

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9月1日（水）

14：05～15：50

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議 事 次 第

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

【審議事項】

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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ①ネクスガード キャット コンボ

ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社

（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並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

- ②カーボジェット

住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社

ゴキレス ※

日本液炭株式会社

（新有効成分含有動物用医薬品）

【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

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

- ③エクセーデC

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. 3】

*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

<水産用医薬品調査会関係>

④マリンジェンナー カワハギ α β

バイオ科学株式会社

(新動物用配合剤)

【資料No. 4】

*製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

(2) 動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について

<動物用一般医薬品調査会関係>

【資料No. 5】

メチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品

(3) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

<水産用医薬品調査会関係>

【資料No. 6】

・動物用生物学的製剤基準に各条を追加するもの

(4) 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正案について

<動物用医薬品残留問題調査会関係>

【資料No. 7】

・セフトフルを有効成分とする注射剤

【文書報告】(文書配布のみ)

(1) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【資料No. 8】

(2) 動物用医薬品等の回収に関する情報について(令和2年度)

【資料No. 9】

5 閉 会

注 「ゴキレス」は、審査終了後に販売名を「ファームクリン」に変更している。

午後2時05分開会

○事務局 では、お待たせいたしました。それでは、皆様おそろいですので、山田部会長、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 定刻を若干回りましたけれども、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたします。

初めに、本日の委員の出欠状況を確認いたしたいと思います。本日は、佐野委員、米倉委員から御都合により御欠席との御連絡を頂いております。出席委員数が、来所1名、それからウェブ参加が16名、計17名であり、成立要件の過半数を超えておりますので、当部会が成立していることを御報告いたします。なお、工藤委員は御都合により14時30分頃よりウェブにて御出席予定であります。

それでは、まず最初に動物医薬品検査所長から御挨拶をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 委員の皆様、こんにちは。皆様には、本日はそれぞれ場所を確保いただきながら部会に参加いただきまして、感謝申し上げます。

今回の部会は、新型コロナウイルス感染症の拡大に対応するということで、通信上、ウェブでの参加がかなわなかった委員お一人を除きまして、全ての委員がウェブによる会議参加という形を取らせていただきました。前回か前々回の部会でしょうか、部会長から、次回は対面での会議を期待するといったようなお話もありましたけれども、新型コロナウイルス感染症の情勢を考えますと、ウェブで行わざるを得ない状況でございます。御容赦を願いたいと思います。事務局としましては、ウェブでの審議に支障がないように工夫をしているつもりでございますけれども、お気づきの点などありましたら、事務局までお知らせを頂きますようお願いをいたします。

それでは、当方の事務局の体制が人事異動により一部変更しておりますので、新たなメンバーを御紹介させていただきます。

審査調整課長の山下でございます。

○事務局 山下です。よろしくお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 それから、一般薬、抗菌薬、医薬部外品、医療機器の統括担当の大森でございます。

○事務局 大森です。どうぞよろしくお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 以上でございます。

それでは、恒例でございます、最近の当所の動きについて2点御報告いたします。

1 点目は、7 月末に動物用医薬品の業界団体であります日本動物用医薬品協会と意見交換を行いました。

まず、その意見交換で業界の概況について協会の方からお知らせがあったのですが、主に 3 点ほど説明をされました。一つは、新製品の開発コストについて、大動物を中心に増加をしている一方で、各社の研究開発投資については、全体として減少傾向にあるというようなお話がありました。2 点目としては、再審査・再評価の関係ですけれども、こういった再審査・再評価の義務的な調査費が急増しているというお話がありました。それから、3 点目は、各社ともということかもしれません、熟練スタッフが不足しているといったような話がありまして、全体としては大変厳しい業界事情とのことでありました。

こういう業界事情を背景としまして、各社から当方に対する要望としては、動物用医薬品の開発とか承認・維持に要するコストの削減につながる取組をお願いしたいと。例えば承認審査の迅速化、再審査等の規制の緩和、家畜防疫に必要なワクチンの開発・製造に対する補助といったことの検討について要望がありました。私どもとしましては、これらの要望・意見を踏まえつつ、引き続き生産現場・診療現場に良質で安価な動物用医薬品を安定的に供給できるように検討を進めてまいり所存でございます。今後、審査方法などにつきまして、御相談をする場面があるかもしれませんが、その節にはよろしくお願いをいたします。

それから、2 点目でございますけれども、家畜防疫関係の御報告で、これは良い報告と悪い報告がございます。

まず、良いお知らせでございますが、この冬に頻発しておりました高病原性鳥インフルエンザについてでございます。最終発生の防疫措置完了から 3 か月間、新たな発生がありませんでしたので、農林水産省は 6 月 30 日付で清浄化宣言を発出いたしました。委員の皆様には御心配をおかけしましたけれども、関係者の懸命な努力により、何とか清浄化することができたことを御報告いたします。また、当省としましては、今後の発生に備えまして、引き続き国内外の野外株に対する備蓄ワクチンの有効性を速やかに検証するというところを続けてまいりたいと思っております。

悪いお知らせにつきましては、豚熱の予防的ワクチンの接種地域の拡大についての御報告でございます。豚熱の予防的ワクチン接種につきましては、野生イノシシの感染状況及び豚飼養農家の立地状況を勘案しながら、面的に接種するとの考えの下で、地域を指定して接種を進めているというところでございます。今般、予防的ワクチン接種地域に四国 4

県が追加されました。これによりまして、北は青森県から西は鳥取県、岡山県及び今回追加されました四国、そして沖縄県ということで、全国36都府県という広範囲でワクチン接種が進められることになりました。当省としましては、これまで以上にワクチンの安定供給に万全を尽くすとともに、引き続き豚熱ワクチンに関する科学的知見の収集に努めてまいる所存でございます。

それで、本日の審議でございますけれども、製造販売承認等の可否についての4品目の御審議のほか、毒劇薬の指定の要否、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になっております。委員の皆様には、忌憚のない御意見、活発な御審議をよろしくお願い申し上げます。

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、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 配布資料ですが、本日、委員の皆様、お手元の配布資料一覧のと通りの資料をお配りしております。リモート参加の委員の皆様には、配布資料を使用する際にウェブ会議の画面にて表示させていただきます。

当日配布資料として事前にPDFで送付させていただいておりますが、議事次第、出欠表と座席表とカレンダー、No. 11と12については、メチレンブルーの毒劇薬指定関係と、セフチオフルの使用規制省令関係の事前の御意見に対する回答の資料をお配りしております。

また、タブレットiPadの中には、事前送付資料として、No. 1～10の資料がございます。このうちNo. 8と12については差し替えがございますので、差し替え資料の方を御覧ください。No. 8の差し替え内容については、カーボジェット／ゴキレスの担当調査会の記載を、一般薬調査会と残留調査会の併記から一般薬調査会のみへの記述と修正しております。No. 12については、回答内容の追加で差し替えさせていただいております。

タブレットの操作についてですが、審議中は、来所いただいている委員の方には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場合は、画面右上の「聴講者」と表示されているところをタップし、「自由」を選択してください。再度、聴講モードに戻したい場合は、同様に「聴講者」を選択してください。

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、お手数ですが、iPadの資料につきましては、事務局が説明するページを表示いただきますようお願いいたします。

資料について御不明な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、議事録の作成のため、御発言の際は御氏名を名乗っていただいた後に御発言いただき、御発言後は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。ウェブ会議のチャットにて御意見がある旨をまず書き込んでいただいて、部会長からの御指名の後に御発言ください。

