥居と申します。

専門は細菌や毒素、特にボツリヌス毒素をずっとやっております。大学の教員になる前にワクチン会社だとか製薬会社におりましたので、そのときの経験を少し生かしながら、また、自分なりに勉強しながら、会議に出席でき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。

○所長 続きまして、お二方飛んでいただきまして、峯松浩史委員でございます。日本生活協同組合連合会御所属でございます。消費者目線からの御意見を頂くこととなります。本日は来所いただいています。よろしくお願いいたします。

○峯松委員 ありがとうございます。峯松と申します。

普段、生協の連合会で食品の安全とか表示といった分野の情報収集の仕事をしております。できるだけ積極的に発言できればと思っているところですが、薬も動物も畜産の現場もなかなか知らないことが多くて、初歩的な質問や的外れなことを聞いてしまうかもしれませんが、どうぞよろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、一方飛んでいただきまして、山崎純委員でございます。日本大学の教授でいらっしゃいます。調査会は、残留調査会に所属を頂きます。本日、来所いただいております。よろしくお願いいたします。

○山崎委員 日本大学の山崎でございます。よろしくお願いいたします。

私、獣医薬理が専門でございますが、もともと薬学部におりまして、そこから歯学部に行きまして、現在は日本大学の獣医の方に渡り歩いてきております。動物衛生行政等、そこら辺に微力ながらお力になれたらと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○所長 それから、本日御欠席でございますけれども、麻布大学教授の森田幸雄委員、再評価調査会にも御所属を頂きます。

以上でございます。

今回、新たに御就任を頂きました委員の皆様を含めまして、委員の皆様には、山田部会長の下で活発な御審議をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、当所の動きについて、今回、2点ほど御紹介をさせていただきます。

1点目は、前回の部会で御報告をしましたとおり、鳥インフルエンザの関係の続報でございます。前回の部会で、当所で備蓄ワクチンの有効性の確認、それから農研機構の動物衛生研究部門で行われております鳥インフルエンザ関連の業務への職員の派遣、また、各

県が行う防疫作業等への職員の派遣について御報告をいたしました。

その後、発生が更に拡大をいたしましたので、本年2月に入って、延べ50名を超える職員を防疫作業に派遣をいたしました。また、本病の判定に使われます簡易検査キット、これの承認事項の変更という仕事がございます、これを極めて迅速に審査を進めさせていただきました。なかなか、関係者の努力にもかかわらず、終息をしませんけれども、当所としてはでき得る最大限の対応を続けてまいる所存でございますので、委員の皆様には御理解を頂ければというふうに思っております。

それから、2点目は、昨年末に令和3年度予算、それから定員の概算決定がありました。これについて、御紹介をいたします。当所が抱える業務上の課題としましては、1つは承認審査の迅速化、それから家畜防疫に必要なワクチンをいかに円滑に供給するかということ、また薬剤耐性対策を更に推進させるという3課題、大きな課題がございます。これらについて、予算、定員の要求をいたしましたところ、予算につきましては、承認審査を迅速化するためにAI、(人工知能)を導入するということを認めていただきました。また、薬剤耐性菌の遺伝子解析を更に加速させようということで、次世代シーケンサーを追加整備することが認められました。このようなことを含めまして、総額として、対前年で大幅に上回る予算を獲得することができました。

一方、定員につきましては、豚熱のワクチン接種地域が拡大しておりますので、これに対応した検査員の1名増員というのが認められました。

これらの予算、定員を活用しまして、来年度も動物薬事に関する種々の課題に対して、全力で取り組んでまいりたいというふうに思っております。

それで、本日の部会でございますけれども、製造販売承認等の可否、動物用生物学的製剤基準の改正、使用規制省令の改正について御審議を頂くこととしております。

今回のトピックな事案としましては2点ございまして、1つは我が国の家畜防疫対策として使用されるツベルクリンを国際獣疫事務局、(OIE)の基準に合致させるための生物学的製剤基準の改正が1つ。

それから、もう一つは、政府の規制改革実施計画を踏まえまして、今後取り組むべき事項として挙げられております水産用医薬品の承認の可否の案件でございます。

これらの案件も含めまして、委員の皆様方の忌憚のない御意見、活発な御審議をよろしくお願いいたします。

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。

それでは、新しく委員になられた先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

続きまして、部会長の職務につきましては、薬事・食品衛生審議会令第7条第5項に、部会長に事故があるときは、当該部会に属する委員または臨時委員のうちから部会長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するというふうになっております。動物用医薬品等部会においても、部会長が部会長代理を指名することとなりますので、私の方から御指名させていただくということで、御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、動物用一般医薬品調査会の鳥居委員を部会長代理に指名させていただきたいと思っております。鳥居委員、いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

○鳥居委員 承知いたしました。

○山田部会長 ありがとうございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○鳥居委員 よろしく申し上げます。

○山田部会長 それでは、続きまして、本日の委員の出欠状況の確認をいたします。本日は、前田委員、森田委員及び米倉委員から御都合により御欠席との連絡を頂いております。また、川本委員及び高松委員からは、今回の閉会時間によっては途中で御退席されるというふうに伺っております。石塚委員、笠井委員、河合委員、川本委員、工藤委員、佐野委員、高松委員、筒井委員、鳥居委員及び平林委員にはウェブからの御参加というふうになっております。出席委員数が現時点で16名であり、成立要件の過半数を超えておりますので、当部会は成立しているということを御報告申し上げます。

それでは、事務局から配布資料の御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。その中で、閲覧端末内資料に入っておりますNo. 13～15の資料の3つの資料なんでございますが、本日ちょっとiPadのWi-Fiトラブルがございまして、当日配信ができていない状況でございます。そのため、委員の先生におかれましては、ダブルクリップで留められたクリアファイルに入っております紙の配布資料の後ろ側に、紙でNo. 13～15の資料を御準備させていただきました。セットの順番がちょっと順不同となっており、順番どおりではございませんが、御了承ください。

それでは、配布資料の御説明をさせていただきます。ウェブ会議の先生方には、配布資料を使用する際に、ウェブの会議画面に表示させていただきます。まず、議事次第、出欠

表、座席表、No. 16としまして、事前の御意見、フォステラPRRS、No. 17として、事前の御意見、クラバセプチン錠、18としまして、事前の御意見、犬用エフィプロデュオ、19としまして、事前の御意見、スポチール100を配布させていただいております。その後ろ側に、No. 13としまして、動物用医薬品の諮問・承認状況、14としまして、フォステラPRRSの差し替え資料、No. 15としまして、製剤基準の一部改正としてツベルクリンの差し替え資料を御準備させていただいております。お手元の資料に不足等ございましたら、事務局までお知らせください。問題ございませんでしょうか。また、閲覧端末の中には、事前送付資料として、No. 1～12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iPadの画面を操作させていただく予定ではございましたが、現在、先ほど申し上げましたWi-Fiトラブルによりまして、同期化ができない状況でございます。そのため、来所いただいている先生方におかれましては、事務局で説明いたしますページを御自身で開いていただきますよう、どうぞよろしくお願いいたします。

1点、注意点がございまして、会議に入っておりますと、画面、スリープにはならないんですが、先生方で操作していただいておりますと、時間がたちますとスリープ状態に入ってしまうので、御説明の中で、時々ちょっとタップしていただいて、画面がスリープにならないように御配慮いただければ審議がスムーズに行くかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

また、途中で、もし、同期化等が可能になりましたら、その旨、事務局から御連絡させていただいて、その時点から同期化させていただこうと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

リモートで参加いただいている委員の皆様におかれましては、iPad資料、御自身で操作いただくか、若しくはウェブ画面でも共有いたしますので、そちらを御活用ください。御不明点等ございましたら、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、動物用医薬品等部会の旅程について、という紙を該当する委員の先生にお配りしております。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、御記入いただきまして、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、議事録作成のために、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ますようお願いいたします。また、混線を防ぐために、マイクはスイ

ッチをオフにしてください。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ある旨を記載いただいて、部会長から御指名の後にウェブ会議のマイク及びカメラをオンにして、御発言ください。御不明な点等ございましたら、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す。

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、職員また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、御協力のほどよろしくお願い申し上げます。

競合品目の設定根拠等に関する御説明は、事前送付資料No. 12として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ついて、会場及びウェブ参加の委員の先生方から、何か御質問、御意見等ございますでしょうか。チャットはない。それでは、特にないようですので、競合品目、競合企業については御了承いただけたというふうにしたいと思います。

これに基づきまして、委員の皆様からの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、河合委員におかれましては、審議事項（１）フォステラPRRS、犬用エフィプロデュオ、猫用エフィプロデュオ及びスポチール100に関して、利益相反におきまして、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、利益相反、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。

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した。

それでは、河合委員におかれましては、該当する議決の際に私の方からお声をお掛けいたしますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、改選後初の開催ですので、事務局から審議会の位置付けと委員の役割について、御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、皆様、タブレット端末内のNo. 1、薬事・食品衛生審議会動物用医薬品等部会・調査会についてというファイルをお開きください。

通常ですと同期化いたしますが、先ほども申し上げましたように、Wi-Fiの不具合により、申し訳ありませんが、それぞれ皆様におかれましてはページをめくっていただきたく存じます。

まず、1枚めくっていただいて、2ページ目をご覧ください。

こちらに、動物用医薬品等の製造販売承認までの流れの図式がございます。まず、動物用医薬品の製造販売承認申請というものが、製造販売業者から農林水産省に申請されます。農林水産省は、薬機法、正式名称は医薬品、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といいますが、それに基づきまして、品質、有効性、安全性などを審査いたします。その上で、こちらのその諮問という縦の文字がございますが、こちらの薬事・食品衛生審議会の調査会、調査会が7つございますが、そちらの調査会で審議されます。その調査会で部会に上程可となった品目について、部会で御審議いただきます。それが、今回のこの部会の場でございます。さらに、部会で薬事分科会に報告してよろしいとなったものに対しては、分科会に報告されます。

また、省庁の連携といたしましては、内閣府の食品安全委員会と厚生労働省がおります。そちらで、主に人の健康に対して、厚生労働省では残留基準の設定等、内閣府の食品安全委員会では食品健康影響評価などの審議を行いまして、そちらの結果が農林水産省に返ってまいります。そうしましたら、農林水産省は、その結果に応じまして省令・告示改正などを行い、それでよろしいとなった場合には、その品目につきまして承認ということになりまして、その製品が市場に出回るということになります。

3ページ目をご覧ください。

動物用医薬品等部会の位置付けです。まず、一番上に薬事・食品衛生審議会がありまして、それは2つに分かれております。1つが薬事分科会、もう一つが食品衛生分科会です。

その薬事分科会の下に、動物用医薬品等部会とその他16部会がございます。動物用医薬品等部会の下には7つの調査会が位置しておりまして、その調査会の上の機関が部会ということになっております。

動物用医薬品等部会の所掌事務といたしましては、動物用医薬品等の承認、動物用医薬品等の再審査・再評価、動物用医薬品等の基準、その他動物用医薬品等に関する重要事項を調査審議するというものでございます。傘下の7つの調査会で事前の調査審議を終了し、上程可とされた事項を御審議いただきます。

次の4ページのスライドをご覧ください。

薬機法に基づく、医薬品等に対する規制があります。まず、主なものが4つありますが、こちらでは、この部会に関係がありますものは、このピンクで、赤い点線で囲っております製造販売の承認に関するものでございます。製造販売とは、品目を製造又は輸入して販売をすることです。こちらは薬機法の第14条により、個別品目ごとに品質、有効性、安定性、残留性を審査して大臣が承認いたします。

次のスライド、5ページ目をご覧ください。

動物用医薬品等の承認拒否事由の概要について、御説明申し上げます。薬機法第14条第2項または第23条の25第2項におきまして、1番、申請者が製造販売業の許可を受けていないとき。2番、製造所が製造業の許可または登録を受けていないとき。3番、医薬品等が審査の結果、次のイ、ロ、ハのいずれかに該当するとき。このイといいますものが、申請の効能・効果を有すると認められないとき。ロが、効能・効果に比して著しく有害な作用を有すること、または残留性の程度から見て、人の健康を損なうおそれのある肉、乳などが生産されるおそれがあることにより、医薬品等として使用価値がないと認められるとき。ハ、イまたはロの他、医薬品等として不適当なものとして農林水産省令で定める場合に該当するとき。4つ目が、製造管理または品質管理の方法が農林水産省令で定める基準に適合していないときでございます。これらに該当する場合にのみ、承認が拒否されます。

次のスライド、6ページ目をご覧ください。

次に、申請品目の部会資料の構成について申し上げます。まず、主に5項目ありますが、1番前に、最初のページに審議経過票が付いております。こちらは、申請品目の概要、各調査会での審議結果及びその対応を取りまとめた資料でございます。

2つ目として、事務局審査における指摘及び回答書。調査会で御審議いただく前に、事務局にて審査した際のやり取りに関する資料でございます。

3つ目、申請書。品目の名称、どのようなもので構成されているか、製造方法、用法及び用量、効能または効果、貯蔵方法、有効期間、規格及び検査方法などの製品として必須の情報や、使用者によって重要な情報である使用上の注意が記載されている資料でございます。

4つ目、概要書。申請書の記載の根拠となる試験結果等の資料である添付資料の内容を簡潔にまとめた資料です。こちらは、大変ページ数が多いものも品目によってはございます。部会資料には、添付資料自体は添付されておりません。

最後の5つ目として、添付資料一覧というものがございます。添付資料には、規格及び検査法でありましたり、有効性、安全性に関する資料などが付いております。こちらの資料の一覧が5番目となっております。

スライド、7ページ目をご覧ください。

部会資料の、事前の御審議に当たってのお願いでございます。

審議経過票。審議経過票は品目の概要、これまでの審議経過の確認をしていただきたく存じます。

申請書。申請書といいますのは、その品目本体が、本質がどのような品目であるかというようなことを順番立てて書いてあるものでございます。

次に概要書。概要書は、先ほど申し上げましたように、添付資料を取りまとめたものです。その概要書が、申請内容の根拠として妥当であるかどうかということをご覧くださいと存じます。概要書の目次を見ていただきますと、どのような資料が項目立ててまとめられているかを御確認いただけます。先生方の御専門に合わせた資料を重点的に御審議いただけますと幸いです。

最後になります。8ページ目のスライドをご覧ください。

動物用医薬品等部会の流れについて、御説明いたします。部会は、おおよそ3か月に1回開催いたします。審議品目がない場合には、開催はいたしません。部会のおよそ2週間前に、事務局より資料発送いたします。内容は、開催案内、審議品目、資料が保存されているiPad一式、出席確認表、寄附金・契約金等の受取額申告表等でございます。その中には、期日までに御返信いただくものがございます。恐れ入りますが、資料が届きましたら、内容の御確認をお願いいたします。また、事務局よりiPadのパスコード及び電子ファイル用パスワードを別便で郵送いたします。こちらも会議終了まで、大切に保管をお願いいたします。

資料が届きましたら、審議品目の審査をお願いいたします。開催日までに確認すべき事項や意見等がありましたら、所定の様式にて御連絡をお願いいたします。

当日までの御準備です。ウェブ会議による御参加の場合、事前通信確認をさせていただきます。御来所による御参加の場合は、iPadを当所に返送いただくようお願いいたします。もちろん、当日持ち込んでいただくのも可能でございます。