カメラについてなんですが、Skype for Businessは、複数がカメラを動作させますと、かなり通信の動作が不安定になりますので、カメラの方についてはオフで使用するをお願いいたします。

以上でございます。御不明な点や資料の何か不備がございましたら、事務局までお尋ねください。

以上でございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

資料は、そちらから共有というのは難しいですか。

○事務局 リモート参加の委員の皆様にとのことですよね。

○山田部会長 そうです。こっちで入力してそのページ開くのもいいんですけども、そこに時間が掛かると思うんですよね、皆さん。画面共有していただいた方が……

○事務局 中澤です。

可能な限り、御説明の際にはウェブ会議の共有画面上に該当のページは表示させていただきたいと思います。

○山田部会長 よろしく申し上げます。

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

薬事分科会規程第11条においては、委員、臨時委員、専門委員は、在任中に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は、辞任しなければならないと規定しております。今回、御出席の委員の皆様より同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、御負担をお掛けしておりますが、御理解と御協力のほど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感染対策の観点から、開催時間短縮のために、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等ございますでしょうか。

よろしいですか。事務局の方、特に御意見等の表明はないですか。

○事務局 はい。特に御意見等、頂いておりません。

○山田部会長 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、先生方からの申出について事務局で取りまとめましたところ、利益相反、審議品目及び競合品目の資料作成への関与の有無におきまして、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 どうもありがとうございました。

それでは、議事に入りたいと思います。議事次第の順に進行したいと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

まず、審議事項（１）の動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について、動物用一般医薬品調査会関係の①ネクスガード キャット コンボについて、動物用一般医薬品調査会座長の鳥居委員から御説明をお願いいたします。

○鳥居委員 よろしくお願ひします。

ネクスガード キャット コンボは、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルス株式会社から申請された、エサフォキシソラネル、エプリノメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする配合剤で、猫のノミ、マダニ及びミミヒゼンダニの駆除、回虫（猫回虫、犬小回虫）、鉤虫（猫鉤虫）及び条虫（瓜実条虫、猫条虫、多包条虫）の駆除並びに犬糸条虫の寄生予防を効能とする外皮投与剤です。

本剤は、７月28日に開催され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す。なお、調査会審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年、エプリノメクチン原薬は劇薬に指定し、エサフォキシソラネル原薬及びプラジクアンテル原薬並びに製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断

しました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。よろしくお願いします。

○事務局 鳥居先生、ありがとうございました。

事務局から御説明させていただきます。

まず、1 ページ、事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 1、ネクスガード キャット コンボをお開きください。

1 ページの審議経過票にありますとおり、本剤ネクスガード キャット コンボは、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社から製造販売承認申請された製品です。

4 の成分及び分量を御覧ください。

本剤は、1 mL中にエサフォキシラネル12.0mg、エプリノメクチン4.0mg、プラジクアンテル83.0mgを含有しています。エサフォキシラネルは動物用医薬品として新しい有効成分であることから、新有効成分動物用医薬品として御審議いただくものです。

順番が前後いたしますが、6 番の効能又は効果を御覧ください。

本剤の効能は、猫に対するノミ、マダニ及びミミヒゼンダニの駆除、回虫、鉤虫、条虫の駆除、犬糸条虫の寄生予防でございます。

一つ戻りまして、用法及び用量を御覧ください。

本剤は、この欄の下段にある体重の範囲に応じて必要な内容量の入ったシリンジを選択し、その全量を背部に滴下することにより投与します。

続いて、本剤の概要を説明いたします。

90ページをお開きください。

新しい有効成分であるエサフォキシラネルについて説明いたします。

エサフォキシラネルは、ネクスガードの名称で承認されている動物用医薬品の有効成分であるアフォキシラネルの立体異性体で、S体とR体の等量混合物であるアフォキシラネルのうち、S体のみを単離したものです。エサフォキシラネルは、イソオキサゾリン系化合物に分類され、節足動物のGABA受容体に結合し、神経系への異常を引き起こして殺虫効果を発揮します。

エプリノメクチン及びプラジクアンテルについては、既に承認されている有効成分であることから、説明は省略させていただきます。

次に、92ページの下を御覧ください。

本剤の三つの有効成分を配合する意義として、申請者は、複数の薬剤を投与する手間を省くことができることを挙げております。また、本剤と同様に複数の有効成分を配合することにより、寄生虫に対する幅広いスペクトラムを期待した製品がほかにも承認されていますが、それらよりも多くの寄生虫に対する効果を実現することができたとしております。

続きまして、本剤の安全性について説明いたします。

327ページをお開きください。

327ページの表9-1でございます。対象動物である猫を用いた安全性試験の結果の概要の表でございます。

本剤の安全性試験は、子猫に対する安全性、偶発的に舐めてしまった場合を想定した安全性、繁殖雌猫に対する安全性の3種類を実施しております。

表9-1の左側、資料番号9-1と記載されているものが子猫に対する安全性です。子猫32頭を供試し、申請用量の1倍量、3倍量、5倍量で試験したものです。投与は4週間間隔で6回の反復投与を行っております。その結果、5倍量投与群の1例において、本剤の投与と関連のある可逆的な有害事象が認められました。この有害事象について説明いたします。

341ページ、第2段落を御覧ください。

この1例は、3回目の投与後、横臥位、起立不能を伴う運動失調、低体温、見当識障害等の臨床所見が観察されました。獣医師が処置を施し、翌日には回復しておりますが、本剤投与と関連のある重篤な有害作用として位置付けられております。

以上の結果から、本剤は3倍量までが良好に許容され、5倍量についても許容されたと結論付けられました。

327ページ、表9-1に戻りまして、二つ目の安全性試験である偶発的に舐めてしまった場合を想定したものについて説明いたします。右側の資料番号9-2と記載されたものでございます。

猫16頭を供試し、申請用量である1倍量を経口投与したもので、投与直後に全ての猫で流涎が認められたこと以外は、本剤の投与と関連のある反応は認められませんでした。

次のページの328ページをお開きください。

この試験は繁殖雌猫に対する安全性を試験したものです。雌猫32頭を供試し、申請用量の1倍量及び3倍量を投与した試験でございまして、投与は4週間間隔で行い、初回投与から出産した子猫が離乳する生後56日目まで反復投与を行っております。その結果、本剤

の投与と関連のある変化は認められなかったことから、繁殖雌猫に対しては3倍量までが良好に許容されたと結論付けられました。

続きまして、本剤の臨床試験について御説明いたします。

504ページをお開きください。

本剤の効能である全ての寄生虫について自然感染した猫を対象とし、国内で既に承認されている動物用医薬品を対照薬として用いた国内臨床試験が5試験実施されております。順に簡単に御説明させていただきます。

次の505ページをお開きください。

ノミに対しての臨床試験でございます。表14-1の下段、結果の項目にありますとおり、投与30日時点における成ノミの減少率は100%で、対照薬に対して非劣性が示されました。なお、有害事象は認められませんでした。

次の506ページをお開きください。

マダニに対する臨床試験でございます。表の下欄の結果の項目にありますとおり、投与後30日時点における成マダニの減少率は100%で、対照薬に対して非劣性が示されました。なお、有害事象は認められませんでした。

2ページ進みまして、508ページでございます。

ミミヒゼンダニに対しての臨床試験でございます。結果の項目にあるとおり、投与後30日時点における成ミミヒゼンダニの陰性率は100%で、対照薬に対して非劣性が示されました。本臨床試験は本剤投与と因果関係の認められた有害事象は発生しませんでした。

510ページをお開きください。

回虫（猫小回虫）、鉤虫、条虫に対しての臨床試験でございます。表14-4の上段の結果の項目にあるとおり、線虫類につきましては、投与14日後の虫卵数の減少率が99.95%以上であり、十分な駆虫効果が認められました。条虫については、投与14日後の条虫の陰性率が100%であり、十分な駆虫効果が認められました。

本臨床試験では、被験薬投与群の1症例において、投与部位を後肢で掻いた後、その後肢を舐めたことによる流涎が認められたことを除き、被験薬投与と因果関係のある有害事象は認められませんでした。

続きまして、次の511ページをお開きください。

犬糸条虫症に対しての臨床試験でございます。表14-5の下段、結果の項目にありますとおり、犬糸条虫の感染について検査した結果、100%が陰性であったことから、有効性が

確認されました。

本臨床試験では、被験薬投与群の1症例において、投与部位を掻いたことによる掻き傷及び脱毛が認められことを除き、被験薬投与と因果関係のある有害事象は認められませんでした。

以上の結果から、事務局といたしましては、本剤は申請された効能を有すると判断し、令和3年7月28日に開催されました動物用一般医薬品調査会において御審議いただきました。

2ページをお開きください。

冒頭で御覧いただきました審議経過票の別紙1でございます。

動物用一般医薬品調査会では、三つの主剤全てによる効果を期待する場合に使用する旨の注意喚起とすることの条件が付されました。

申請者は、2ページの中ほどにありますように、使用上の注意を修正する旨を回答し、調査会の委員の皆様から御了解を頂き、本部会に上程して差し支えないとの審議結果を頂いたところです。

最後に、本剤の毒劇薬の指定について御説明いたします。

212ページをお開きください。

資料番号6-1のところにありますエサフォキシソラネルのラットにおける単回経口投与毒性試験の結果、LD₅₀は体重1kg当たり1,000mg以上でした。そのため、エサフォキシソラネル原薬は毒劇薬に指定しないことが妥当と考えております。

エプリノメクチン及びプラジクアンテルにつきましては、既に毒性の評価が済んでおり、新しい知見は得られておりません。したがって、現行と同じく、エプリノメクチン原薬は劇薬に指定し、プラジクアンテル原薬は毒劇薬に指定しないことが妥当と考えております。

214ページをお開きください。

ページ中ほどから下にあります製剤を用いた毒性試験の結果でございます。単回投与毒性試験の結果、経口投与、経皮投与、共にLD₅₀は体重1kg当たり2,000mg以上であったことから、製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と考えております。

以上をまとめますと、エプリノメクチン原薬は劇薬に指定し、エサフォキシソラネル原薬、プラジクアンテル原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当であると考えております。

事務局からは以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○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、委員の先生方から御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

特にございませんか。

事務局の方にも入っていませんよね。

○事務局 はい。御意見等、頂いておりません。

○山田部会長 それでは、特段の御意見がないということで、議決に入りたいと思います。

特段の意見がないということですので、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。また、エプリノメクチン原薬は劇薬に指定することとし、エサフォキシソラネル原薬及びプラジクアンテル原薬並びに製剤は毒劇薬に指定しないことと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でございますので、6年とさせていただきます。

ありがとうございました。

○山田部会長 それでは、続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の②カーボジェット及びゴキレスの製造販売承認の可否及び再審査期間並びに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鳥居委員から御説明いただきます。

よろしくお願いいたします。

○鳥居委員 カーボジェット及びゴキレスは、住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社及び日本液炭株式会社から共同申請された*d・d*T-シフェノトリンを有効成分とし、豚舎内のゴキブリの駆除を効能とする畜舎噴霧剤です。

本剤は、7月28日に開催された動物用一般医薬品調査会及び8月3日に開催された動物用医薬品残留問題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す。なお、調査会審議の結果、再審査期間は指定せず、*d・d*T-シフェノトリン原薬は劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断しました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。よろしくお願いします。

○事務局 鳥居先生、ありがとうございました。

事務局から御説明させていただきます。

事前にお送りしました資料のNo. 2、カーボジェット／ゴキレスをお開きください。

まず初めに、2 ページ、審議経過票でございます。

本剤、カーボジェットと同時に御審議いただきますゴキレスは、鳥居先生から御紹介がありましたとおり、住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社と日本液炭株式会社の共同開発した製品でございます、同一の製品でございます。

審議経過票、4 の成分及び分量を御覧ください。

本剤は100 g 中に*d・d*T-シフェノトリン0.6 g を含有しています。*d・d*T-シフェノトリンは動物用医薬品として新しい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。

順番、前後いたしますが、6 の効能又は効果を御覧ください。

本剤の効能は、豚舎内のゴキブリの駆除でございます。

一つ戻りまして、5 番、用法及び用量を御覧ください。

本剤は、1 立方メートル当たり 5 ～ 6 g の割合で噴霧し、噴霧後 2 時間程度、可能な限り密閉状態にして用いるものです。

今、画面に映しましたけれども、本剤はガスボンベの形状をした耐圧性の容器に噴霧材と共に有効成分を封入した製剤で、ボンベのバルブを開くことで噴霧して使用いたします。

本剤は、ここに、画面に映しましたようなガスボンベのような形状をしておりまして、この中に噴射剤と一緒に有効成分を封入したものでございます。ボンベのバルブを開くことで噴霧して使用いたします。

用法・用量の続きでございますけれども、使用に当たっては、豚舎内の豚を全頭搬出した後の空舎の状態においてのみ使用し、使用後に新たな豚を搬入する前に豚舎を水洗いすること、また、豚舎の構造によっては、一つの豚舎に複数の区画があり、エアダクト、糞尿ピット等により空気の流通があることから、これらの全ての区画で全頭が搬出された後に使用することについても、用法に含まれております。

本剤の申請の概要を説明いたします。

354 ページをお開きください。

*d・d*T-シフェノトリンは、ピレスロイド系の殺虫剤で、人用の防除用医薬品として承認されている有効成分です。このページの中ほどに記載されておりますとおり、本剤は、ゴキブリが好むすのこの下や餌箱の裏など、豚舎内の生息場所の隅々まで効果的に有効成分を到達させることが期待されるものです。

続きまして、本剤の安全性について説明いたします。

508ページをお開きください。

本剤は安全性試験を実施しておりません。その理由として、申請者は、本剤が豚舎に豚のいない状態で使用すること、また、新たな豚を導入する前に水洗いすることから、豚に曝露しないためとしております。

なお、後ほど御説明いたします本剤の臨床試験において、試験終了後、水洗いした豚舎において拭き取り試験を実施したところ、〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇で拭き取った場合には、僅かに1平方メートル当たり〇〇〇〇mgの*d・d*T-シフェノトリンが検出されました。申請者は、検出された*d・d*T-シフェノトリンの全てが豚に移行したと仮定して、曝露量を豚の体重1kg当たり〇〇〇〇〇mgと推定しております。また、この曝露量を毒性試験の結果から得られた無影響量と比較して、無影響量の100分の1程度であることから、試験を実施する必要がないと結論付けております。

続きまして、本剤の臨床試験について説明いたします。

539ページをお開きください。

国内の2か所の養豚農場において試験を実施しております。用法及び用量に従って本剤を使用し、使用前と使用後のゴキブリの駆除率を算出しました。二つの農場における駆除率は100.00%及び100.00%、致死率は100.00%及び100.00%でした。さらに、本剤使用後、最初に導入する豚について投与後7日間の臨床観察を行った結果、異常は認められませんでした。