そして、部会当日でございますが、利益相反に関わる御報告、審議品目の審議について審議をお願いいたします。

当日の審議の流れですが、まず、事務局から品目の概要説明をいたします。その後、委員の方々に質疑応答の時間を設けさせていただきます。そして、審議に入っていただきまして、4番目の議決、この品目が品質、有効性、安定性等の観点より有用であるか否かを判断していただきます。また、部会後は、恐れ入りますが、議事録等の確認をお願いいたします。

以上が、この動物用医薬品等部会の概要についての御説明でございます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの部会の概要についての御説明につきまして、会場及びウェブから参加の委員の先生方、御意見、御質問ございましたら、お願いいたします。特にないようですので、御了承いただけたというふうに思います。それでは、どうもありがとうございました。

それでは、ただいまから、議事に入りたいと思います。最初に、審議事項の（１）動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について。動物用生物学的製剤調査会関係の①フォステラPRRSの製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、事務局の方から御説明いただきます。お願いいたします。

○事務局 ただいま、タブレットを交換している最中でありますので、まだ、タブレットの交換が終わっていない委員におかれましては、恐れ入りますが、御自分でめくっていただき、終わりましたら、こちらで同期化できますので、その資料をご覧ください。よろしいでしょうか。

フォステラPRRS、ゾエティス・ジャパン株式会社からの申請でございます。

それでは、説明を始めます。本申請につきまして、概要の説明の前に差し替えがございましたので、変更内容について説明いたします。当日配信資料の資料14、フォステラPRRS差し替え資料をお開きください。御準備よろしいでしょうか。資料の1ページの審議経過

票の用法及び用量をご覧ください。

用法及び用量について、繁殖用雌豚に対しては、「その2 mLを交配3～6週間前に筋肉内に接種する」としておりましたところ、繁殖用雌豚に対しては、「繁殖用雌豚の繁殖成績の改善を目的として使用する場合は」と変更しております。

変更理由は、変更前の記載の場合、その使用目的にかかわらず、呼吸器障害の予防が目的であっても、繁殖用雌豚に使用する場合は交配3～6週前の使用に限定されると読めてしまい、誤解を生じる可能性があることによります。変更後の記載は、用法自体を変更するものではなく、繁殖成績の改善を目的とする場合のものであることを明確にするための記載整備となっております。

動物用生物学的製剤調査会の山本座長が御退任されており、座長不在の状況でございましたので、部会に御出席いただいております生物調査会の委員に御確認いただき、事務局の責任の下で、部会当日の差し替えとさせていただきます。

それでは、概要について説明いたします。資料No. 2をお開きください。

資料の159ページをご覧ください。

本剤フォステラPRRSは、弱毒PRRSウイルスP129-PKC12-FL株を製造用株とする弱毒生ウイルスワクチンで、PRRSウイルスによる呼吸器症状の軽減、肺病変の軽減及びウイルス血症の予防を目的として開発され、平成29年5月16日に承認されました。

このたび、繁殖用雌豚の繁殖成績の改善を効能・効果として追加するため、安全性試験及び臨床試験を実施したところ、その有効性と安全性が確認されたため、表1-1-1に示しましたとおり、繁殖用雌豚に投与する場合の用法及び繁殖成績の改善の効能を加えた、事項変更承認申請が提出されました。

160ページの表の1-3-1をご覧ください。

PRRSワクチンとしては、国内では本製剤を含む4製剤、海外において数製剤が承認されております。このうち、国内で繁殖障害に対する効能を取得しているものは1製剤のみとなっております。

RNAウイルスであるPRRSウイルスは高頻度に遺伝子変異を起こすことから、その遺伝学的な多様性により農場内でPRRSウイルスが常在化しやすくなり、PRRS対策が困難な要因となっておりますが、繁殖障害に対する効能を有する新たな製剤を追加することは、この多様性に対応するためにも極めて有意義であると考えられます。

161ページの表の1-3-2をご覧ください。

本製剤及び国内で承認されている繁殖障害の効能を有する製剤の比較表です。用法及び用量欄に示すとおり、既承認製剤が交配3～4週間前に接種するのに対し、本製剤は交配3～6週間前に投与するようになっております。

なお、インゲルバックPRRS生ワクチンの記載内容は、本事項変更申請時点の情報となっておりますが、令和3年2月1日に交配前15週から全妊娠期間における接種が可能となっております。

165ページの表1-5-1をご覧ください。

本製剤は日本を含む10か国で承認されており、このうち、カナダ、韓国、台湾並びに米国では、既に繁殖障害に関する効能が承認されております。

166ページの表1-5-2をご覧ください。

本製剤の予定する添付文書の内容を、米国における添付文書と比較したものです。米国では、繁殖障害に関する効能を取得した際に、下線部の記載が追加されております。効能又は効果の欄に示しますとおり、米国では、免疫持続試験の成績に基づき、繁殖障害に対して19週間免疫が持続することが記載されております。

次に、安全性試験に関する成績について、御説明させていただきます。171ページをご覧ください。

約6か月齢の未経産豚を用いて、GLP適用安全性試験を実施しました。常用量群及び100用量群を設定し、それぞれ交配前約6週に1回、さらに分娩後3週に1回接種し、対照群とともに2回目接種後2週まで観察しました。

その結果、各観察項目において、本製剤投与に起因すると考えられる異常及び群間における差は認められませんでした。

183ページの表9-2-16をご覧ください。

繁殖・分娩成績につきましては、対照群及び100用量群の各1頭で不受胎が認められましたが、受胎したものはいずれも正常分娩であり、各観察項目において、群間における差は認められませんでした。

184ページの表9-2-17をご覧ください。

娩出子豚の体重、増体重及び一般状態についても異常はなく、群間における差は認められませんでした。

以上のことから、本製剤の繁殖用雌豚に対する臨床応用における安全性には問題ないと判断しました。

次に、薬理試験に関する成績について、御説明いたします。189ページをご覧ください。
本製剤の有効性を示す資料として、3点の資料を添付しております。

1つ目は、米国の開発チームが実施したPRRSウイルス強毒株による攻撃試験成績です。
この試験では、分娩状況の指標として、分娩産子が全て死亡あるいは流産を含めて異常であった場合を非防御、分娩産子の評価として、分娩産子の20%以上が死亡あるいは分娩直後に死亡した場合を発症として評価しました。

その結果、非防御率及び発症率のいずれにおいても、試験群の成績が対照群よりも有意に低い成績でした。さらに、産子の臓器からのウイルス分離率や母豚の臨床症状発現期間率においても、試験群の成績が対照群よりも有意に低い結果となりました。

190ページをご覧ください。

2つ目は、韓国のソウル大学校のグループが実施したPRRSウイルス強毒株による攻撃試験成績です。妊娠期間、生存産子数、死産子数並びに離乳豚数において、本製剤接種群での有意な改善が認められました。

3つ目は、同じソウル大学校のグループによる報告で、韓国内の3つのPRRS流行農場で実施した臨床試験成績です。妊娠期間、正常産子数、死産子数、虚弱産子数並びに離乳頭数において、それぞれ1農場以上で本製剤接種群での有意な改善が認められました。

203ページの表10-5-1をご覧ください。

これら3つの試験では、いずれの非接種対照群においてもPRRSウイルス感染及び流行による繁殖成績の低下が認められましたが、本剤接種群において、繁殖成績の有意な改善が認められ、その有効性が確認されております。

次に、臨床試験に関する成績について、御説明させていただきます。205ページをご覧ください。

国内2か所の農場において、GCP適用野外臨床試験を実施しました。被験薬群として84頭、対照薬群として42頭を用い、予定する用法・用量どおりに治験薬を投与し、その産子の離乳まで観察を行いました。

212ページの下段をご覧ください。

実施施設における治験期間中のPRRS流行の有無の判定結果を示しております。実施施設1では、流産母豚由来の胎子からPRRSウイルス野外株が検出されています。実施施設2では、対照群における治験期間中の抗体の陽転が認められています。以上のことから、いずれの施設においても、PRRSの流行があったと判定しました。

次のページ、213ページの表14-2-8及び14-2-9をご覧ください。

有効性評価の結果を示しております。受胎率、分娩率、総産子数、正常産子数、死産子数、哺乳開始頭数並びに離乳頭数のいずれの観察項目においても、群間に有意差は認められませんでした。しかしながら、施設ごと及び産歴ごとの集計において比較したところ、2施設合計の対照薬群の未經産豚における平均死産子数が 1.0 ± 1.0 頭であったのに対し、被験薬群では 0.2 ± 0.4 頭であり、有意な改善が認められました。

次のページ、214ページをご覧ください。

安全性評価の結果を、214ページから216ページに示しております。臨床観察結果、投与部位反応、体温、産子の体重及び増体重のいずれの観察項目においても、被験薬投与による異常は認められず、群間に有意差は認められませんでした。

次に、217ページの表14-2-17をご覧ください。

治験期間中の重篤な有害事象の記録をまとめております。被験薬群の2頭で流産が認められました。原因の検索を十分行うことができませんでしたが、本製剤投与から10週及び20週間後に発生した事象であることから、本製剤の影響によるものではないと判断しました。また、いずれも本製剤投与に対する抗体応答が認められていることから、有効性の欠如による野外株感染の影響でもないと判断しました。

次のページ、218ページの表14-2-18をご覧ください。

このほか、重篤でない有害事象が散見されましたが、いずれも各施設で通常認められる程度及び頻度のものであり、本製剤の投与の影響によるものではないと判断しました。

次に、220ページ、14-3まとめをご覧ください。

臨床試験成績をまとめております。いずれの実施施設においてもPRRSの流行があったと判定しましたが、有効性の評価においては、ほとんどの観察項目で群間の有意差が認められませんでした。

今回の実施施設では、いずれも過去にPRRSの被害が発生した履歴があり、その対策として、繁殖用豚に対して既承認のPRRS生ワクチンが投与されていました。このため、施設全体のPRRSウイルスに対する免疫が安定していたことが、野外感染による顕著な影響が認められなかった要因であると推察されました。しかしながら、そのような状況の中でも、未經産豚の死産子数において、被験薬群の未經産豚における死産子数の有意な改善が認められました。また、安全性の評価においては、本製剤の投与による異常は認められませんでした。

以上のとおり、本治験においては、野外条件下で繁殖用雌豚に対して本製剤を投与したときの安全性が確認され、かつ、未経産豚において死産子数の低減効果が確認されました。226ページをご覧ください。

最後に、本申請における変更点の根拠についてまとめます。用法及び用量の追加につきましては、これまでに御説明しました各試験での実績に基づいて、交配3～6週間前に接種することとしました。効能又は効果につきましては、次の227ページの表の16-1-1をご覧ください。

PRRSウイルス強毒株を用いた2つの攻撃試験及び韓国の3農場に対する臨床試験において、本製剤投与による明らかな繁殖成績の改善が認められました。また、国内の2農場における臨床試験において、未経産豚の死亡子数の有意な低減効果が認められたことから、効能又は効果として繁殖成績の改善を追加することは妥当と判断いたしました。

以上が概要の説明です。

次に、1回目の調査会での指摘と申請者からの回答を説明します。1ページの動物用生物学的製剤調査会審議結果をご覧ください。項目番号として、7番目になっております。初回の調査会が令和2年11月13日に開催されております。

審議結果ですが、本申請については、申請製剤の主剤の含有量及び添付文書の米国との相違について説明すること、並びに再検証した安全性試験及び臨床試験の統計解析結果を反映させた概要書及び添付資料を提出することとし、継続審議とするという結果を頂いております。

まず、1番目の申請製剤の1頭分の主剤の含有量と米国での主剤の含有量が異なっていることについて説明をする資料を提出することというのが、1番目の御指摘となっております。

これに対する申請者の回答を申し上げます。こちらは、日米における規格設定方法の違いによるものとなっております。日本における規格は最小有効抗原量が基になっているのに対し、米国においては、免疫持続試験において24週間の免疫持続性が確認された値を有効期間内規格、さらに有効期間中の減衰を考慮した値を出荷時規格としています。

日米の規格設定方法に違いはあるものの、米国の規格に適合することが確認、承認された製品のみが海外向けとし、輸出されているため、日米の製品に相違はありませんというのが申請者の回答です。

2番目の御指摘です。米国における添付文書の用法及び用量欄に記載されている「抗体

陽性豚における有効性は確認されていない」について、米国における設定根拠と我が国において記載がない理由を説明する資料を提出することという御指摘に対しまして、申請者の回答がこちらになります。

米国における添付文書の記載から、若齢の豚においては移行抗体が消失してから再投与する旨の記載と関連している記載であることが分かり、子豚の呼吸器疾患の予防に関する内容であります。したがって、繁殖障害とは関係のない記載ですというのが申請者の回答です。

3つ目の御指摘です。安全性試験及び臨床試験の統計解析について、正規性の検定を行った上で再検証した解析結果を反映させた概要書及び添付資料を提出すること。

こちらに対しての申請者の回答は、各試験結果について、改めて正規性の検定を行った上で再検証しました。その結果を概要書及び添付資料に反映させております。評価結果は再解析前と同等であり、解析手法の相違による安全性または有効性の評価結果への影響はなかったことを確認しております。こちらが申請者の回答となります。

次に、2回目の調査会の年月ですけれども、2回目の調査会は令和3年1月15日に開催されました。審議結果は、この申請につきましては、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、新効能動物用医薬品であることから2年とするという審議結果を頂いております。

最後に、事前に頂きました御意見について、紹介いたします。当日配布資料のNo. 16-1をご覧ください。

こちらは小林委員からの御意見です。1つ目の御意見は、使用上の注意の重要な基本的注意において、野外ウイルスが体内で増殖している豚にワクチン投与をした場合、ワクチン株と野外ウイルス株の組換えが起こる可能性が否定できないとの記載について、何か検証は行いましたかとの御意見です。

申請者の回答を紹介いたします。本製剤の製造用株を用いて、実験的に組換え発生の調査を行ったことはありませんが、参考文献から、ワクチン株と野外株の組換えが豚の体内で起こったことが示唆された事例報告があること。PRRSウイルスはRNAウイルスであり、特に遺伝子の変異が容易に起こることと知られており、野外においても遺伝学的多様性が確認されていることを確認しております。御意見にあった使用上の注意の記載につきましては、本製剤に限らず、国内既承認製剤の使用上の注意においても全く同じ記載があり、海外においてもPRRS生ワクチンの使用に当たって注意すべき事項として知られております。

次のページをご覧ください。

小林委員からの2つ目の御意見です。臨床試験に関する資料における試験期間中に認められた重篤ではない有害事象に関して、動物番号R843の跛行、振戦または開脚姿勢は病的な症状と考えられるか。または、治験薬との関連性が不明とした理由について教えてくださいという御意見です。

申請者の回答としましては、R843の歩行異常は4段階あるスコア0～3のスコア1の軽度であり、歩行異常は投与後31日及び32日の2日間に限定して認められたもので、33日には観察されず、一過性のものであること。また、歩行異常以外の症状である、活力、食欲、消化器症状、呼吸促拍、発咳、さらに発熱等は認められなかったことから、内因性の病的な症状とは考えられず、打撲等の外的要因と判断しております。そのため、歩行異常の原因調査のための検査等は行っておりません。

被験物質投与との関与については、投与局所反応に異常は認められず、本有害事象の発生が投与後31日と、時間的な経過が長かったことから、投与との関係性は低いものと考えますが、歩行異常の原因特定が明確でなく、治験薬との因果関係を判断する情報が不足していることから、被験物質投与との関連性は不明と判断し、評価不能としております。