続きまして、本剤の残留試験について説明いたします。

544ページをお開きください。

本剤の残留試験は、臨床試験が終了した養豚農場において、豚舎の水洗い前後に〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇による拭き取り試験を行ったものです。拭き取りを行った箇所は、次の545ページと546ページに図示されています。臨床試験を行った2か所の養豚農場の結果は、551ページ及び552ページに記載されております。

水洗い後、最も高い濃度であったのは、552ページの一番下、〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇で拭き取った豚房番号18の床でございまして、1平方メートル当たり〇〇〇〇mgでした。この結果を受けまして、申請者は休薬期間の設定の要否を検討しております。

549ページをお開きください。

本剤は、豚舎が空舎の状態を使用すること、また、本剤使用後は新しく豚を導入する前に豚舎を水洗いすることとしております。この時点で休薬期間は不要と考えられますが、

先ほどの拭き取り試験の結果を基に、更に申請者は試算しております。

このページの最後の段落から次のページに掛けてでございますけれども、ここにありま
すとおり、コンクリート床のpH条件で、 $d \cdot dT$ -シフェノトリンの半減期が約4.6日である
ことから、新たな豚を導入し、最短3か月後に出荷されるとした場合でも、問題にならない
量であると結論付けております。

事務局といたしましては、拭き取り試験で検出された量は〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇
〇〇によるものであり、実際に豚がなめたとしても、その量が豚に曝露されるものではな
いと考えられることから、実質的には曝露しないものであると考えております。したが
いまして、使用基準を設定する必要はないと考えております。

以上の結果から、事務局といたしましては、本剤は申請された効能を有すると判断し、
令和3年7月28日に開催されました動物用一般医薬品調査会及び8月3日に開催されまし
た動物用医薬品残留問題調査会において御審議を頂きました。

2ページをお開きください。

冒頭で御覧いただきました審議経過票でございます。

下の方にあります7番の動物用一般医薬品調査会審議結果を御覧ください。

動物用一般医薬品調査会では、豚舎の構造、空気の流れ、使用方法等も考慮した上で、
確実に区切られた豚舎が空舎の状態においてのみ使用すること、定められた用量以外で使
用しないことについて、用法・用量又は使用上の注意を整備すること、また、使用済みの
容器を返却する旨の注意喚起について、取扱い上の注意の項目ではなく、取扱い及び廃棄
に関する注意の項目に記載することの条件が付されました。

申請者の対応でございますが、5ページをお開きください。

ここから7ページに掛けまして、一般医薬品調査会において付された条件についての申
請者対応が記載されております。

用法及び用量、使用上の注意を右の欄に記載したとおり修正する旨を回答し、調査会の
委員の皆様から御了解を頂きました。

2ページに戻っていただきまして、下段、7番の残留問題調査会の審議結果を御覧くだ
さい。

残留問題調査会では、畜体に曝露しないことを前提に休薬期間が付されていないという
ことについての注意喚起を使用上の注意に追加すること、本剤使用後に行う豚舎の水洗に
ついて、その程度の指標を使用上の注意に追加することの条件が付されました。

申請者の対応につきましては、9 ページを御覧ください。

ここから11ページに掛けて、残留問題調査会において付された条件についての申請者対応が記載されております。

使用上の注意を、右の欄に記載したとおりに修正する旨回答し、調査会の委員の皆様から御了解いただきました。

以上のような審議を経て、本部会に上程させていただきました。

最後に、本剤の毒劇薬の指定について御説明いたします。

*d・d*T-シフェノトリンを有効成分とする人用の医薬品が既に承認されており、*d・d*T-シフェノトリン原体は劇薬に指定されております。製剤については、*d・d*T-シフェノトリンとして5%以下を含有するエアゾール剤は、劇薬から除かれております。本剤は、*d・d*T-シフェノトリンとして0.6%を含有するエアゾール剤でございます。以上のことから、*d・d*T-シフェノトリン原薬は毒劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と考えております。

事務局からは以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等ございますでしょうか。峯松先生。

○峯松委員 よろしいでしょうか。日本生協連の峯松です。

畜体が曝露されないということが前提となっていますが、そうはいつでも、食品安全委員会でADIの検討は行われるということでよろしいのでしょうか。

○事務局 検査第二部長、関谷です。御質問、ありがとうございます。

ADIを実際に設定する必要があるかというところも含めて、食品安全委員会の方に諮問をして、評価してもらおうということになっております。ですから、この使用方法に基づいて使う限りにおいては、食品健康影響評価は無視できるというような評価がされる場合もあるかと思いますが、いずれにしましても、厚生労働省とそれから食品安全委員会の方に意見聴取という手続がございます。

以上でございます。

○峯松委員 大変よく分かりました。ありがとうございます。

○山田部会長 ほかの委員の先生方、ほかに御意見、御質問等ございますか。

よろしいでしょうか。

○小林委員 ちょっとよろしいですか。非常に基本的な質問なんですけれども。国立がん研究センター中央病院の小林でございますが。

オールアウトという言葉の意味というか、定義というか、解釈というか、それをちょっと教えていただきたいんです。余り動物詳しくないので、ちょっとそれだけ教えてください。

○事務局 一旦、豚でも、家畜を全て出してしまう。つまり、家畜がいない状態にして、消毒とか洗浄、それをするということになります。ですから、動物がいない状態にしてしまう、オール、全てアウトしてしまうということです。

○小林委員 ということは、動物がいないだけであって、ほかの例えば機材や何かというのは、そこに残した状態でやるというような解釈でよろしいですか。

○事務局 もちろん餌とかに掛からないようにはする必要があるがこの製剤に関してはありますけれども、オールアウト自体の意味としては、動物を一遍に全て出して、空舎の状態に、空の状態にするという意味でございます。

○小林委員 ありがとうございます。すみません。

○山田部会長 ほかによろしいでしょうか。

それでは、ほかに御意見等がないということですので、議決に入りたいと思います。

特段の否定的な御意見等はございませんでしたので、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。

本剤につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。また、*d・d*-T-シフェノトリンは劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

なお、再審査期間につきましては、畜体に直接適用しない製剤ということで、指定しないこととさせていただきます。

ありがとうございます。

○山田部会長 それでは、続きまして、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の③エクセーデC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、動物用抗菌性物質製剤調査会座長の川本委員から御説明をお願いいたします。

○川本委員 川本です。

エクセーデCは、ゾエティス・ジャパン株式会社から申請されたセフチオフルを有効成

分とする製品で、今回、効能又は効果において、牛の趾間フレグモーネ、趾間ふらんを追加しようとするものです。

本剤は、7月7日に開催された動物用抗菌性物質製剤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す。なお、調査会審議の結果、再審査期間は、新効能動物用医薬品ということで、2年といたしました。

詳細につきましては事務局から説明があります。よろしくお願いいたします。

○事務局 川本先生、ありがとうございました。

事務局から説明させていただきます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 3、エクセーデCをお開きください。

1ページの審議経過票にありますとおり、本剤エクセーデCは、セフチオフルを有効成分とする動物用医薬品として承認されておりまして、ゾエティス・ジャパン株式会社から製造販売承認事項の変更承認が申請された製品でございます。

6番の効能又は効果を御覧ください。

変更箇所、今回の承認事項の変更申請において、変更事項は下線を付した部分でございまして、有効菌種として、フソバクテリウム ネクロフォーラム、ポルフィロモナス アサッカロリチカを追加する、また、適応症として趾間フレグモーネ、趾間ふらんを追加するものでございます。

続いて、本申請の概要を説明いたします。

63ページをお開きください。

このページの下にあります表1-2には、既に承認されているセフチオフル製剤の承認内容の比較が記載されております。追加しようとする効能である趾間フレグモーネは、表の中央にありますエクセネル注において既に承認されております。しかし、エクセネル注は3日間の投与が必要であるのに対し、本剤エクセーデCは1回の投与が可能です。そのため、高い利便性があることから、本剤エクセーデCにも趾間フレグモーネの効能を追加するに至ったものです。なお、本剤は米国、欧州等において趾間フレグモーネに使用されております。

続いて、本剤の有効性について説明いたします。

88ページをお開きください。

表10-1に、国内において分離された趾間フレグモーネの原因菌であるフソバクテリウム ネクロフォーラム及びポルフィロモナス アサッカロリチカの最小発育阻止濃度が記載

されており、共に0.125以下から1 μ g/mLでした。

続きまして、89ページの表10-2を御覧ください。

ここには、欧州における野外分離菌に対するセフトオフルの最小発育阻止濃度を記載しています。フソバクテリウム ネクロフォーラムのMICは0.004以下から8 μ g/mL、ポルフィロモナス アサッカロリチカのMICは0.004 μ g/mL以下でした。

90ページをお開きください。

表10-3でございます。用量の決定について御説明いたします。

ここにありますとおり、申請者は、欧州で実施された臨床試験の結果を基に考察しています。本剤の承認されている用量である体重1 kg当たり6.6mg力価を単回、耳根部に投与した結果、このページの下、表10-4でございますけれども、このT02群にありますとおり、治療成功率が82.6%であったことから、既に承認されている用量である体重1 kg当たり6.6mg力価が適切であると結論付けております。

続きまして、本剤の臨床試験について説明いたします。

92ページをお開きください。

本剤の臨床試験は、表14-1にありますとおり、欧州で実施した第一次選択薬として使用した場合の臨床試験と、国内で実施した第二次選択薬として使用した場合の臨床試験の2種類が添付されています。

初めに欧州で実施された臨床試験について御説明いたします。

98ページをお開きください。

中ほどのb)の治療成功率のところを御覧ください。

既に承認されているエクセネル注を対照薬として用い、治療の成功率を比較した結果、非劣性であることが確認されました。

有害事象については、同じページの下段にあるとおり、本剤投与群であるT02群において、潰瘍、腫脹等が認められました。

以上の結果から、本剤は趾間フlegモーネに対して有効であると結論付けられています。

次に、100ページをお開きください。

表14-6でございます。国内で実施された第一次選択薬が無効であった症例に対して、本剤を第二次選択薬として使用した場合の臨床試験でございます。

中ほどの表14-6にあるとおり、処置を施さない対照群と本剤投与群の2群で試験を実施しております。

108ページをお開きください。

有効性については、表14-28を御覧ください。

有効率は65.6%であり、有効性の判定基準である50.0%以上でした。また、対照群と比較して、有効率は有意に高い結果でございました。

次の109ページをお開きください。

安全性については、本剤の投与と因果関係のある有害事象として、本剤を投与した32頭のうち、9頭において耳根部の投与部位に腫脹が認められました。いずれも投与翌日から発現し、投与4日後から19日後までに消失しました。腫脹以外の有害事象は認められませんでした。

以上の結果から、事務局といたしましては、本剤は申請された効能を有すると判断し、令和3年7月7日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会において御審議を頂いたところでございます。

1ページをお開きください。

7番の動物用抗菌性物質製剤調査会の審議結果でございます。特段の御意見はなく、当部会に上程して差し支えない旨の審議結果を頂戴しました。

事務局からは以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○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、委員の先生方から御意見、御質問等ございますでしょうか。

筒井先生から御質問があるということですので、お願いいたします。

○筒井委員 すみません。ちょっと使用上の注意のところの3ページを見たときに、休薬期間のことで教えていただきたいんですけれども用法・用量に定められた部位以外に投与すると、使用禁止期間経過時点で残留基準値を超えて残留するおそれがあるということで、いわゆる休薬期間の最後では残留基準値を超えるということが書かれているんですけれども、その後に「米国では休薬期間が207日と推定されている」というふうに書かれているんですが、これは、獣医師の裁量によってそういった用法・用量以外に使ったときには、こういう休薬期間が必要という意味で書かれているという理解なんですか。

○事務局 ありがとうございます。事務局から回答いたします。

これは不可食の部位でございますので、耳根部に打てば、現行の休薬期間が適用されるけれども、それ以外の箇所につくと非常に長い休薬期間が必要になってしまう、残留基準

値を超えるおそれがあるということで、どちらかといいますと、耳根部に必ず投与してくださいということを促すための注意喚起と考えております。

以上でございます。

○筒井委員　じゃ、その休薬期間207日というのは飽くまで参考情報で、これ、そういった場合にはこっちを考えなさいという意味ではないということですか。

○事務局　はい、そうでございます。

○筒井委員　分かりました。

○山田部会長　よろしいですか。

○筒井委員　はい。ちょっと何か誤解を生みそうな気がしたものですから。

○山田部会長　そうですね。私も何か……。

○筒井委員　どちらかという、だから、おそれがあるため、用量・用法に守りなさいと書いた方が、ちょっと分かりやすいかなと思いました。

以上です。

○山田部会長　私もそういうふうに思いますけれども、ほかの委員の先生方、いかがでしょうか、今の点に関して。

○小林委員　がんセンター中央病院の小林でございます。

全くおっしゃるとおりで、残留が検討されていないから用法・用量を守れという書きの方が、さっぱりしている、分かりやすいと思うんです。そういうことでしょう。

○山田部会長　ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、いかがですか。

すると、事務局、今の先生方の御意見、もっともだと思うので、ここの部分の表現をもう少し積極的な形にしてもらうようにはできますか。

○事務局　使用上の注意の別のところに、別紙1の一番上のところに、今、先生方の御意見を頂いたところの趣旨が書いてございますので、記載はあるんですけども、下のところが誤解を生むようだと、そうですね、いかがでしょうか、上のところでカバーされているということでよろしいか、やはりそれがあつたとしても、一番最後のところは修正した方がよろしいでしょうか。

○山田部会長　分かりました。

委員の先生、いかがですか。筒井先生。

○筒井委員　私も上は見たんですけども、下で何か休薬期間がまた別に出てくるので、

少し混乱するかなとちょっと思ったものですから、質問いたしました。

○山田部会長 小林先生は。

○小林委員 少し意地が悪いかもしれないですけども、余り必要以上の情報をここに書くとか誤解を生むことがあるかなというのが、ちょっと私の懸念でございます。ちょっと意地が悪くて、すみません。

○山田部会長 多分、警告のところのせっかく書いてあるんですけども、それと、ここが重要であれば、下の方も同じ文章にした方がいいんじゃないですか、もし入れるのであれば。

○事務局 事務局です。

分かりました。それでは、下のここの表現を誤解のないような形に、あるいは場合によっては削った方がいいのかもしれないんですが、申請者と相談をさせていただいて、それを修正するというので、もし御承認いただける場合には、それを先生方に御確認を頂いた上でということよろしいでしょうか、そのような方法で。