次に、当日配布資料のNo. 16-2をご覧ください。

こちらは峯松委員からの御意見です。使用上の注意の重要な基本的注意において、③重要な基本的注意のPRRS陰性農場では使用しないことという記述について、農場におけるPRRS陽性の判定について標準化された方法があるか、発症した豚の有無で判定されているか、畜産農家の方々が自身の農場でPRRS陽性かまたは陰性かを把握されているかについて、御質問を頂きました。

申請者の回答といたしましては、家畜の伝染病疾病の発生に際しては、伝染病ごとの病性鑑定の標準的な手法を示した病性鑑定指針が定められており、PRRSについても標準化された手法が定められています。具体的には、発症豚の臓器や流産胎子からのPCR法によるウイルス遺伝子の検出やウイルス分離により診断することとされております。一方、未発症の豚や農場レベルで陽性農場か陰性農場かを判定する方法としては、血清を用いたELISA法等による抗体測定及びPCR法によるウイルス遺伝子の検出やウイルス分離が行われます。

また、PRRSは家畜伝染病予防法第13条の規定に基づく届出伝染病に指定されており、家畜が患畜または疑似患畜となったことを発見したときは、獣医師または所有者は遅滞なく

都道府県知事に届け出ることが定められており、多くの畜産農家では、随時診断を受け、その状況が把握されております。特に、陰性農場では陰性を維持することが重要であるため、その確認のため、IDEXX社製のPRRS X3 エリーザキット等のELISAキットを用いて、定期的な検査が行われており、畜産農家は自身の農場がPRRS陽性か陰性かを把握されております。

以上がフォステラPRRSの説明になります。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に対して、会場及びウェブ参加の委員の先生方から御質問、御意見等ございますでしょうか。

○事務局 ウェブの先生、御質問、御意見等ございませんでしょうか。もし、今の段階でございましたら、直接御発言をお願いいたします。

○山田部会長 会場から、いかがですか。

じゃ、私から1つだけよろしいでしょうか。臨床試験のところで、陽性の農場で、しかも流行があったと。調べてみたけれども、対照薬の、これ生理食塩水ですか、と比較して、有意差があったのが未經産豚の胎子の死亡率だけだったということですが、韓国だとか、海外で行われた臨床試験では、その辺についてはどういう成績が出ているのかというのを見ると、項目ほとんどで有効性が確認されていると思うのですが、その海外の農場というのは、日本とは違って、例えば陰性農場でもこのワクチンを使ったのかとか、そういう情報というのはございますか。

○事務局 申し訳ありません。その情報については持ち合わせておりませんので、申請者に確認いたします。

○山田部会長 海外では挙げられた項目の、全てとは言わないけれども、日本よりも多い項目について有意に有効性が確認できているにもかかわらず、日本国内ではたった1項目。そうすると、これ、私、頭数を確認しなかったのですけれども、その有意差が出た豚の頭数というのも、今ぱっと分かりますか。

○事務局 すみません、少々お待ちくださいませ。

○山田部会長 要するに、私が疑問に思ったのは、その項目だけしか有効でないのに、そこに対しての理屈は確かに経産豚はワクチンを受けているからそれで防御されたんだろうというふうな、たしか解釈だったと思うのですけれども、そうだとすれば、自分たちのその仮説を確認するために、もう少し、普通であれば、同じような繰り返し実験というか、

繰り返しの観察をするんじゃないかなと思うんですけども。

○事務局 すみません、分かりません。

○山田部会長 分かりませんか。

○事務局 はい。

○山田部会長 そうすると、これ、有効性、ここの部分だけですよね。未経産豚に打って、死産が少なくなると。

○事務局 事務局から回答いたします。

臨床試験の方ですけども、先ほど説明させていただきましたとおり、PRRSの流行があった農場で行っているという事情がございます。そこで差が出る項目が少なかったのかなというところがございます。

薬理試験の方、韓国の農場での試験結果ですけども、こちら、GCP基準に沿って行ったものではなく、参考文献から資料をまとめているものでございます。ただ、臨床試験につきましては、海外の成績も含めているところではあります。今回、臨床試験成績として添付はされておりませんが、薬理試験における臨床試験の成績と、国内での、1項目ではありますけれども、そちらを総合的に見て、事務局として有効性があるのではないかと判断いたしました。

○山田部会長 ただ、気になるのが、海外での農場が日本と同じような条件なのか、それともそうじゃないのか。要するに、そのデータのディスクレパンシーが何によって生じたのかということが知りたいのですね、私個人としては。

だから、申請者は、日本国内での項目が1点についてのみ、有効性が確認できた。その理由は、未経産豚以外は抗体を持っているからだというふうな解釈をしているのですけれども、その解釈が正しいかどうかを科学的に裏付けるようなものがあるかということがちょっと心配なんですよね。

○事務局 と申しますと、韓国でのワクチネーションの状況であるとか、それに対して日本の状況と、その基礎情報といったものでしょうか。そういうものがどのくらい異なるかといったような御質問と理解して差し支えないでしょうか。

○山田部会長 その答えが出れば、その裏にある韓国と日本との違いというのが、彼らの仮説どおりの説明で説明が成立するのかどうかと。それを知るためには、だから韓国の臨床試験がどういう条件で行われたかということが必要なんじゃないかなと思うのですけれども。

○事務局 すみません。現時点では、その情報を私どもは持ち合わせておりませんので、申請者にこれは照会するしかないと考えます。ですので、その回答を待っていただかないと、座長の御疑念は晴れないと思いますので、申請者の回答をまずはこちらで用意したいと考えます。

○山田部会長 分かりました。

今の件について、ほかの委員の先生方、何か御意見とかございますか。

ただ、日本の状況を考えると、陰性農場で臨床試験をやることはあり得ないわけですね。だから、日本の状況でいえば、全て陽性農場で行わざるを得ない。そうすると、多くの被験動物は、既にワクチネーションを受けている可能性が高いと。そうすると、日本国内で臨床試験を行うこと自体が極めてハードルが高いということになりますよね。そうすると、時々あると思うのですけれども、動物用の生物製剤に関しては臨床試験そのものの実施がなかなか難しいので、例えば数は減らして攻撃試験で代用してしまうとか、そういうようなケースってありますよね。だから、この場合もそういうふうに対処するのであれば、それでもいいのですけれども、その前にやっぱり韓国ではかなりの項目について有効性が確認できているのだとすれば、それが韓国は状況が違うんだと、陰性農場でもやれるんだと、陰性農場でやったんだとか、何かそういうことが分かると、今後の扱いというか、要するに、日本国内でそんなハードルの高い臨床試験をこの製剤に関して求めるのは無理なのか、それとも、この今回の成績がまだまだ解析不足なのか、そこの切り分けができればいいなと思うのですけれども。

○河合委員 いいですか、意見あるのですが。

○事務局 河合先生から。

○河合委員 麻布大学の河合です。

おっしゃること、よく分かります。多分、想像するにですよ、想像するに、私は韓国の状況とは多分違うのだろーと思います。先生がおっしゃるように、日本は、多分そういう状況にありますので、ワクチンを打ってしまうと、ワクチンブレイクを起こして、やはりこういうような状況になりかねないということだと思います。

もし、韓国の方の状況を調べて、そういうワクチンを打っていない、日本とは違う状況でそういうようないい成績を出したということであれば、納得できるという感じですかね、先生の言われていることは。

もし、ワクチンを同じように打っていて、日本と変わらない状況にあって、このような、

日本では余りいい成績が出なかったということになると、もう少し何か追加試験が必要じゃないかということでしょうか、言われていることは。

○山田部会長 河合先生、ありがとうございました。全くおっしゃるとおりです。

○河合委員 更に言いますと、こういうことというのは、多分生物学的製剤において、何か頻繁に出てくるようなことじゃないかなと思うのですね。ですから、そういう発症事例がある、ないような状況で、そういう攻撃試験をやらないで、フィールドでの試験を取るとなると、相当それもハードル高いと思うのですね。

ですので、やはり、実際、最後はやはり臨床的なフィールドでの治験を基に評価するのは一番だとは思っているのですが、思うのですが、例えばワクチンを打つことで抗体価が上がるとか、そういうようなことでもう少しハードルを下げて評価するというのも一つではないかなと、私は思いますけれども、なかなかフィールドでこういうことがあると、ハードルが高過ぎるかなと。そのフィールドの、その臨床試験の結果だけで見てしまうと。だから、総合的に見るというのも一つの見方かなとは思いますが。ただ、先生のおっしゃること、よく分かりますので、調べていただいたらいいかなと思います。

○山田部会長 ありがとうございます。

ほかの委員の方からは、特にございませんか。

○筒井委員 筒井ですけれども、よろしいですか。

○山田部会長 お願いします。

○筒井委員 この、差がなかったというところは、どちらもそういう流産とか、そういうものがなかったということですよ。であれば、結局、いわゆる対照群との差がなかったという意味がどういう意味かというところが少し気になったのですけれども。そうすると、その有効性が明らかになかったという意味での臨床試験の結果であれば、非常に疑問符が付くのですが。先ほど、河合委員もおっしゃられたように、そこをどう、臨床試験、野外で判定するかというのは結構難しいなと私は思っています。そういう意味では、先ほど言ったチャレンジ試験とか、そういうところも総合的に判断して考えるべきなのかなという気はいたします。

以上です。

○山田部会長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。

仮に、韓国と日本との臨床試験の実施の背景が違っていると。それが要因でこういうデ

一タの違いが生じたのであれば、それはそれでいいと思うのですけれども、もし、先ほど河合先生がおっしゃられたように、条件は、背景はほとんど似ているにもかかわらず、そうでないとなると、こちらの試験の方が劣っていたということになってしまって、その一部だけを取り出して有効であると、臨床試験の結果ですね、そういうふうに解釈していいかどうかというところにやっぱり疑問はあると思います。

ただ、先ほどから議論に出ているように、こういう製剤のフィールドにおける臨床試験というのはかなりハードルが高いというので、高いものであることは間違いがないのですが、今回、やっぱりちょっと疑問が残るとなれば、その部分は解決しなきゃいけない。

どうでしょう、1つには継続審議。その部分に関して申請者から回答を頂いて、その回答を先生方に見ていただいて、それからディシジョンをすると、次回にですね。もう一つのやり方は、申請者に同じことを求めて、その結果を待たず、こちらは出させることを条件に今回承認をするというやり方もあると思うのですけれども、仮に承認してしまって、出てきた結果が予想と違っていると困ってしまうというところがあるんじゃないかなと思います。

私、部会長としては、一応ちょっと継続審議として、海外でのデータと日本国内でのデータとの乖離を説明していただくと。その結果をもって、次回の部会で判断するというようにしたいということを御提案したいと思うのですが、いかがでしょうか。会場にいらっしゃる先生方はうなずいてくださっていますが、ウェブ参加の先生方、反対意見がございましたらお願いします。

○事務局 事務局、ウェブの委員の先生方、もし、御異論ございましたら、直接で構いませんので、御発言お願いいたします。

○山田部会長 特にないですかね。

それでは、議決に入りたいと思いますので、河合委員におかれましては、申し訳ございませんが、最初にお話がありましたように議決には御参加いただけないということを御了承いただきたいと思います。

それでは、今回のこの製剤に関しましては、海外での試験と国内での臨床試験の成績の乖離の理由について説明を求めるということで、継続審議としたいというふうに思います。よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。そのようにさせていただきます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、韓国の農場での状況を、まず申請者に調べさせます。それでもちまして、新

たに先生方に審議していただくと。それと日本の状況と比較しまして、新たに審議していただくこととしまして、継続審議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、次に移りたいと思います、審議事項。動物用抗菌性物質製剤調査会関係の②クラバセプチン錠50、同62.5、同250及び同500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、事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料3の方をご覧ください。

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クラバセプチン錠でございます。

有効成分はアモキシシリン水和物及びクラブラン酸カリウムでございます。

効能または効果は、犬においては歯周病、猫においては細菌性皮膚感染症とされております。

用法及び用量は、犬については、体重1kg当たり12.5mg（力価）、アモキシシリンとして10mg（力価）、クラブラン酸として2.5mg（力価）を1日2回7日間経口投与します。猫についても同様ですが、猫については、7日間投与後、動物の症状を観察した上で追加投与が必要と判断された場合は、投与開始から14日を上限として適切な期間投与することが追記されております。体重別の投与早見表がございます。1錠中の主剤の量により、クラバセプチン錠50～500の4種類がございます。

クラブラン酸カリウムは、動物用のものとしては初めての成分となりますので、新有効成分含有動物用医薬品となります。

本製剤は、β-ラクタマーゼ阻害薬配合の初めての動物用医薬品となります。β-ラクタマーゼ阻害薬配合のβ-ラクタム系薬については、通常のβ-ラクタム系薬よりも人の医療上重要性が高いものとされておりますが、本剤は第二次選択薬とせず、第一次選択薬としての取扱いでも問題ないと判断しております。

その背景について、説明いたします。当時の川崎三鷹製薬株式会社からアモキシシリンとクラブラン酸4対1を配合する牛用乳房注入剤及び犬用経口投与剤について、開発を進めてよいかとの相談があり、平成17年2月2日及び7月6日の動物用抗菌性物質製剤調査会において検討されました。

その結論として、β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたものは食品安全委員会の「食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付け」におい

て、重要度ランク 2 とされる予定であること、フルオロキノロン系等製剤とは判断しないということで、開発を進めて問題ないこととされました。また、調査会相談時以降、食品安全委員会の重要度ランクも変更されていないことから、現在もこの判断でよいと考えております。

次に、概要を説明させていただきます。321ページになります。

本剤はβ-ラクタム系薬であるアモキシシリン水和物及びβ-ラクタマーゼ阻害薬であるクラブラン酸を配合した錠剤でございます。

図の1-1-1-2をご覧ください。

アモキシシリンは動物用医薬品として既承認の成分であり、犬及び猫に対して使用されております。しかしながら、犬または猫から採材されたブドウ球菌属菌において、アモキシシリンに対する薬剤耐性率は横ばいあるいは増加傾向で推移しております。本剤は、アモキシシリン水和物の耐性化に係るβ-ラクタマーゼに対し、可逆的な阻害効果を示すクラブラン酸カリウムを配合しており、耐性菌が発生した感染症に対する治療が期待できることから開発を行ったものでございます。

322ページをご覧ください。

本剤は、アモキシシリン水和物及びクラブラン酸カリウムを4対1の割合で配合しております。この4対1配合剤は、欧州において、動物用医薬品として長年使用されており、配合比の有効性についても確かめられていることから、アモキシシリン水和物及びクラブラン酸カリウムを4対1の比率で配合した製剤としております。

598ページをご覧ください。

製剤の安定性試験は、36か月の長期保存試験結果、6か月の加速試験結果から、3年の安定性を確認しております。また、光安定性試験、開封し割錠後の安定性試験も実施しております。

1,002ページをご覧ください。

毒性試験のまとめをご覧ください。各種毒性試験の結果から、本剤の毒性は低いと考えられます。

1,007ページをご覧ください。

安全性試験の一覧表を示します。犬における安全性試験は、常用量及び3倍量を1日2回14日間投与して行いました。投与の後半に、個体により一過性の嘔吐が認められるものの、臨床上、その安全性に問題はないと結論しました。