○山田部会長 はい。ありがとうございます。それでよろしいと思いますが、委員の先生方から御意見ございますか。

では、この点、使用上の注意に関しては、今のような対応をしていただくということにしたいと思います。

ほかの御意見、御質問等ございますでしょうか。

よろしいですかね。

それでは、特段ほかの意見等はないということで、議決に入りたいと思います。

それでは、ただいまの使用上の注意に関しては、事務局と申請者の間ですり合わせをして、より分かりやすいとか、誤解のないような記載にするということで、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。

本剤につきましては、今、画面に表示しております使用上の注意について修正することを条件に承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は、新有効成分動物用医薬品ということで、2年とさせていただきます。

なお、この使用上の注意、変更案ができましたら、委員の先生方に、皆様にお送りして、御覧いただければと思っております。

ありがとうございました。

○山田部会長 よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、水産用医薬品調査会関係の④マリンジェンナー カワハギ $\alpha\beta$ 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、水産用医薬品調査会副座長の笠井委員から御説明をお願いいたします。

○笠井委員 マリンジェンナー カワハギ $\alpha\beta$ は、バイオ科学株式会社から申請されたワクチン製剤で、主剤として、ラクトコッカス・ガルビエBY1株（KG-）及びストレプトコッカス・イニエBF1株（38-）を不活化したものです。

本製剤は、令和3年7月16日に開催された水産用医薬品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、いずれも新動物用配合剤ということで、6年としています。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 事務局でございます。マイク、大丈夫でしょうか。

それでは、製剤の概要を説明させていただきます。マリンジェンナー $\alpha\beta$ は、ラクトコッカス・ガルビエBY1株及びストレプトコッカス・イニエBF1株の2種類の細菌株から成る、2種混合不活化ワクチンです。対象動物はカワハギです。

効能・効果は、カワハギの α 溶血性レンサ球菌症及び β 溶血性レンサ球菌症の予防としています。ラクトコッカス・ガルビエが引き起こすものが α 溶血性レンサ球菌症で、ストレプトコッカス・イニエが引き起こすのが β 溶血性レンサ球菌症となっており、この2疾病の予防を効能・効果としています。

用法及び用量は、カワハギが約10g～約60gのときに、腹腔内に連続注射器を用い、0.1mLを1回注射することとしています。実際には100g以内で打つことが多くなると想定しています。100gというと、手のひらサイズぐらいになります。

PDF、49ページを御覧ください。

本剤の起源又は開発の経緯について説明させていただきます。

カワハギの養殖は、主に九州や愛媛などの西日本の温かい海域で行われています。ブリやマダイと比べると生産量が少ない魚種で、天然物と比べて体が大きく、白身で肝も多く取れるため、刺身や鍋など使い道が広く、高い単価で取引される高級魚です。

カワハギ養殖は海で行われます。海にいる天然の稚魚を捕ってきて育てる方法と、卵をふ化させて一から育てる方法があり、後者は人工種苗と呼びます。種苗から大体1年半から2年半掛けて養殖し、20cm前後、300gから500gになったところで出荷されることが一

般的です。

養殖上の課題としては、養殖技術がまだ確立されていないことなどが挙げられますが、夏から秋に掛けて発生する感染症対策も課題であり、中でもレンサ球菌症による被害が最も多くなっています。レンサ球菌症の原因菌は主に2種類で、一つはラクトコッカス・ガルビエを原因とするもので、先ほど申しましたが、こちらが α 溶血性レンサ球菌症を引き起こします。もう一つは、ストレプトコッカス・イニエを原因とするもので、こちらが β 溶血性レンサ球菌症を引き起こします。

β 溶血性レンサ球菌症については、これまでカワハギでも不活化ワクチンが承認されています。しかし、 α 溶血性レンサ球菌症の方は、まだワクチンがありませんでした。また、カワハギにはレンサ球菌症に対する抗菌剤はありません。そこで今回、 α と β の両方のレンサ球菌に可能な2種混合不活化ワクチンを開発したという経緯です。

続きまして、197ページを御覧ください。

安全性に関する試験でございます。こちらでは、カワハギに対するワクチンの安全性を確認しました。常用量は0.1mLなのに対し、高用量群は0.5mLとしました。これは稚魚の腹腔内に投与できる最大投薬量から設定いたしました。

次のページから試験の結果でございます。

ほとんどの項目では、ワクチン投与によると思われる異常や死亡事例は認められませんが、一部、ワクチン投与で一過性の脾臓肥大が数例、高用量群で腹腔内の軽微な癒着が認められましたが、投与後21日目までには見られなくなったから、当該ワクチンは、用法どおり常用量で使用する限りにおいては、安全性に問題はないと判断されました。

続きまして、212ページをお願いいたします。

こちらは、アイオジュウの薬理試験の結果となります。212ページ以降ですが、ワクチンの原液を単回希釈した試験薬を使用して、最小有効抗原量を確認することができました。

続きまして、215ページですが、野外分離株への効果を攻撃試験で確認いたしました。分離した年や地域が異なる菌株で試験を行いました。いずれの時点でも効果が認められたため、主要な養殖地域から得られたカワハギ病魚より分離された株に対する有効性を確認することができました。そのほか、魚の体重については、10g及び60gの魚体重において効果が得られること、水温については、19度～27度の水温帯で効果を認めました。

239ページ以降では、免疫の獲得時期を確認したところ、免疫3日目には十分な有効性を得られることを確認することができました。

続きまして、245ページになります。ここからは、臨床試験に関する結果です。

245ページですが、臨床試験は大分県で天然種苗を用いて2か所、長崎県で人工種苗を用いて2か所、そのうち1か所では1歳魚と2歳魚で試験を行いました。試験期間は、投薬後から最大24週目までを設けました。

次のページ、246ページです。

表5が試験結果の評価方法と基準です。安全性の評価については、ワクチン投与そのものによる異常所見の有無、ワクチン投与2週間後の死亡率、投与後の平均体重により評価いたしました。有効性の評価については、疾病の発生があれば、2群の死亡率の差を比較し、疾病の発生がなかった場合などにおいては、人為感染試験により評価いたしました。

同じページの下段から安全性評価の結果が続いています。253ページの表7～8が具体的なデータとなります。

いずれの養殖場においても、ワクチン投与そのものによる異常所見はなく、投与後の平均体重にも差はありませんでした。また、養殖場4か所のうち、3か所でワクチン投与における死亡がありませんでした。1か所で両群に死亡が見られたものがありましたが、死亡率に差は認められませんでした。これらのことから、安全性に問題はないと考えました。

有効性については、こちらも具体的なデータは、御覧になっている表4と表8となります。

大分県の1か所では α レンサ球菌症の流行があり、2群に差が見られたため、ワクチンは有効と判断しました。しかし、そちらでは β レンサ球菌症の発生がそもそもありませんでした。また、そのほか3か所の養殖場では、疾病の発生がなかったり、発生しても死亡原因が当該疾病の流行によるものとまでは言えないため、判定できないとしました。このことから、試験途中で全ての養殖場から試験魚を申請者の飼育施設に持ち帰り、人為感染試験を実施しましたが、 α 、 β 、いずれの疾病についても、ワクチンの有効性は有効と判断されました。

1ページ戻りまして、表6が臨床試験における結果を総合した表でございます。いずれの試験においても有効と判定され、飼育した年、地域、天然種苗か人工種苗かの違いなどによらず、養殖カワハギにおける α 溶血性レンサ球菌症及び β 溶血性レンサ球菌症に対して有効であるとされました。

以上のことから、当該申請書に記載のワクチンは、カワハギの腹腔内に0.1mL投与することで、カワハギの α 溶血性レンサ球菌症及び β 溶血性レンサ球菌症を有効に防ぐことが

可能であるとされました。

なお、令和3年7月16日の水産用医薬品調査会の審議では、特に内容の修正が必要な指摘はなく、承認に当たって条件は付されませんでした。

以上となります。よろしくお願いします。

○山田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等のある委員の先生方いらしたら、お願いいたします。

会場の委員の先生並びにウェブ参加の先生方、御意見、御質問等ございませんか。

○事務局 会場からも特にございません。

○山田部会長 それでは、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。

特段の御意見等ございませんので、御承認を頂け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。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。

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。

それでは、続きまして、審議事項（２）の動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 5、メチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について御説明申し上げます。

メチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品は、観賞魚に対する白点病、尾ぐされ症状、水カビ病等に対する効能の製品が8品目、承認されております。これらは昭和40年代頃に承認され、昭和50年代に再評価を受けており、当時の毒性試験成績では毒薬及び劇薬への指定は不要と判断されております。

他方、平成26年にメチレンブルーを有効成分とする人用の医薬品が承認され、同時にメチレンブルー原薬及び1アンプル中50mg以下を含有する注射剤以外の製剤が毒薬に指定されておりまして、1アンプル中50mg以下を含有する注射剤については劇薬にそれぞれ指定されているところでございます。

現在、平成26年に改正された厚生労働省令により、既に承認されている動物用医薬品が毒薬に指定されていることから、既存の毒性試験成績を基に既に承認されている動物用医薬品の毒薬及び劇薬の指定の可否を検討する必要があるため、本日御審議いただくものでございます。

事務局といたしましては、画面の真ん中に表示いたしましたけれども、メチレンブルー原薬及びメチレンブルーとして5%以下を含有する動物用医薬品以外の動物用医薬品については毒薬に指定し、メチレンブルーとして5%以下を含有する動物用医薬品については、毒薬及び劇薬に指定しないことが妥当であると考えております。

その根拠を説明させていただきます。

2ページの中ほどにあります表を御覧ください。

毒薬及び劇薬の判定基準でございます。原則として、急性毒性試験におけるLD₅₀とこの表に記載されている基準とを比較して、判断しております。

そのページの下、毒性試験結果と書かれているところでございますが、人用のメチレンブルー製剤の急性毒性試験成績の表を御覧ください。

メチレンブルー原薬の毒性について説明いたします。

ここに掲げました試験成績は、人用のメチレンブルー製剤の申請書に添付されていた急性毒性試験成績でございまして、最も高い毒性兆候が認められたサルのLD₅₀が体重1kg当たり10mgであることから、メチレンブルー原薬については、厚生労働省と同様に、毒薬に指定することが妥当であると考えております。

次に、3ページ目の上にあります表を御覧ください。

製剤について御説明いたします。

製剤の毒劇薬の指定につきましては、その動物用医薬品の臨床適用経路と同一の経路で試験された急性毒性試験成績に基づいて行っております。既に承認されている動物用医薬品の投与経路は、いずれも薬浴でございます。したがって、薬浴又は薬浴に類似した経口投与による試験成績に基づいて、毒劇薬への指定の可否を検討することが妥当と考えております。

急性毒性試験成績のうち経口投与により行った試験は、この表の4番目にあります動物用医薬品の再評価において評価されたウサギを対象とした試験のみでございまして、最小致死量は体重1kg当たり1,000mgでした。

これだけでは不十分と考えまして、厚生労働省が公表している審議結果報告書にある反

復投与毒性試験成績も考慮することといたしました。それが3ページの中ほどにあります、今、画面で表示をいたしましたものでございます。

この試験は反復投与で実施されておりますことから、LD₅₀は決定されておられません。そのため、一番右の欄には死亡が認められなかった最大量を記載しております。これが最も小さいのは一番上の体重1 kg当たり125mgであったことから、これを基に検討することといたしました。

2ページに戻っていただきまして、第2段落のこの「検討は」のところからでございますが、検討は、動物用医薬品として既に承認されている製剤がメチレンブルーとして125 mgになるときの製剤としての量を、毒薬及び劇薬の判定基準と比較することにより行いました。

既に承認されている動物用医薬品のうち最も高濃度の製品は、1 g 当たりメチレンブルーとして50mgを含有しておりますので、メチレンブルーとして125mgとなるときの製剤の量は2.5 g となります。したがって、既に承認されている動物用医薬品のうち最も高濃度の製剤をマウスの体重1 kg当たり2.5 g を反復経口投与しても、死亡が認められないと予想されます。そのため、5 %以下を含有する動物用医薬品については、毒薬及び劇薬への指定は不要と考えております。

以上をまとめますと、メチレンブルー原薬及びメチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品を毒薬に指定し、メチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品のうち5 %以下を含有するものは、毒劇薬に指定しないことが妥当であると考えております。

本件につきましては、事前に平林委員からコメントを頂戴しております。当日配布いたしましたNo. 11をお開きください。

頂きましたコメントを読み上げさせていただきます。「メチレンブルー（無水物）の急性毒性の情報として、以下の情報があるようです。御検討いただければ幸いです」とのことでした。

御提示いただきました試験成績は二つございます。魚類のLC₅₀とラットの経口投与のLD₅₀の値でございます。

事務局から回答させていただきますと、魚類を用いた試験成績については、環境中の生物への影響を評価する目的で実施されており、毒薬及び劇薬へ指定するための直接の根拠としては採用しておりません。ラットを用いた試験成績については承知しておりませんでしたので、毒性試験成績の一つとして資料に追加させていただきます。

なお、この試験成績を含めて検討した結果、事務局から提案いたしました結果を変更する必要はなく、メチレンブルー原薬は毒薬に、メチレンブルーとして5%以下を含有する製剤は毒薬及び劇薬に指定しないことが適当と考えております。

事務局からは以上でございます。よろしく御審議のほどお願い申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございました。

それでは、平林先生、今の事務局からの回答に関して特に御異議等はございませんでしょうか。

○平林委員 平林でございます。

ただいまの御説明でよく分かりましたので、それで結構でございます。ただ、この剤の適用が魚で薬浴ということでございまして、魚類のデータがかなり低い値が出ているということから、一応注意喚起というか、御検討いただければと思って、情報を差し上げたところでございます。説明はよく分かりまして、この結果で構わないと思っております。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、ほかの委員の先生方、今の事務局からの御説明に対して何か御質問、御意見等ございますでしょうか。

会場の小林先生も大丈夫ですか。

○小林委員 はい、大丈夫です。ありがとうございます。小林でございます。

○山田部会長 それでは、特段の御意見ないということですので、議決に入りたいと思います。

本件についても特段の御意見等ございませんので、御承認を頂いたものと認めます。

○事務局 ありがとうございました。

それでは、メチレンブルー原薬及びメチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品を毒薬に指定し、メチレンブルーを有効成分とする動物用医薬品のうち5%以下を含有するものを毒劇薬に指定しないこととして、薬事分科会に報告させていただきます。

ありがとうございました。

○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、審議事項（3）の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 事務局でございます。

資料No. 6 を御覧ください。

こちらの基準改正は、今年 1 月の水産用医薬品調査会で審議したMバックIPレンサの再審査が終了したことに伴い、動物用生物学的製剤基準に各条を追加するための改正になります。