猫における安全性試験は、常用量及び3倍量を1日2回28日間投与して行いました。

1,008ページをご覧ください。

猫においては、軟便、嘔吐、尿素窒素の上昇が認められておりますが、常用量では臨床
上、その安全性に問題はないと結論しました。

犬、猫ともに認められた副作用については、使用上の注意に副作用として注意喚起して
おります。

1,110ページをご覧ください。

薬効薬理試験では、各種試験を行い、アモキシシリン単独よりアモキシシリン・クラブ
ラン酸配合剤でMICの低下が認められております。

次に、1,132ページをご覧ください。

一般薬理試験では、アモキシシリン・クラブラン酸配合剤において、消化器系の影響が
認められました。一方で、アモキシシリン単独での一般薬理試験では認められなかったこ
とから、消化器系への影響はアモキシシリンではなく、主にクラブラン酸によるものと考
えられました。

1,172ページをご覧ください。

吸収等試験におきまして、犬及び猫に7日間投与して、血中濃度推移を確認しておりま
す。

1,244ページをご覧ください。

犬の歯周病に対する臨床試験においては、クリンダマイシン塩酸塩を主剤とする製剤を
対照薬として実施しました。

1,250ページをご覧ください。

臨床症状の評価は、(2) 臨床症状の観察に示す、歯肉炎、口臭、流涎、機能面への影
響の4つの評価項目を用いて、それぞれゼロのなしから、3の重度のスコアで評価しまし
た。

1,251ページをご覧ください。

有効性は、投与終了時における臨床症状で著効及び有効と判定された症例を有効症例と
し、判定可能症例数に対する比率、有効率を求め、被験薬群の有効率が70%以上で、かつ
対照薬群の有効率と比べ、同等以上である場合に有効といたしました。

1,258ページをご覧ください。

試験の結果、試験7日の有効率は被験薬群で91.7%、対照薬群で86.7%、試験14日では

被験薬群では93.3%、対照薬群で86.7%となり、被験薬群が高い値を示しましたが、群間に有意な差は認められませんでした。有効性の判定基準を満たしたことから、本剤は犬の歯周病に対して有効であると評価されました。

また、安全性評価につきましては、本剤の投与により下痢及び軟便が各1例認められ、被験薬の投与に関連するものと判断されましたが、いずれも重篤ではなく、臨床応用上の安全性に問題はないと評価されました。

1,274ページをご覧ください。

猫の細菌性皮膚感染症に対する臨床試験においては、アモキシシリンを主剤とする製剤を対照薬として実施しました。

1,278ページをご覧ください。

臨床症状の評価は、表14-7-5-4、皮疹の程度の基準に示す膿性分泌物、腫脹、紅斑、結節、せつの5つの評価項目を用いて実施しました。

1,280ページをご覧ください。

有効性の評価は、投与終了時の臨床症状スコアの改善率を求め、著効及び有効と判定された症例を有効症例とし、判定可能症例数に対する比率、有効率を求め、被験薬群の有効率が70%以上で、かつ対照群の有効率と比べ、同等以上である場合に有効としました。

1,287ページをご覧ください。

試験の結果、試験7日の有効率は被験薬群で82.0%、対照薬群で76.7%、試験14日では被験薬群で85.2%、対照薬群で80.0%、投与終了時の有効率は被験薬群で88.5%、対照薬群で76.7%となり、被験薬群が高い値を示しましたが、群間で有意な差は認められませんでした。有効性の判定基準を満たしたことから、本剤は猫の細菌性皮膚感染症に対して有効であると評価されました。

また、安全性評価につきましては、本剤の投与により結膜炎及び軟便が各1例認められ、軟便につきましては被験薬の投与に関連するものと判断されましたが、いずれも重篤ではなく、臨床応用上の安全性に問題はないと評価されました。

戻って、3ページをご覧ください。

審議経過票になります。以上のような事務局の審査を経まして、令和3年1月18日に開催されました動物用抗菌性物質製剤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、クラブラン酸カリウムの作用機序の記載について、最近の研究ではβ-ラク

タマーゼ阻害剤と基質との結合が不可逆的でないことが明らかになっていることから、記載を修正することというものでございます。

これについては、申請者は、クラブラン酸カリウムの作用機序の記載について、「 β -ラクタマーゼと不可逆的に結合」から「 β -ラクタマーゼと結合」との記載に修正しております。

2点目は、黄色ブドウ球菌やインフルエンザ桿菌といった β -ラクタマーゼには基質特異性が変化するようなアミノ酸置換変異が生じていないため、これらの β -ラクタマーゼ産生株が起因菌である感染症には本剤の治療効果が期待される。一方で、PBPの変異や新たなPBPの獲得など、 β -ラクタマーゼ以外の耐性機構により耐性が獲得される菌株による感染症に対しては効果が見込めないことについて、概要書に記載することでございます。

こちらにつきましても、条件のとおり適切に修正されております。

以上の回答内容について、調査会の先生方に御確認いただき、御了解を頂きました。

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

続きまして、毒劇薬の指定について御説明いたします。本製剤の有効成分であるアモキシシリン水和物は既承認の成分であり、毒劇薬には指定されておられません。また、新有効成分であるクラブラン酸カリウムは既に日本薬局方に収載されており、毒劇薬の指定はされておられません。また、アモキシシリン水和物とクラブラン酸カリウムの4対1配合剤のラットでの単回経口での急性毒性試験も実施しており、配合による毒性の増強作用は認められておられません。したがって、原薬、製剤ともに毒劇薬の指定は必要ないということで御了解を頂きました。

本申請につきましては、事前に弓削田委員から御意見を頂きました。当日配布資料のNo. 17をご覧ください。

御意見は2点ほど頂いております。1点は、開発の経緯で引用している参考文献の誤記についてでございます。

申請者からは、修正するとの回答を得ております。

2点目でございますが、体重2.0kgの投与量は、クラバセプチン錠50が1錠なので、クラブラン酸が5.0mg/kgとなり、用法・用量に記載されている量の2倍量となります。臨床では、犬よりも猫で非常に消化器症状、特に嘔吐の副反応が多く見られることから、海外

同様 2 分の 1 錠の投与とすることは望ましくないのかという御質問でございます。

申請者からは、2.0kgの動物に対する投与量を、海外と同じくクラバセプチン錠50を 2 分の 1 錠とすることはより適切な投与量になると判断し、投与量を変更するとの回答がありました。修正に伴い、投与早見表の記載も修正しております。

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 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、会場並びにウェブ参加の先生方より、御意見、御質問等を頂きたいと思います。いかがでしょうか。

○事務局 ウェブで参加いただいている先生方、もし、御意見ございましたら、直接御発言のほどよろしくお願いいたします。

○山田部会長 会場からもウェブからも特段の御意見等がございませんので、議決に入りたいと思います。よろしいでしょうか。では、特に駄目だという御意見もございませんので、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とさせていただきます。

○山田部会長 ちょっと時間もたちましたので、ここでちょっと短いですが、休憩を入れたいと思います。5分程度で大丈夫かな。じゃ、あそこの時計で4時5分前、長針が11になったところで再開したいと思います。

午後 3 時 4 8 分休憩

午後 3 時 5 5 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。

続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の③犬用エフィプロデュオ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、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、資料4をご覧ください。

本製剤は株式会社ビルバックジャパンから申請されました、犬用エフィプロデュオでございます。

有効成分はフィプロニル及びピリプロキシフェンでございます。

効能または効果は、犬のノミ及びマダニの駆除、ノミ卵の孵化阻害及びノミ幼虫の変態

阻害によるノミ寄生予防とされております。

用法及び用量は、犬の肩甲骨間の首の付け根の被毛を分けてピペットの先端を皮膚に直接付け、犬の体重に対応する投与量を滴下するものでございます。犬の体重に合わせて、4種類の用量がございます。

フィプロニルとピリプロキシフェンの配合は、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。198ページをご覧ください。

フィプロニルはフェニルピラゾール系に属する殺虫・殺ダニ剤でございます。ピリプロキシフェンは幼若ホルモンアナログとして知られている、昆虫成長調節物質、IGRでございます。本剤の2つの有効成分は、それぞれを含有する動物用医薬品が複数承認されております。

199ページをご覧ください。

現在では、特にノミの寄生予防に対する包括的アプローチが必要とされており、ノミの殺成虫作用だけでなく、ノミのライフステージ制御作用の両方が得られるような動物用医薬品が使用されております。具体的には、従来の殺虫剤にIGRを追加したもので、IGRはノミ成虫を死滅させることはないが、卵の生存率を抑制あるいは幼虫又は蛹の発育を阻止することにより、環境中のこれらのライフステージの蓄積を阻止します。

本剤は、ピリプロキシフェンとフィプロニルを配合し、殺虫・殺ダニ活性が得られる広い活性スペクトルにノミの様々な発育段階に対する殺幼虫・殺卵活性を付加することが有用と考え、開発されました。

200ページをご覧ください。

本剤の組成の設定は、既に販売されているフィプロニル及びピリプロキシフェン含有製剤の成分量を基に検討し、基準量として、それぞれ体重1kg当たり6.7mg及び2mgに設定しました。この成分量により、本剤は1回投与すると、ノミに対し約7週間、マダニに対して約4週間、新規の寄生を防御することができ、さらにノミ卵の孵化及びノミ幼虫の変態を12週間阻害することが確認されております。

フィプロニルによる殺虫効果に比べ、ピリプロキシフェンによる殺卵・殺幼虫効果が長く持続することが特徴であり、申請者は、動物の飼育環境や季節等の要因により、獣医師や飼い主に対して、多くの選択肢を提供することは臨床的意義があるものと考えております。

316ページをご覧ください。

製剤の安定性試験は、長期保存試験、中間的試験、苛酷試験を実施しております。試験の結果から、12か月の有効期間を設定しております。なお、追加安定性試験を36か月まで継続中でございます。

426ページをご覧ください。

各有効成分の毒性については、公知の文献をまとめて評価しております。

429ページをご覧ください。

製剤の毒性評価においては、急性経口毒性試験によって、配合したときの有効成分の相互作用も検討しました。

その結果、配合剤の毒性はフィプロニルによって決定されており、経口投与のLD₅₀については、配合剤とフィプロニル単一製剤両方で300～2,000mg/kgであり、同等の結果が得られました。このことから、ピリプロキシフェンをフィプロニルに配合することによる急性毒性の増強はなく、また、各成分の相互作用による新たな毒性の発現もなかったと判断されました。

457ページをご覧ください。

安全性試験の概要をご覧ください。離乳した子犬に、本剤の申請用量の1、3及び5倍で過剰な期間、皮膚投与したときの忍容性を評価しました。

その結果、投与に関連すると考えられる異常は認められず、子犬に本剤の申請用量を6回、その3倍または5倍量を3回、いずれも4週間間隔で投与したとき、忍容性が良好であると判断されました。

513ページをご覧ください。

薬効薬理についてです。資料番号10.6～10.8までの概要をご覧ください。

有効成分を配合したときの相互作用を検討しています。

その結果、これらの3つの試験により、有効成分間に負の相互作用は認められず、各有効成分の薬理作用の付加効果が得られることが確認されました。

514ページをご覧ください。

資料番号10.9とそれに続く10.10の概要をご覧ください。

用量確認試験と同時に、猫ノミに対する試験においては、犬の水浸漬及びシャンプーが有効性に及ぼす影響を検討しました。資料番号10.9に示すとおり、本剤の成ノミに対する即時効果と投与後51日までの有効性が確認されました。しかし、投与後の月1回のシャン

プーは、本剤の持続効果を投与後37日まで短縮させました。水浸漬は、持続期間を短縮させませんでした。

515ページをご覧ください。

また、資料番号10.10に示すとおり、ノミ卵の孵化・発育に対して、投与後86日までの有効性が確認されました。水浸漬とシャンプーは有効性に顕著な影響を及ぼしませんでした。

516ページをご覧ください。

資料番号10.12では、国内で多く認められるフタトゲチマダニに対する駆除効果を示しました。有効率は試験期間を通して100%であり、高い駆除効果が投与直後から30日間にわたり認められました。

563ページをご覧ください。

臨床試験は、フランスとドイツの合計34施設で、フィプロニル及び（S）ーメトプレンを配合するフロントラインコンボを対照薬として、2つの試験が実施されました。

表14-1をご覧ください。

ノミが寄生した犬に対する試験の概要となります。単回投与後の生ノミ数の減少率を主要評価項目として、投与後56日まで評価した結果、全評価日において対照薬に対する本剤の非劣性が示されました。

584ページをご覧ください。

続いて、マダニが寄生した犬に対する試験の概要を示します。単回投与後の生マダニ数の減少率を主要評価項目として、投与後28日まで評価した結果、全評価日において対照薬に対する本剤の非劣性が示されました。7日及び21日後では、本剤の優越性も確認されました。

本剤の有害事象は、2つの臨床試験において、それぞれ9件及び8件認められました。マダニの試験における1件で認められた血性下痢のみ、治験薬投与との時間的な関連が認められ、関連の可能性ありと判定されました。しかし、死亡又はその他の重篤な有害事象の発現は認められず、適用部位異常も認められませんでした。本剤の有害事象の発現率は、いずれの試験も対照群と有意差はありませんでした。

1ページをご覧ください。

以上のような事務局の審査を経まして、令和3年1月14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、特に御指

摘等ございませんでした。

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フィプロニル及びピリプロキシフェンは、いずれも既承認の成分であるため、原薬であるピリプロキシフェンについては、既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、フィプロニルは既に動物用医薬品等取締規則において、フィプロニル及びその製剤は劇薬とするとされていますので、フィプロニル原薬は劇薬となります。この規則の中で、10%以下を含有する外用剤は除外されますので、10%を含有する本製剤については毒劇薬には該当しないこととなります。

また、製剤を用いた急性毒性試験をラットの経口及び経皮で行っており、特に毒性の増強は認められておりません。したがって、フィプロニル原薬は劇薬に指定し、ピリプロキシフェン原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととして、御了解を頂きました。

本申請につきましては、事前に小林委員から御意見を頂きました。当日配布資料のNo. 18をご覧ください。

御意見は、安全性試験に対する指摘回答に対する回答の中で、44日目、149日目、23日目における有意差の説明の解説をしてほしいというものでございます。

申請者は、直腸温の44日目、フィブリノゲンの149日目、グルコースの23日目において、いずれの場合も対照群と1倍用量投与群の間に統計学的な有意差が認められたことから、この統計学的有意差が生物学的あるいは毒性学的に持つ意味を検討するため、基準値との乖離、時間経過との関連性、用量依存性について検討を行っております。

その結果、両群の平均値と個々の動物の測定値のいずれも正常範囲内であること、他の測定日の結果から時間経過との関連性がないこと、用量依存性がないことが判明したことから、製剤の安全性に影響を持つものではないと考えている旨の回答がされました。

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。

最初に、小林委員、今の事務局からの回答でよろしいでしょうか。

○小林委員 小林治でございます。

今の事務局の回答でいいと思います。大して意味もないようなことで有意差が出たなど

思いましたので、安全性や何かに関してですね。安全性、有効性に関してはあまり意味のないことだなと思ったので、あえて、その理由付けをちゃんと聞いておきたいなというふうに思っただけでございます。ありがとうございます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局からの御説明につきまして、会場並びにウェブ参加の委員の先生方から御意見、御質問等をお聞きしたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。

○事務局 ウェブ参加の先生方、御意見ございましたら、直接御発言、よろしくお願いいたしますします。

○山田部会長 会場もよろしいですか。それでは、議決に移りたいと思います。先ほど申しましたように、河合委員におかれましては、本件につきましても議決に御参加いただけませんので、よろしくお願いいたします。特段の御意見等がございませんので、御承認を頂いたものといたしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○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、フィプロニル原薬は劇薬に指定することとし、ピリプロキシフェン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 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の④猫用エフィプロデュオ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、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、資料の5をご覧ください。

本製剤は株式会社ビルバックジャパンから申請されました、猫用エフィプロデュオでございます。

有効成分はフィプロニル及びピリプロキシフェンでございます。

効能または効果は、猫のノミ及びマダニの駆除、ノミ卵の孵化阻害及びノミ幼虫の変態阻害によるノミ寄生予防とされております。

用法及び用量は、猫の肩甲骨間の首の付け根の被毛を分けてピペットの先端を皮膚に直接付け、猫の体重に対応する投与量を滴下するものでございます。猫の体重に合わせて、ピペットを1本または2本滴下となります。

フィプロニルとピリプロキシフェンの配合は、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。猫用エフィプロデュオは、犬用エフィプロデュオと同様にフィプロニルとピリプロキシフェンを配合する液剤ですが、本剤1 mL当たりのピリプロキシフェンの含有量が、犬用が30mgであったのに対し、120mgであるところが異なります。

155ページをご覧ください。

表に、本剤の用量に基づく体重当たりの有効性分量を示しております。本剤の組成の設定は既に販売されているフィプロニル及びピリプロキシフェン含有製剤の成分量を基に検討し、基準量としてそれぞれ体重1 kg当たり8.3mg及び10mgに設定しました。この成分量により、本剤は1回投与すると、ノミに対し約5週間、マダニに対して約2週間、新規の寄生を防御することができ、さらにノミ卵のふ化及びノミ幼虫の変態を12週間阻害することが確認されております。フィプロニルによる殺虫効果に比べ、ピリプロキシフェンによる殺卵・殺幼虫効果が長く持続する特徴は犬用エフィプロデュオと同じでございます。

265ページをご覧ください。

製剤の安定性試験は、長期保存試験、中間的試験、苛酷試験を実施しております。試験の結果から、12か月の有効期間を設定しております。なお、追加安定性試験は36か月まで継続中でございます。

326ページをご覧ください。

各有効成分の毒性については、公知の文献をまとめております。

製剤の毒性の評価においては、急性経口毒性試験によって、配合したときの有効成分の相互作用を検討しております。

その結果、犬用エフィプロデュオと同様に、ピリプロキシフェンをフィプロニルに配合することによる急性毒性の増強はなく、また、各成分の相互作用による新たな毒性の発現もないと判断されました。

352ページをご覧ください。

安全性試験の概要でございます。離乳した子猫に、本剤を申請用量の1、3及び5倍量で過剰な期間、皮膚投与したときの忍容性を評価しました。

その結果、投与に関連すると考えられる異常は認められず、子猫に本剤の申請用量を6回、その3倍または5倍量を3回、いずれも4週間間隔で投与したとき、忍容性が良好であると判断されました。

390ページをご覧ください。

薬効薬理についてでございます。資料番号10.6及び10.7の概要をご覧ください。

有効成分を配合したときの相互作用を検討しました。

その結果、これらの2つの試験により、有効成分間に負の相互作用は認められず、各有効成分の薬理作用の付加効果が得られることが確認されました。

391ページをご覧ください。

資料番号10.8と続く10.9の概要をご覧ください。

用量確認試験と同時に、猫への水シャワーが有効性に及ぼす影響も検討しました。資料番号10.8に示すとおり、本剤の成ノミに対する即時効果と投与後44日までの有効性が確認されました。幾何平均を用いた結果、投与16日後と30日後の水シャワーは持続期間を短縮させませんでした。

392ページをご覧ください。

また、資料番号10.9に示すとおり、ノミ卵のふ化・発育に対して、投与後86日までの有効性が確認されました。水シャワーは、有効性に顕著な影響を及ぼしませんでした。

393ページをご覧ください。

さらに、資料番号10.11では、国内で多く認められるフタトゲチマダニに対する効果を示しました。有効率は試験期間を通して100%であり、高い駆除効果が投与直後から16日間にわたり、認められました。

434ページをご覧ください。

臨床試験は、フランスとドイツの合計35施設で、フィプロニル及び（S）ーメトプレンを配合するフロントラインコンボを対照薬として、2つの試験を実施しました。

表の14-1をご覧ください。

ノミが寄生した猫に対する試験の概要でございます。単回投与後の生ノミ数の減少率を主要評価項目として、投与後28日まで評価した結果、全評価日において対照薬に対する本剤の非劣性が示されました。追加の副次有効性解析では、投与後35日の成ノミの減少率においても非劣性が確認できました。

455ページをご覧ください。

表の14-15に、マダニが寄生した猫に対する試験の概要を示します。単回投与後の生マダニ数の減少率を主要評価項目として、投与後14日まで評価した結果、全評価日において対照薬に対する本剤の非劣性が示されました。

本剤の有害事象は、2つの臨床試験において、それぞれ6件及び8件認められました。このうち、マダニの試験で認められた嘔吐1件については、治験薬投与との時間的な関連が認められ、関連の可能性ありと判定されました。また、2頭で適用部位に有害事象が認められたことから、恐らく関連ありと判定されました。死亡またはその他の重篤な有害事象の発現は認められませんでした。本剤の有害事象の発現率は、いずれの試験も対照群と有意差はありませんでした。

1ページにお戻りください。

以上のような事務局の審査を経まして、令和3年1月14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、特に御指摘等ございませんでした。

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。

続きましては、毒劇薬の指定について御説明いたします。

犬用エフィプロデュオで御説明したのと同じとなりますが、本製剤の有効成分であるフィプロニル及びピリプロキシフェンはいずれも既承認の成分であるため、原薬であるピリプロキシフェンについては、既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、フィプロニルは既に動物用医薬品等取締規則において、フィプロニル及びその製剤は劇薬とするとされていますので、フィプロニル原薬は劇薬となります。この規則の中で、10%以下を含有する外用剤は除外されますので、10%を含有する製剤については毒劇薬には該当しないこととなります。

また、製剤を用いた急性毒性試験をラットの経口及び経皮で行っており、特に毒性の増強は認められておりません。したがって、フィプロニル原薬は劇薬に指定し、ピリプロキシフェン原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととして、御了解を頂きました。

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、ただいまの事務局からの御説明に対して、御意見、御質問等でございますでしょうか。ウェブ参加の先生方もよろしくお願いいたします。

○事務局 ウェブ参加の先生方、直接御発言いただいて構いませんので、よろしくお願いいたします。

いたします。

○山田部会長 会場並びにウェブ参加の先生方から、特に御意見ないようですので、議決に入りたいと思います。河合委員におかれましては、本製剤についても議決に参加いただけませんので、よろしくお願いいたします。特段の御意見がございませんので、御承認いただいたものと認めたいと思います。ありがとうございました。

○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、フィプロニル原薬は劇薬に指定することとし、ピリプロキシフェン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、水産用医薬品調査会関係の⑤スポチール100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、事務局から御説明願います。

○事務局 水産医薬品担当をしております柳澤でございます。聞こえますでしょうか。

○事務局 柳澤様、少々音声の方、聞き取りにくいので、御調整をお願いいたします。

○事務局 このぐらいの声なら聞こえますか。

○事務局 はい、音量、問題ございません。よろしくお願いいたします。

○事務局 ちょっと30秒ほどお待ちください。大変申し訳ございません。お待たせいたしました。

スポチール100の資料の1ページ目をご覧ください。

審議経過票となります。

製剤の概要ですが、1番と3番で、本製剤の申請者は共立製薬株式会社となります。

4番、成分及び分量ですが、主剤として本剤1g中にアルベンダゾール100mgを含有しております。

5番で、本製剤は魚体重の1kg当たり20mg～40mgを飼料に添加し、5日間経口投与させるものです。対象魚種はスズキ目魚類としております。

6番の効能・効果ですが、スズキ目魚類に投与することで、*Microsporidium seriolae*という微胞子虫がシストの形成を抑制することを効能・効果としています。

○事務局 御説明中申し訳ございません。柳澤様、マイクとの距離が恐らく、御説明の中で、マイクと口元の距離がちょっと恐らく変わっているせいか、音声聞き取りやすかつ

たり、聞き取りにくかったりということが生じておりますので、できるだけマイクに口元を近づけて御説明の方をよろしく願いいたします。

○事務局 分かりました。それでは、説明を続けさせていただきます。失礼いたしました。

続きまして、7番、8番、9番は調査会での審議結果となります。

水産医薬品は全て水産医薬品調査会で審議されることになっていますが、本製剤は使用基準を定める必要が見込まれたため、残留問題調査会でも審議されています。この審議結果については、後ほどまとめて説明させていただきます。

続きまして、申請内容について説明させていただきます。

165ページをお願いいたします。

資料番号1、起源または開発の経緯と書いてあるところです。こちらで開発の経緯を説明させていただきます。まずは、1の*Microsporidium*属、微孢子虫についてです。本剤が対象とする*Microsporidium seriola*を含む*Microsporidium*属の孢子虫は、魚に感染すると、筋肉中にシストを形成いたします。そして、形成されたシストにより、【★通信の不調】生じることで見た目がべこべこした状態になることから、通常べこ病と呼ばれています。これは、ブリ、カンパチ、ヒラマサ、マダイ、クロマグロなどのスズキ目魚類に感染しますが、中でも*Microsporidium seriola*によって、ブリ属魚類に感染することが最も今、問題になっておりまして、これは特にブリのべこ病などで、通称ブリべこ病と呼ばれております。

続いて、ページの下の方進みまして、3番のべこ病の被害についてです。べこ病により、筋肉中にシストが形成されると、体表がべこべこして見た目が悪くなるのですが、それにより見た目が悪くなって商品価値がなくなってしまうます。愛媛県の調査では、感染から15か月後まで、半数のブリにシストが残存していたと報告されています。

さらに、シストが体表に表れず、体内に残った場合、この場合は、外観では感染の有無が判断されませんので、出荷後にブリをさばいたときに初めて感染が判明することになります。こうなると、商品価値がなくなるだけでなく、業者間でのクレームや取引価格の低下につながるため、深刻な問題となっております。

次のページ、166ページをお願いいたします。

近年は、べこ病によって大量死が引き起こされる状況になっておりまして、現場からは、以前より治療薬を開発してほしいという要望が水産医薬品の要望の中でも最も多く挙げられておりまして、農林水産省としても、最重要課題として位置付けて、研究開発等をして

まいりました。また、ブリベコ病については、政府の規制改革実施計画に基づいて、令和元年度から、今後取り組むべき事項として位置付けて、優先審査の対象としております。

続きまして、4番、ブリベコ病の発生状況です。ブリは、御存じのとおり出世魚ですので、稚魚の時期をモジャコと呼びます。多くのブリ養殖業者では、春にモジャコを海で捕獲してきて、それを養殖場に、池に入れて、大きくなるまで2、3年養殖するというサイクルを繰り返します。ブリベコ病は、毎年5月から8月のモジャコの時期に感染します。5月から8月のモジャコの時期を過ぎると、ほとんど感染しないと考えられておりまして、出現頻度も年や海域によって、様々な状況となっています。

下の方に行きまして、5番の現在のブリベコ病対策というところをご覧ください。

現在まで、ベコ病を対象とする製剤は認可されておられません。これまで、ベコ病を発症しやすい時期や海域を避けて飼育したり、ワクチン接種時に体表の凹凸が見られた稚魚を廃棄することでしか対処できなかったため、抜本的な対策が望まれていました。

次のページに進みまして、6番のアルベンダゾールのベコ病に対する有効性というところをご覧ください。

ベコ病の抜本対策として、国内研究機関で医薬品が作れないかと検討された結果、抗寄生虫薬のベンズイミダゾール系化合物がベコ病に対して効果があると判明いたしました。そこで、ベンズイミダゾール系化合物の一つであるアルベンダゾールについて、今回、承認申請がなされたという経緯になります。

なお、アルベンダゾールは海外では人や家畜の薬として承認がありますが、国内では人用のエキノコックス症の治療薬として承認があります。しかし、水産医薬品としては、国内外では承認はないものとなっています。

続きまして、試験データについて説明させていただきます。時間の都合上、一部省略させていただきます。

まず、PDF234ページをお願いいたします。

ブリにおける安全性試験というもので、安全性試験の方法は、対照群以外で3群について行っておりまして、臨床最高投与量は40mgと予定して、これを上回る50mg/kgで5日間投与するというのを常用群としております。そのほか、投与期間を3倍の15日間にした常用群2と、投与量を50mgの10倍にした500mgにして5日間連続投与する高用量群を設定して、魚への安全性を調べました。

結果の概要が、その下から3ページにわたって記載されていますが、主な結果を説明さ

させていただきます。2番の一般状態の観察では、高用量群で4尾の死亡などがありました。

次のページ、235ページに移動していただきますでしょうか。

3番の体重及び体長は、15日間の常用量群と高用量群で、体重と体長が、対照群と比較して有意に低い値となっております。

4番の血液検査では、15日間の常用量群においては、赤血球とヘマトクリット値について有意に低くなっており、高用量群では、ヘマトクリット値と総たんぱく質、アルカリフォスファターゼの値が対照群と比較して有意に低い値となっています。

次の236ページに移動いたしまして、6番の病理組織学的検査。

病理組織学的検査の結果、高用量群の生存魚及び死亡魚で共通して、肝臓のうっ血が認められました。

以上のことから、常用量の10倍を投与すると、死亡を伴う影響が認められました。常用量群であっても、本剤を長期間投与することによる影響が認められたものの、予定する用法・用量で5日間連続投与する場合については、ブリに対する安全性に問題はないとしております。

続きまして、10番の効力試験です。ちょっと長くなっているので、効力試験について、省略させていただきます。

12番の吸排試験ですが、PDF288ページをお願いいたします。

吸収等試験になりますが、ブリに40mg/kgで経口投与しまして、対象臓器を血漿、筋肉、肝臓、腎臓としておりまして、測定ポイントを1、3、6、24、48時間とその後7日間と14日間として、測定いたしました。

その後、PDFの302ページをお願いいたします。

ここから、305ページにかけて、4つの測定結果、アルベンダゾールと代謝物のアルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン、2-アミノアルベンダゾールスルホンの試験結果を示しています。こちらの試験結果は省略させていただきますが、試験結果から、アルベンダゾールをブリに投与した場合、ほかの動物同様、ブリ体内においても、親化合物のアルベンダゾールは比較的速やかに代謝されることが分かりました。特に、非活性代謝物の2-アミノアルベンダゾールスルホンはブリ体内においては、投与後、少なくとも14日間以上残留することが予測され、本剤の残留試験の対象化合物とすることが適当とされました。

続きまして、臨床試験です。

PDFの332ページをお願いいたします。

332ページで、予備試験を行っております。予備試験の結果、魚体重 1 kg 当たり、1 日量アルベンダゾールとして 10mg または 20mg となるように餌に添加し、5 日間投与したところ、いずれも有効性が認められましたが、特に 20mg を投与した場合に高い効力が得られました。

PDF347ページをお願いいたします。

予備試験の結果を基に、養殖場 3 施設において臨床試験を実施して、20mg または 40mg となるように 5 日間投与をしたところ、表のように 3 施設ともに有効性、安全性が認められました。

以上より、用法・用量としましては、魚体重 1 kg 当たり、1 日量アルベンダゾールとして 20mg ～ 40mg を飼料に添加し、5 日間投与することといたしました。

続きまして、残留試験について説明させていただきます。

PDFの407ページをお願いいたします。

残留試験の結果につきまして、休薬期間及び残留基準値の設定の箇所と併せて説明いたします。2 施設における残留試験結果を示しています。2 施設ともに、肝臓及び腎臓においては、投与後 56 日まで残留が認められておりますが、可食部の筋肉については、施設 1 で 28 日以降、施設 2 では 7 日以降に定量限界未満となりました。

ここでまず、本剤の休薬期間及び MRL の設定に際しまして、残留の対象臓器はスズキ目魚類の可食部である筋肉とすることといたしました。また、本剤の使用実態及び残留試験の結果、定量限界以上の有効な分析値が得られた施設 1 の最長時点の 14 日を仮の休薬期間として、MRL 案の設定を行いました。

次の、次のページ、409ページをお願いいたします。

仮の休薬期間を 14 日と設定いたしました。より長期間の残留が認められた施設その 1 の投与後 14 日目における筋肉中の推定残留濃度を統計解析により算出したところ、最大許容濃度の上限は $0.0270\mu\text{g/g}$ と推定されました。なお、この解析におきましては、定量限界以上の時点においては、統計解析の条件に適合しなかったことから、定量限界未満となった 28 日の値を含めて得られた回帰式より算出しました。したがって、ここで算出されました推定残留濃度は参考値としました。

続いて、実測値より平均 + 3 SD による算出を行いましたところ、投与後 14 日における残留濃度は $0.0215\mu\text{g/g}$ となりました。ガイドラインにもある、本剤を適正に使用した場合

に休薬期間経過時の残留濃度が基準値を下回るように設定することを踏まえ、MRL案は0.03ppmと設定することが適当と考えられ、このMRL案を基に暴露評価を行いました。

続きまして、410ページをお願いいたします。

休薬期間及びMRLの妥当性についてです。スズキ目魚類のMRL案を0.03ppmとしました。ADIは0.01mg/kg/dayとし、基準値案の上限まで本剤が残留していると仮定した場合に、全食品を通じて1日当たりに摂取する本剤の量について、ADIに対する比率を求めました。

次のページ、411ページをお願いいたします。

国民全体及びいずれの年齢階級においても、1日当たりに摂取する本剤の量はADIの5.8～22%であり、ADIの80%以下であることが分かりました。

以上より、MRL案は0.03ppmとして、休薬期間は14日とするということが適切と判断いたしました。

申請内容の説明は以上になります。

続きまして、調査会での審議の結果について、説明させていただきます。

最初に、冒頭に開いていただいた1ページ目の審議経過票を再びお願いいたします。1ページ目をお願いいたします。

7番の動物用医薬品残留問題調査会審議結果ですが、特に残留問題調査会では指摘事項はありませんでした。

続きまして、8番、9番の水産医薬品調査会での審議結果です。水産医薬品調査会は、1度目の審議で継続審議となったため、2回開催しております。まずは、1月19日に開催した1回目の調査会について説明いたします。調査会では、主に3点について議論となりました。1点目は効能・効果の書き方について、2点目は使用上の注意の書き方について、3点目は販売後の検査体制や副作用情報の収集体制についてです。

1つ目の効能・効果については、審議経過票の(1)、(2)に関連します。効能・効果の書きぶりについては、当初、「*Microsporidium*属微胞子虫によるシスト形成の防止」となっていたのですが、*Microsporidium*属胞子虫に属する寄生虫は幅が広くて、*Microsporidium seriola*のみのデータで構成されたこの資料では、属全体を包括できないのではないかという指摘がありました。また、試験データから、「シストの形成を防止する」とまで言えなくて、防止というよりも抑制だとか軽減ではないかという意見がありました。そのことから、審議経過票の(1)、(2)のとおり、効能・効果は「*Microsporidium seriola*によるシスト形成の抑制」とすることとされました。

2点目の指摘が使用上の注意についてです。(3)～(5)まで関連いたします。使用上の注意については、特別な注意という項目の中で、「対象寄生虫による感染状態が続く場合は、必要に応じて再投与を行うこと」という1文が、当初ありました。本剤については、ワンクールの投与では鎮静化しないことを踏まえた注意書きであったため、本剤のシスト形成について、予防的、抑制的に使われるということも踏まえて、大きく分けて2つの御指摘がありました。

1つは投与するタイミングについて、予防的に投与するということの、そろそろ有効的だから投与しようという少し根拠の薄めの投与の仕方を想定していますが、それをやってしまうと、適正使用の観点から適切ではないのではないかという指摘がありました。こちらの指摘を踏まえて、審議経過票の(3)のと通りの説明となりました。具体的には、投与のタイミングを判断する手段として、「目視やPCR等」と明記することにしました。

しかしながら、ブリ養殖業者の数が非常に膨大でして、業者がPCRによってブリベコに感染したかということ判断してほしいと都道府県に全員が申出してきても、対応し切れないという御意見が現場の委員からありましたので、(3)の記載では、PCRなどにより、感染を確認できた場合に加えて、「近接の養殖場に魚の感染が認められた場合」についても、投与のタイミングとして記載いたしました。

使用上の注意に関する、もう一つ指摘がありまして、再投与する可能性があるのであれば、連続投与や反復投与を行った際の注意を促した方がよいのではないかというものです。こちらは、(4)と(5)のとおり、申請資料に安全性に関する情報を記載することで、注意を促すことといたしました。

3点目の指摘です。それは販売後の検査体制についてということなのですが、(6)に関連しています。先ほど、PCR等により感染を確認するという話がありましたが、本剤の投与タイミングを判断する際に、近接の養殖場の魚に感染が認められた場合も含めましたが、それでも検査依頼が県に来てしまうと膨大な数になるので、都道府県では対応をやりし切れないという御指摘がありました。

また、連続投与、反復投与のリスクについても、(4)と(5)で注意を促すという説明をさせていただきましたが、もし仮に行ってしまった副作用が出た場合に、製造販売業者として、どういう体制で情報収集を行うのか、現場にフィードバックしていくのかという御質問がありました。

これらの御指摘等については、その場で十分な回答ができなかったことから継続審議と

なり、(6)の指摘のとおり、製造販売業者として取り組む体制について検討し、説明してくださいという記載となりました。ここまでの1回目の調査会の議論となります。

次のページ、お願いいたします。

2回目の2月9日に行いました、書面審査で行いました審議結果を説明いたします。審議は、1回目調査会における(1)～(5)の修正文の確認と(6)の製造販売業者として取り組む体制について、申請者が体制案を作成してきましたので、それについて確認を行いました。メールによる全員返信形式での書面審査により行いました。

その結果ですが、修正文の確認については、今、ご覧の(1)のとおり、投与のタイミングなどについて、より適切な文章に変更することになりました。また、製造販売業者として取り組む体制については、申請者、共立製薬から3点挙げていただきました。

1つは、べこ病の感染確認を行うことができるよう、共立製薬などでしっかり適切な検査体制を構築すること。次に、都道府県水産試験場などの指導機関が投与するタイミングや海域を判断できるように、検査結果を情報共有すること。次に、投与していいタイミングだと判断できた業者にスポチール100が販売されるように、販売業者と協力することという体制を示しました。これらについては、PDF12ページ以降で図示しているので、説明は省略させていただきます。

以上、これらの説明をしたところ、調査会の先生方から御了解を頂き、調査審議を終了いたしました。

なお、原薬及び製剤は劇薬に指定することとし、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。

説明は以上となります。

○山田部会長 ありがとうございました。

事前の御質問を頂いていると思うんですが、そちらの説明をしていただけますか。

○事務局 はい、そちらも説明させていただきます。少々お待ちください。

事前に、小林委員から、事前に指摘を頂いております。指摘内容については、本剤の催奇形性に関する安全性の検証について、どのような検証を行い、その結果、どのような配慮を行ったのか具体的に教えてくださいということで、資料は19番でしょうか、今出ていますね。

こちらについては、申請者から回答を頂いております。本剤の催奇形性に関する人への安全性については、以下のとおり、1番、催奇形性の影響に基づくADI設定、及び2番、

類似既承認製剤における催奇形性影響との比較を検証した上、3番、本剤の使用上の注意への適切な反映を行うことで安全性への配慮を行いましたとの回答がありました。その後、1、2、3番と詳細があるのですが、時間の都合上、省略させていただきます。

以上になります。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

かなり回線のせいか、よく分からないんですけども、御説明が聞き取りにくいところがありましたが、委員の先生方、会場並びにウェブ参加の先生方、大丈夫でしょうか。このまま審議を続けて。

○事務局 ウェブ参加の先生方、もしよろしければ、もう一度聞きたい説明等ございましたら、その旨お伝えいただけましたら、事務局より再度説明させていただきますので、御希望される箇所がございましたら、御発言ください。石塚先生からは、御説明は大丈夫ですということです。

○山田部会長 佐野先生も大丈夫。

○事務局 佐野先生からも頂いております。

○山田部会長 会場の先生方いかがですか、大丈夫ですか。事前に資料を目を通していただいている場合は大丈夫だと思うのですが。特段問題ないということのようですので、進めさせていただきます。小林先生ですよね、御意見。大丈夫ですか、今の。

○小林委員 どうも御丁寧にありがとうございました。

十分な説明を頂いたと思います。ありがとうございます。

○山田部会長 それでは、ただいまの事務局からの御説明に対しまして、御意見とか御質問とかございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○山崎委員 山崎でございますが、残留問題の方のところでちょっとお聞きしたいところがあるのですが、この筋肉の残留基準値で0.03ppmというふうなことで、休薬期間を14日間というふうに残留問題調査会の方では審査したわけですが、その後で、水産医薬品調査会の方で再投与についての議論が挙がって、それで最終投薬日から2週間を目安に、それ以上の間隔を空けてから再投与というふうなことでしたが、残留の方では、恐らく0.03ppmの休薬期間14日間というのはその以前の議論であって、実際に再投与を何度もした後にどのような、最終投与から休薬期間をどうするかというふうな話というのはないと思うのですね。恐らく、14日間の休薬期間の後には、かなり筋肉の濃度が下がってきて、定

量限界近くまで下がってくるとは思うのですが、例えば腎臓とか肝臓の場合は100日間とか、結構高い濃度が推移していたと思うのですね。そういうふうなことから考えたときに、何度も反復投与した後も同じように、単回投与のように14日間という休薬期間でよろしいのかどうかというところをちょっと疑問に思ったもので、これについてちょっと御審議というか、お願いしたいと思うのですが。

○山田部会長　ありがとうございます。

重要な指摘だと思うのですが、事務局、答えられますか。どうぞ。

○事務局　本件、残留につきまして、審査を担当いたしました検査第二部より御回答申し上げます。

確かに、委員御指摘のように、通常、残留試験を行う場合には単回、1回のみの投与で、再投与については考慮しておりません。

○事務局　柳澤様、マイクをオフにさせていただきますよう、お願いいたします。

○事務局　はい。

○事務局　ありがとうございます。

ただし、ほかの一般的な医薬品に関しても同様に、再投与につきましては、獣医師の判断等によって、これまで行われていることではございまして、そのときにはこういった休薬期間ですとか、そういったものも十分考慮の上で、獣医師の判断の下で再投与されているものというふうに考えております。

確かに、本件、筋肉におきまして休薬期間等を設定しまして、腎臓、肝臓につきまして少し高い残留も見られているところでございますけれども、基本的には腎臓と肝臓については、通常可食部位とはみなされていないということで、そちらの方は食品を介して、人へのそういった健康被害が現れるということは恐らくないだろうというふうに考えているということが一つと、この休薬期間で定めますMRLですとか、濃度というのが、初回に投与したときの濃度に比べますと、かなり低い濃度、オーダーでもかなり違う濃度といたしますか、高い濃度から出発して、そこから相当低い濃度まで減衰しておりますので、初回に投与した濃度に、仮に、例えば筋肉につきまして、残留濃度がその上に上乗せされたとしても、初回、減衰が始まる濃度から考えますと、ほぼ誤差と言える程度の積み増しというふうになるということは、この件がありましたときに、私どもの方でも確認して、そのように判断しているところでございます。

以上でございます。

○事務局 申し訳ございません。事務局回答の方がウェブの先生に届いておりませんでしたので、申し訳ございません、もう一度御説明いただけますでしょうか。ちょっとマイクがよくなかった。概要で結構ですんで、申し訳ございません。よろしくお願いいたします。
○事務局 はい。確かに、委員御指摘のとおり、一般的に残留試験におきましては、反復の投与が規定されているものはちょっと別なのですけれども、一般的には単回の投与におきまして、残留試験というのは行っております。

一般的に、通常の動物用医薬品におきましても、獣医師の判断により、再投与ということとは一般的には行われているところではございます。その場合には、こういった休薬期間ですとか、そういったものは十分考慮の上で、獣医師の獣医学的な判断の下で、そこも含めた上で勘案して、再投与の可否について規定されて、その上で再投与されているものというふうに考えております。

本件につきましては、再投与を行った場合の残留濃度でございますけれども、一般的には、残留で焦点となりますMRLの濃度というのは、初回に投与したときのピークの血中濃度ですとか、そういったものに比べると、はるかに低い濃度で推移しているところのものでございます。そのため、本件につきましても同様でございますけれども、MRL、残留基準付近の血中濃度若しくは筋肉内の濃度が、仮に初回の、再投与したときにピークのところでありますような濃度に、それが仮に加算されたとしても、その加算される上乗せ分はほぼ無視できる程度であろうということを、本件、審査、審議の中で確認しておるところではございます。

以上でございます。

○山田部会長 山崎委員、いかがですか。

○山崎委員 そういうふうに確認がされておるというふうなことであれば、構わないというふうに思っております。ありがとうございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

水産医薬品調査会の佐野先生から、御意見があるというふうに。どうぞ、佐野先生、お願いいたします。

○佐野委員 佐野でございます。聞こえますでしょうか。

○事務局 はい、聞こえております。

○佐野委員 水産医薬品調査会の方からちょっと補足説明させていただきます。もともとやっぱり水産用医薬品は、実は獣医師の処方によらない、要指示薬ではありません。です

ので、非常に心配がありまして、我々、調査会も2回にわたって審議をしてきました。

1回ではなかなか効かないというところなのですが、このもの自体は、モジャコといいまして、稚魚を養殖生けすに入れてから、養殖を始めて、出荷まで2年半くらい飼うわけですが、そのモジャコを入れた当初の病気で問題になります。ですので、投与するのは、10センチとか20センチぐらいの稚魚で、この後、シストが大きくならなければ、その後見えなくなってしまうと、出荷時には問題ないという使われ方ですので、ちょっと残留の方は私たちの所掌ではありませんけれども、多少稚魚のときに残っても、恐らく出荷時にはほとんど問題ないだろうというふうに一つ考えています。

それと、あと、ちょっと安全性についても、蓄積性がもしあると問題になりますので、特に肝毒性、肝臓への毒性がありますので、それについてはデータがありまして、複数回投与したデータがあります。そこでは、全然、安全性で問題ないというデータが出てきていますので、そういう投与のされ方の中では問題ないのではないかというふうに、我々は判断いたしました。

以上でございます。

○山田部会長 佐野先生、ありがとうございました。

山崎先生、いかがですか。

○山崎委員 結構でございます。それは、反復投与のときの休薬期間とか、そういうのについて、特段、これは使用上の注意とか、そこには何も特に記載はされないというふうなことで進められるのでしょうか。

○山田部会長 事務局、いかがですか、今のところ。

○事務局 検査第二部長の関谷ですが、御質問は、使用上の注意に休薬期間、使用基準ということで14日間と記載されるかということでしょうか。

○山崎委員 そうですね。だから、最終の投与、最後のサイクルのその後にどのぐらいの休薬期間というのは、どういう場合でも14日間、最後から14日間というふうなことで、何も記載はしない。

○事務局 特に、繰り返し投与のときに休薬期間を延ばす必要はないというような、データの的に判断をさせていただいています。

○山崎委員 分かりました。

○山田部会長 基本的に、実際、使用の実態からいうと、休薬期間よりはるかに長い間飼育されるということですね、出荷まで。だから、14日どころか、年単位で飼われるから、

心配ないということでよろしいわけですね。ありがとうございました。

それでは、ほかに御意見等ございますでしょうか。ウェブ参加の先生方。

○河合委員 河合です。

○山田部会長 お願いいたします。

○河合委員 今のお話ですけれども、稚魚のときに投与する薬だという話で分かったんですけれども、出荷までというか、これ、養殖ですかね、養殖ですよ。出荷まで、だから、もし間違っ、それを間違っ、解釈して、出荷間際に投与されないように、出荷から遡って何日とか、何か月とかは投与しないという制限は付けなくて大丈夫ですか。もう一回ちょっと確認させてください。最終投与の話です。

○事務局 事務局ですが、最終投与後14日間という休薬期間。これは使用基準といいまして、省令で罰則も付く基準が掛かりますので、それで防止するということになります。

○山田部会長 河合先生、よろしいですか。

○河合委員 14日間で大体消えちゃうというもののですね。

○事務局 そうですね。蓄積性等から見て、使用上の注意どおりに、2週間以上空けて投与するという中では、14日間で担保できるのではないかと、そういうふうな判断をさせていただいております。

○河合委員 分かりました。ありがとうございます。

○山田部会長 ほかに、御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。それでは、いろいろありましたけれども、議決に入りたいと思います。今回は、河合先生も大丈夫ですね。あ、駄目だ。河合先生、度々すみません。本件についても議決には御参加いただけませんので、よろしくをお願いいたします。それでは、いかがでしょうか。いろいろ御意見、御質問がありましたけれども、それは事務局からの回答でほぼ解決を見たと思いますけれども、いかがですか。特にないようですので、本製剤についても御承認を頂いたものと認めたいと思います。どうもありがとうございました。

○事務局 では、水産調査会の柳澤に代わりまして、私から。

○事務局 ありがとうございました。

○事務局 柳澤さん、最後の議決は代わりに私の方からお伝えします。ちょっと音声の不具合がございますので、私から代わりにお伝えさせていただきます。

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。ま

た、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 どうもありがとうございました。

ちょっと都合で、ここで5分間ですけれども、もう一度休憩を取らせていただきますので、再開は壁の時計で5時10分。大分押してしまって申し訳ないのですけれども、よろしく願いいたします。

午後5時04分休憩

午後5時13分再開

○山田部会長 すみません。10分までと言ったんですけれども、少し余分に協議の時間ができてしまいまして、再開したいと思います。

先ほどのスポチール100、これに関連して動物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、アルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤に関して事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは資料No. 8のファイルをお開きください。

今回の改正案は本剤の有効成分であるアルベンダゾールのスズキ目魚類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1の表の動物用医薬品の欄にアルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤、動物医薬品使用対象動物欄にはスズキ目魚類、用法及び用量欄には1日量として体重1kg当たり40mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。使用禁止期間の欄には食用に供するために水揚げする前14日間を追記します。

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 どうもありがとうございました。

休薬期間を14日間にするということが明記されるということですので、ただいまの御説明に対して御意見、御質問等ございますでしょうか。

よろしいですか。ウェブ参加の先生方も大丈夫でしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。特に御意見等ございませんので、御承認を頂いたものと認めたと思います。

ありがとうございました。

○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 それでは、ここで本日の1件目の審議事項だったPRRSについて、事務局の方から御意見を頂けるということですので、よろしくお願いいたします。

○事務局 検査第一部長の嶋崎でございます。すみません。

今、部会長の方からお話がありましたように、今日、最初に御審議していただいたフォステラPRRSの件なんですけれども、継続審議という形になったのでございますが、ちょっと時間がありましたというか、電話で申請者の方に問題になっています韓国での臨床試験、資料としては薬理試験の一部で付いているのですけれども、韓国でやられた臨床試験について、そのバックグラウンドというのですか、その農場での状況とか、韓国での状況とかそういうのはどうなっているのかというのをちょっと聞いたんですけれども、実はこの韓国での試験というのは2017年に「Veterinary Microbiology」に載っています論文でございまして、その論文を彼らが引用しているという形でございまして、実際、彼らが韓国で試験をやったというわけではないので、そういうディテールはよく分からないというような回答でございました。

ちょっと急ぎ調べたのですけれども、先生方のタブレットの中のフォステラPRRSの資料の200ページをご覧くださいませるか。

タイトルが（４）の結果というところから始まるものですが、ここに表10-4-1という表がございます。ここに農場A、B、Cというのがあって、これが韓国での臨床試験をやられた農場でございすけれども、よく見ていただきますと、例えば、農場Aは有意差がある項目が死産子数とあと虚弱産子数だけなのです。その下の農場Cになりますとそれ以外にもいろいろ有意差が付いている。つまり、恐らく農場の状況によってこういったかなり有意差が見られるものと見られないものの差が出てくることが分かるかと思えます。

一方、日本でやられた臨床試験、それにつきましては先ほども御紹介させていただいたのですけれども、特に資料の220ページをご覧くださいますと、220ページにその臨床試験の14-3、まとめというのが真ん中辺りから始まるのですが、その下から2つ目ぐらいのパラグラフ、「本治験の実施施設では」というところですが、そこを読んでいただくと経産豚ですとその農場ではあらかじめPRRSのワクチンが打たれたこともあって、免疫状態が安定したので差が見られなかった。けれども、未経産豚についてはそうではなかった。差が出たのでしょうというような考察がされています。

したがって、結論と言いますか、先ほどの継続審議の宿題は恐らくメーカーからそういう韓国での農場での状況、ディテールというのは多分出てこないだろうというのが想定されまして、一方で、今、私が説明しましたような内容ですと、なかなかクリアにこ

のワクチンの繁殖成績に関する効果というものがクリアカットに出てこないのじゃないかなという気がいたします。

限られた試験の中での判定になってしまうのですけれども、そういったところをクリアするために再審査制度というものがありまして、そういう中で御懸念の部分については解決していくと言いますか、データを集めていって、これで再審査期間が2年付くと思えますけれども、その2年の間で中身のある程度はつきりさせるという体と言いますか、そういうことにせざるを得ないのかなという感じがいたしましたので、ちょっと御相談と言いますか、させていただきました。

○山田部会長 ありがとうございます。今、事務局から御提案がありましたように、韓国のデータというのは論文を引用しただけであって、幾ら求めても適切な回答は得られないのではないかなということなのですが、確かにその可能性は非常に高いなとも思います。今日は有効性、今回の臨床試験で見ると有効性を担保するようなデータがかなり脆弱なわけですね。

しかしながら、薬理試験とかその辺では有効性が見られているということで、今、御提案がありましたように再審査期間中にその有効性についてのデータを蓄積して、その再審査に臨むように申請者側に伝えることによって、継続審議ではなく一旦承認を可とするということだというふうに思いますが、私もそれでいいのかなというふうにも思います。

先生方の御意見をお聞かせいただければと思います。一旦、審議を終了しておきながら勝手なお願いなのですけれども、よろしく願いいたします。

○佐藤委員 国衛研、佐藤ですけれども、私自身、その資料を詳しく、細かく見ていないのですけれども、これ、論文というのはこの申請者が出した論文ではないということで、なので、生データは彼らは持っていないということですよ。

○事務局 はい、そうなります。

○佐藤委員 だから、データの信頼性も全く分からないということですよ。

○事務局 そうですね、はい。論文としてアクセプトされたという程度と言いますか。

○佐藤委員 分かりました。

○山田部会長 ほかに御質問、御意見等ございますでしょうか。

ウェブ参加の先生方はいかがですか。

○川本委員 こんにちは、川本です。

○山田部会長 お願いいたします。

○川本委員 すみません、ちょっと4時からの会議に、ちょっとほかの会議がもともと入っていましたので中座しておりました。すみません。

フォステラの審議のところ、最初のところがちょっと音声が悪くて、途切れ途切れで、私も接続が落ちてしまったりで、先生方の議論をうまく聞き取れなかったところがあるのですが、結構、野外の試験でその繁殖成績を、なかなか完璧なデータを取るというのは非常に難しいです。

なので、今回、もう話が出たかもしれませんが、No. 2の資料の36ページのところにPRRS流行の有無の判定というところがあるのですが、施設1の抗体価を見ますと未経産豚の抗体価はもともと測定時点ですね、day 0で非常に高いということで、もともと流行があったと。

一方、施設2の方はベースラインの値から上がってきているところも見られるということで、確かに薬理学的、あるいは血清学的なところで十分見切れないところはあるのですが、それでもPRRSの一つの症状ですね、繁殖障害の一つの症状である死産の豚については有意な差があったということで何らかの効果はあるのではないかとということでメーカー側は申請しているのかなと思います。

この繁殖豚に投与する意味はやはり豚が生まれて生後すぐに投与ではなかなかこの病気の疾病をコントロールするのが難しくて、母子感染、母体に免疫しておくことで、生後すぐに乳を介して抗体価を付与するという意図もあると思うので、ちょっと難しいところではあるのですが、引き続きデータを集めていくというような形で承認は可能なのかなと。

実際、この部会に出る前の会議でもかなりここは議論があったというふうに記憶しています。そのときも、すみません、私、ちょっと中座してしまったので、最終的な議論がどう落ち着いたかというところがうまく見て取れなかったのですが、すみません、今、話した話は先生方がもう既に話された内容と被っているかもしれませんが、ちょっと遅れて参加したということでお許しいただければと思います。

以上です。

○山田部会長 どうもありがとうございました。大変参考になりました。

今、川本委員からもお話があったように、やはり臨床試験がなかなか難しいということのように思えます。ただ、こういったようなケースというのは動物用のワクチンとかではかなり割と頻繁に議論になっていて、要するに臨床試験の位置付けですね、場合によると

臨床試験よりも薬理試験の方を優先するようなケースもあると思われますので、ただ、それが製剤ごとに、毎回、この疾患ではこういうふうだからといって、ぶれるような印象を消費者、あるいは国民の方に与えてしまうのは全く得策ではないと思いますので、この動物用の医薬品、特にワクチンについて、今後の課題として臨床試験の位置付けというか、その辺を少し検討していただいて、できればガイドラインのようなものを整備していくような形でこの部分が要するに非常にハードルの高い、しかもお金の掛かる臨床試験ということになるというものがたくさんあると思うので、そういった場合に本当に臨床試験を要求するのも含めて事務局の方で御検討いただきたいというふうに思います。

今回の部長の方からの御提案に関しましては特に異論がなかったというふうに私は思えますし、今の川本委員からの御意見もサポートする御意見だというふうに理解しましたので、本件については最初に決めた継続審議というのを撤回いたしまして、承認を可とします。

ただし、その条件として、再審査期間中にその有効性について確認できるデータを整備することというふうにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

その前に、川本先生からもう一度、御発言の要求が、御要望がありますのでお願いいたします。

○川本委員 先生、度々すみません。私も座長の先生のおっしゃるとおりだと思います。

正直言えば、もう少しちゃんと臨床試験をしてほしいというのは本音です。実際、私も豚の浮腫病のワクチンの開発をしていたときに、なかなか豚の臨床試験は難しいなというのは感じていましたが、当時、いろいろ探しまして、SPF豚を飼育している施設で感染実験ができるというところで、かなり費用が掛かりましたけれども、そこで我々が開発したワクチンの、それは組換えワクチンなのですが、有効性とかを検討したというのがあります。やはり、そういう実際にチャレンジの試験をしっかりとできるという状況でないとなかなか野外試験のデータはぶれてしまうということがありますので、今、座長がおっしゃっていたようにこの再審査の間にそういった実験検討ができる、外注ができる機関というのがあるので、そこをその製薬会社さんの方にはしっかり調べて、チャレンジ試験ができるかどうかというのを検討して、もうちょっとすっきりしたデータを出していただければなというのが理想なんですけれども、考えているところです。

以上です。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

今の御意見も踏まえて、事務局の方で今後の臨床試験の在り方というのを御検討いただければと思います。

承認の可否についてはよろしいでしょうか。

それでは一旦決まったことを撤回するようで申し訳ないのですが、PRRSのワクチンに関しましては承認を可とするということ。ただし、その再審査期間中に2年間でしたか、その間に有効性を確認できるようなデータを収集するという条件付でということにより、よくお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、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、再審査期間中にしっかりと有効性が示せるようなデータを収集することですね、それを条件として対応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年とさせていただきます。

○山田部会長 どうもありがとうございます。

私の不手際で大分時間がたってしまって申し訳ございません。

続きまして、動物用生物学的製剤調査会関係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。

No. 7のファイルをご覧ください。今回は7件の製剤基準の改正で製剤のシード化に伴う各条の追加が4件、各条の一部改正が3件でございます。

2ページ目をご覧ください。日本脳炎・豚パルボウイルス感染症混合生ワクチンシード製剤のシードロット化に伴い各条を追加するものです。

こちらはシードロット規格に適合した弱毒日本脳炎ウイルス及び弱毒パルボウイルスをそれぞれ同規格に適合した株化細胞で増殖させて得たウイルス液を混合し、凍結乾燥したものです。

2、製法において製造用株についてマスターシード、ワーキングシード、プロダクションシードについて規定しております。

5ページ目をご覧ください。3、試験法においてマスターシードウイルスについて同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、次のページに行きまして対象動物を用いた免疫原性試験、対象動物を用いた安全性確認試験、病原性復帰確認試験を規定し、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスについて、

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を規定しております。

その他、マスターセルシード、ワーキングセルシード、プロダクションセルシードについて試験を規定しております。

8 ページ目をご覧ください。各原液については無菌試験、ウイルス含有量試験、マーカ―試験を規定しております。

次のページをご覧ください。小分製品については特性試験、真空度試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス含有量試験、安全試験、力価試験を規定しております。

続きまして、ジステンパー・犬アデノウイルス（2 型）感染症、犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病（カニコーラ・イクテロヘモラジー・グリッポチフォーサ・ポモナ）混合（アジュバント加）ワクチン（シード）製剤のシードロット化に伴い各条を追加するものとなります。

シードロット規格に適合した弱毒ジステンパーウイルス、弱毒犬アデノウイルス（2 型）、弱毒犬パラインフルエンザ及び弱毒犬パルボウイルスを同規格に適合した株化細胞で増殖させて得たウイルス液とシードロット規格に適合したレプトスピラ・カニコーラ、レプトスピラ・イクテロヘモラジー、レプトスピラ・グリッポチフォーサ及びレプトスピラ・ポモナの全培養菌液を不活化したものの混合液を凍結乾燥したワクチンと、シードロット規格に適合した犬コロナウイルスを同規格に適合した株化細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化して、アルミニウムゲルアジュバントを加えたワクチンとを組み合わせたものになります。

2、製法において製造用株についてマスターシード、ワーキングシード、プロダクションシードについて規定をしております。

26ページをご覧ください。

3、試験法において、マスターセルシードウイルスについて同定試験、無菌試験、次のページをご覧ください。マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた免疫原性試験、対象動物を用いた安全性試験、病原性復帰確認試験を規定し、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスについて無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を規定しております。

マスターシード菌について、同定試験、夾雑菌否定試験を規定し、ワーキングシード菌及びプロダクションシード菌について夾雑菌否定試験を規定しております。

その他、マスターセルシード、ワーキングセルシード、プロダクションセルシードについて試験を規定しております。

29ページをご覧ください。培養菌液については染色試験、同定試験、総菌数試験を規定しております。

原液の試験としては無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス含有量試験、不活化試験を規定しております。

32ページをご覧ください。小分製品については特性試験、pH測定試験、真空度試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス含有量試験、チメロサル定量試験、アルミニウム定量試験、毒性限度確認試験、安全試験、力価試験を規定しております。

続きまして52ページをご覧ください。豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン（シード）についてです。

こちらは他の製剤のシードロット化に伴い既存の各条を改正し、この各条で読み込めるように改正するものとなります。

54ページをご覧ください。主な改正点は試験法3.1.1.8として組換え遺伝子等安定性確認試験を追加しております。また、農林水産大臣が特に認めた場合を追加等をしております。

続きまして63ページをご覧ください。牛ロタウイルス感染症3価・牛コロナウイルス感染症・牛大腸菌性下痢症（K99精製線毛抗原）混合（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）に関する製剤基準の改正についてです。

本基準の改正は後発品の申請に伴い各条を改正し、この各条で読み込めるように改正するものとなります。

65ページをご覧ください。2.3.2.2、ウイルス培養における濃縮工程を追加し、2.3.2.3、不活化においては可溶化抗原液に関する記載を削除しております。

次のページをご覧ください。2.3.3.4、原液において精製線毛抗原液にホルマリンを加え不活化したものを原液とするように変更しております。

また、ウイルス浮遊液の試験に無菌試験を追加し、牛ロタウイルスのウイルス含有量試験の判定に農林水産大臣が特に認めた場合にはそのウイルス含有量とすると加えております。

○事務局 次に、ツベルクリンに関する製剤基準の改正について説明いたします。当日配

信資料15をご覧ください。

初めに、本基準の改正の背景について説明いたします。我が国は家畜防疫の取組として2018年度より牛結核の清浄化を図るために、清浄性確認サーベイランスを実施しております。現在、清浄性確認サーベイランスには従来の濃縮ツベルクリンを使用しておりますが、来年度からはOIEが推奨しており、海外で使用され続けている精製ツベルクリンを使用する方針です。

この精製ツベルクリンについてOIEマニュアルに従って品質確保するため、当該製品に係る製法や試験法を既存の製剤基準の各条に規定することにより、牛結核のサーベイランスを的確に実施していきたいと考えております。

次に本基準の改正内容について説明いたします。1 ページの新旧対照表をご覧ください。

まず、1、定義にOIEマニュアルに準拠する牛型結核菌の培養濾液を精製して調製した皮内反応用抗原を追加し、牛型結核菌及びヒト型結核菌の培養濾液を濃縮して調製した皮内反応用抗原または牛型結核菌の培養濾液を精製して調製した皮内反応用抗原といたします。

次に、2、製法及び、3、試験法について、培養濾液を濃縮して調製したもの、濃縮ツベルクリンと培養濾液を精製して調製したもの、精製ツベルクリンと書き分けます。

2 ページをご覧ください。製法2.2の項、4 ページをご覧ください。試験法においては3.2の項にそれぞれ精製ツベルクリンに対する基準を追加します。

具体的には製法の2.2においては、製造用株、製造用材料、原液、最終バルク、小分製品について規定し、試験法の3.2においては、不活化菌液の試験として結核菌否定試験、抗原液の試験及び原液の試験として無菌試験及び蛋白窒素定量試験、調製原液の試験として生菌数限度試験、蛋白窒素定量試験、小分製品の試験として特性試験、無菌試験、フェノール定量試験、蛋白窒素定量試験、pH測定試験、安全試験、感作試験及び力価試験を規定しております。

最後に当日差し替えにより修正した内容について説明いたします。

付記8のL-アスパラギン一水和物の分量が13.70g記載しておりましたが、誤記であることが分かりましたので、13.79gに修正いたしました。修正箇所はこの点のみとなっております。ツベルクリンの製剤基準の説明は以上となります。

○山田部会長 基準はこれで終わりですか。

○事務局 続いて、水産薬の方の基準について。

○事務局 水産薬の基準について説明させていただきます。

資料7の40ページをお開きください。

それでは、説明させていただきます。今回は製剤のシードロット化に伴う各条の追加が2件ございます。1月15日に開催された動物用生物学的製剤調査会において委員から御指摘を頂き、ウイルス浮遊液のウイルス含有量について具体的な数値を記載する形に修正しております。そのほか、誤記等修正しておりますことを御了承ください。

初めにイリドウイルス病の不活化ワクチンについて説明いたします。初めにイリドウイルス病（油性アジュバント化）不活化ワクチン（シード）です。こちらはシードロット規格に適合した、マダイイリドウイルス同規格に適合したものです。

2番、製法において製造用株についてマスターシード、ワーキングシード、プロダクションシードについて規定しております。

3、試験法においてマスターシードウイルスについて同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験を規定し、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスについて無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を規定しております。

そのほかマスターセルシード、ワーキングセルシード、プロダクションセルシードについて試験を規定しております。

ウイルス浮遊液についてはウイルス含有量試験を、不活化ウイルス液については不活化試験を、原液については無菌試験を規定しております。

小分製品については特性試験、無菌試験、ホルマリン定量試験、安全試験、力価試験を規定しております。

続きまして、46ページをお願いいたします。こちらは、まはたウイルス性神経壊死症不活化ワクチンのシードでございます。こちらはシードロット規格に適合したウイルス性神経壊死症ウイルス（C型）を同規格に適合した株化細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化したものです。

2番、製法において製造用株についてマスターシード、ワーキングシード、プロダクションシードについて規定しております。

3番目、試験方法におきましては、マスターシードウイルスについて同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験を規定し、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスについて無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を

規定しております。

そのほか、マスターセルシード、ワーキングセルシード、プロダクションセルシードについて試験を規定しています。

ウイルス浮遊液についてはウイルス含有量試験を、不活化ウイルス液については無菌試験、不活化試験を、原液については無菌試験を規定しております。

小分製品については特性試験、pH測定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ホルマリン定量試験、安全試験、力価試験を規定しております。

説明は以上となります。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○山田部会長 基準はこれで全部ですね。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対して御意見、御質問等ございましたらお願いいたします。

○筒井委員 筒井ですけれども、よろしいでしょうか。

○山田部会長 お願いいたします。

○筒井委員 すみません、ツベルクリンのところで少しお聞きしたいのですけれども、製造基準、直接ではないのですけれども、今回の改正において精製ツベルクリンが加わったということで、ツベルクリンの中に2種類できたということになるかと思えます。その場合、恐らく精製ツベルクリンの使い方というのは若干違う、また判定基準も若干違ってくるんじゃないかなというふうに思っています。

その場合、現在、家畜伝染病予防法の省令の中で検査法が規定されている状況の中ですので、ツベルクリンの使用法について、今後、どういうことで整理されていくのかということについて、もし、今、お分かりになればちょっと教えていただきたいというのが私の質問です。

以上です。

○山田部会長 事務局、お願いします。

○事務局 検査第一部長です。御質問ありがとうございます。

私どもが聞き及んでいるのは、本省の農林水産省の動物衛生課の方で家畜伝染病予防法の施行規則の改正をしてこの精製ツベルクリンの使用方法、判定基準、そういったものの改正作業をするというふうに、ちょっと次期ははっきり聞いていないのですけれども、するというふうに伺っております。

○筒井委員 分かりました。その場合、製造の段階で準備をしていくということになりますでしょうか、そういう意味では。

○事務局 製造というか、これは実を言うと輸入品になりますので、もう実際に海外では使われているものになるのですけれども、それが実際、国内で使われる前に省令改正がなされると。なされてから使われるという形になると承知しております。

○筒井委員 了解しました。じゃ、事前の輸入品を使うための基準改正ということですか。

○事務局 はい、そうでございます。

○筒井委員 理解しました。ありがとうございました。

○山田部会長 ほかにはよろしいでしょうか。特にないですね。

それでは、議決に移りたいと思います。

特に今の御質問以外には御意見はございませんでしたので、御承認を頂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。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、大分時間が押してきて申し訳ないのですが、審議事項3の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、キシラジンを有効成分とする注射剤に関し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、担当いたします検査第二部より御説明申し上げます。

資料の方、No. 9の方を開いておりますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、御説明申し上げます。キシラジンの使用基準の設定についてという件でございますが、まず、背景としまして概要でございます。皆様、御承知のことと思いますけれども、平成18年に食品衛生法が改正されまして食品中の動物用医薬品等につきましてポジティブリスト制が導入されました。食用動物に用いられる動物用医薬品等の有効成分につきまして、この時点で新たに暫定的な残留基準値、いわゆる暫定基準が設定されたわけでございます。

この暫定基準につきましては、食品安全委員会におきまして食品健康影響評価を随時、行いまして、それが実施されたものから順次見直しが進められているわけでございます。この暫定基準の見直しにつきましては食品衛生審議会の食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会におきまして審議されて本基準となるわけでございます。

今般、本剤キシラジンにつきましても令和元年11月15日に開催されました農薬・動物用医薬品部会におきまして審議が行われまして、その審議結果を踏まえて製剤の使用上の注意として定められております現行の休薬期間を基にしまして、使用基準としての使用禁止期間の設定を検討した次第でございます。

その結果、現在承認されている製剤の用法及び用量に記載されております休薬期間と同様の使用禁止期間を設定することが妥当と考えられますので、今般御提案申し上げるものでございます。

なお、当該成分を含有する動物用医薬品の国内の承認・販売状況につきましては2ページ後になりますが、別紙1の方に国内の承認状況を記載しております。対象動物といたしましては、牛の各種検査時、処置時、外科手術時の鎮静、鎮痛、筋弛緩、麻酔時の前処置ということでございまして、現在、製剤といたしましては4製剤が承認されているところでございます。

元のページ、1ページ目にお戻りいただけますでしょうか。今般の経緯でございますけれども、(2) 食品健康影響評価につきましてですが、今般、食品安全委員会におきまして令和元年7月2日付けで以下のとおり評価ということでございますが、キシラジンにつきましては動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、許容一日摂取量を特定する必要はないと考えられるとの評価がされております。

これを受けまして、先に御説明しましたように、農薬・動物用医薬品部会で現行の暫定基準につきまして変更がなく本基準として設定する案が承認されております。こちらの方にその概略を掲載しておりますが、詳細につきましては別紙2にございますので、必要に応じましてご覧いただければと思います。

次のページにまいります。これを受けまして令和2年6月30日付けで食品添加物等の比較基準を一部改正する件が告示されまして、この残留基準が本基準として施行されております。

今般、これを受けまして農林水産省の方でも使用禁止期間につきまして、その妥当性を検討いたしまして、本件につきましては動物用医薬品の製造販売業者が承認申請時に提出した承認申請の添付資料を基にしまして検討を行いました。詳細は別紙3にございますけれども、こちらにつきましては今般、説明は割愛させていただきます。

続きまして、2番でございますが、使用基準案といたしまして検討の結果、以下の案のとおり、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、キシラジンの使用基準を設定することを考えまして、今般、御提案させていただくものでございます。

使用基準案といたしましては、この資料の一番最後のページになりますが、キシラジンを有効成分とする注射剤として牛、1日量として体重1kg当たり0.3mg以下の量を筋肉内に注射することといたしまして、使用禁止期間といたしましては食用に供するため、屠殺

する前2日間、または食用に供するために搾乳する前48時間という案を提示してごさいます。

すみません、前のページにお戻りいただけますでしょうか。こちらの使用基準案の表のところで右側にごさいますけれども、現行の休薬期間は実は屠殺する前48時間、乳に関しても48時間となっております。乳の方の48時間はそのままごさいますけれども、今般、使用規制省令にするに当たりましては、省令の通常の記載であります日で記載することにして、48時間から2日間というふうに改めて設定したいというふうに考えております。

その下に括弧書きで説明をしておりますけれども、組織に対する休薬期間は48時間でごさいますけれども、これらの規定の方に従い2日間と。48時間というふうになりますけれども、2日間という規定で48時間より前にそれが出荷されているということを、暦日の考え方からしてごさいませんので、こちらの方は確認をしております。

続きまして3番、その他でごさいますけれども、今般、このように使用規制省令で設定されることに伴いまして、承認を保有する製造販売業者には使用基準が設定された場合には、使用基準に合わせた承認内容の必要に応じました整備、添付文書の記載整備、販売者、使用者たる獣医師等に対する十分な情報提供を行うよう要請する所存でごさいます。

省令の改正案につきまして御説明は以上でごさいます。よろしく御審議お願いいたします。

○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対して御質問、御意見等ごさいますでしょうか。

特にごさいませんようですので、議決に入りたいと思います。

特に御意見等ごさいませんので、事務局案のとおり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。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、報告事項に移りたいと思います。

まず、1つ目の動物用医薬品の諮問、承認状況について御報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、当日配布資料の13番をご覧ください。今、映っていると思います。動物用医薬品の諮問、承認（事項変更を含む）。令和2年12月16日から令和3年3月4日までの状況について御報告申し上げます。

まず、1番の諮問状況です。生物学的製剤調査会が1件、抗菌性物質製剤調査委員会が2件、一般医薬品調査会が2件、水産用医薬品調査会が1件、ただいま諮問されている状況でございます。

次のページに移ります。こちらは事項変更も含む調査会の審議以上、調査会で審議されました製剤の承認状況について御報告申し上げます。生物学的製剤調査会にかかった品目が1件、それから、次の3ページ目まで全部、一般医薬品調査会なのですが、こちらにかかりました品目が全部で8件ございます。

以上で報告を終わります。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまの御報告につきまして、御意見、御質問等ございましたらお願いいたします。

特にございませんようですので、御了承いただい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した。

○山田部会長 以上で予定していた議事が終了いたしました。委員の先生方から何かございますでしょうか。

特にないようでしたら以上で本日の議事を終了いたしますが、次回の部会開催日について、事務局から御報告があります。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3年6月9日、水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、次回の開催は令和3年6月9日の水曜日の午後といたしたいと思います。多分、ハイブリッドですね。早く対面でできるようになるといいんですが。

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、本日は委員改選後、初の部会として本当に長時間になってしまっただ変申し訳なかったんですけども、御審議いただきましてありがとうございました。これにて閉会にしたいと思います。どうもありがとうございました。

午後6時02分閉会