製剤基準の中身です。用語の定義、ワクチンの製造法、試験方法等が書かれています。

1 ページ目、最初に、1 の定義といたしまして、ストレプトコッカス・パラウベリスⅠ型菌及びⅡ型菌並びにストレプトコッカス・イニエの培養菌液を不活化後、混合したワクチンと定義づけをしております。

2 の製法では、ワクチンの製造方法について規定されており、それぞれの菌について製造過程における各段階での製造方法等が規定されています。2.1では製造用株、2.2では製造用材料、2.3で原液について、2.4では最終バルク、2.5については小分製品のそれぞれの段階について書かれています。

3 ページ目は、3 の試験方法になります。製造の各段階における試験方法の内容が記載されており、3.1、培養菌液の試験、3.2、原液の試験、3.3、小分製品の試験について、各試験の項目を規定しています。

最後、6 ページ目ですが、4 の貯法及び有効期間ということで、有効期間は製造後 3 年 2 か月間とする、ただし、農林水産大臣が特に認めた場合にはその期間とするという規定がなされております。

説明は以上になります。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明につきまして、委員の先生方から御意見、御質問等ございましたらお願いいたします。

よろしいですか。

それでは、こちらに関しましても特段の御意見がないということですので、議決に入りたいと思います。

特段の御意見、御質問等はございませんでしたので、本件についても御承認を頂いたものと認めたと思います。

○事務局 ありがとうございます。原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

以上になります。

○山田部会長 続きまして、審議事項（４）動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関す

る省令の一部改正案について、セフトフル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 事務局替わりまして、説明させていただきます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 7-1をお開きください。

1 ページ目の審議経過票にありますとおり、本剤はエクセーデSでございまして、セフトフルを有効成分とする豚の細菌性肺炎に対する動物用医薬品として承認されております。

1 ページ目、審議経過票の一番下、備考のところにありますとおり、本剤の豚における使用禁止期間を70日から14日間に短縮する要望書が提出されたことから、その妥当性について御審議いただくものでございます。

11ページをお開きください。

要望の概要を御説明いたします。

エクセーデSは、製造販売承認の際、使用基準である使用禁止期間として70日が設定されました。これは、製造販売承認申請時に添付した残留試験において、残留濃度が残留基準値以下に減衰するのが最も遅かった注射部位筋肉の結果に基づいております。本剤が承認された後、注射部位筋肉における残留に関する考え方が見直され、使用禁止期間経過後の注射部位筋肉の残留濃度を用いた曝露評価を行った上で、人が注射部位に由来する畜産物を摂取した場合においても、安全であるということが確認できる場合は、残留濃度が残留基準値以下になるまでの期間を使用禁止期間として設定する必要はないとされました。本剤につきましても同様の考えに基づいて使用禁止期間を再検討した結果、使用禁止期間を短縮することが可能であると考えられたことから、要望書の提出に至ったものでございます。

12ページ、下段の表1-3をお開きください。

本剤の有効成分であるセフトフルの許容一日摂取量ADIと、豚に関する残留基準値をまとめたものです。これらの値は本剤の承認時に評価されたものでございまして、本剤の要望によって変更は予定しておりません。

続きまして、14ページの表1-5をお開きください。

本剤の承認申請時に添付されていた残留試験成績の結果をまとめたものです。海外と国内とで1か所ずつ試験を実施しており、海外で実施した試験の注射部位筋肉を基に算出した休薬期間が最も長かったことから、これを基に現行の使用禁止期間である70日が設定さ

れました。

また、投与14日後には、注射部位筋肉を除き、定量限界である $0.10\mu\text{g/mL}$ を下回っております。

15ページをお開きください。

注射部位筋肉における残留量を基に曝露評価を行っております。まず、休薬期間時点である14日における注射部位筋肉に含まれるセフトフルの推定量が、 1g 当たり $17.4\mu\text{g}$ と推定されたことから、この値を基にセフトフルの最大摂取量を算出し、ADIと比較したところ、ADIが最も高い小児においても、ADIの77.2%でした。なお、この推定は、人が毎日豚の注射部位筋肉を摂取し続けた最悪のケースを想定したものであり、この場合であっても安全であると考えられました。

以上の結果から、事務局といたしましては、使用禁止期間を短縮することは妥当と判断し、令和3年8月3日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会において御審議を頂きました。

1ページをお開きください。

冒頭で御覧いただきました審議経過票でございますけれども、7番の動物用医薬品残留問題調査会の審議結果を御覧ください。

残留問題調査会では、一日最大摂取量を用いて算出した短期推定摂取量と、米国の急性参照用量とを比較して曝露評価を行い、その内容を概要書に記載することの条件が付されました。申請者は、短期推定摂取量の算出に必要な一日最大摂取量を入手することができなかったことから、その代わりといたしまして、投与14日後の注射部位筋肉のうち、残留量が最も高い値を基に曝露評価を行っております。この内容により、調査会の委員の皆様から御了解を頂きました。

この要望を受けまして、使用基準の改正でございますが、現行の使用禁止期間である「食用に供するためにと殺する前70日間」とあるのを、「食用に供するためにと殺する前14日間」に変更するものでございまして、iPadの資料、No. 7-2に記載されております。

以上のような審議を経て、本部会に上程させていただきました。

なお、本件につきましては、事前に峯松委員よりコメントを頂戴しております。当日配布資料のNo. 12でございます。画面に今、共有いたしました。

頂いた御意見は2点ございます。

まず一つ目が、「豚肉の収去検査等を行って、残留基準値を超える結果であった場合、

食品衛生法上、どのように対応、判断されるのでしょうか」という御質問でございました。

事務局から回答でございますが、自治体における検査の結果、残留基準値を超える残留が検出され、投薬履歴等により検査材料が注射部位であると判断された場合には、他の部位の残留量が残留基準値以下であることが確認されれば、注射部位のみの部分廃棄をするなどの対応を各自治体の判断で行うこととなっております。

頂いたコメントの二つ目でございますが、「急性曝露評価の検討について、注射部位筋肉を摂取することはまれであるとのことで、食肉の平均摂取量とADIを比較する方法よりも、短期的な最大摂取量と急性参照用量（ARFD）とを比較する方が、理にかなっているように思います」と。「将来的にはそのような方法を採用することを検討されているのでしょうか」という御意見でございます。

2 ページにわたってしまって恐縮ですが、回答を申し上げます。御指摘のとおり、急性曝露評価には、短期的な最大摂取量と急性参照用量を比較することが適切であると考えております。日本では、JECFAにおいて残留動物用医薬品の急性参照用量に関するガイダンスが2017年5月に取りまとめられたことを受けまして、厚生労働省において畜産物等の摂取量調査を開始するなどの対応を始めたところでございます。引き続き厚生労働省や食品安全委員会と連携し、動物用医薬品分野における急性参照用量の導入に向けて取り組んでいくこととしております。今後、本部会にも御相談させていただきながら、検討を進めていきたいと考えております。

事務局からは以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○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対して、まず峯松委員、いかがですか。

○峯松委員 ありがとうございます。日本生協連の峯松です。

前例に倣って同じようにということでしたので、長く参加されている委員の先生方は既に確認されていることかなとも思ったんですけれども、私はこの曝露評価のパターンを見るのが初めてだったので、質問をさせていただきました。

残留基準値の件についても条件付で違反としないということ、分かりました。

それから、ARFDを用いた評価についても、今、各省と調整されているということで、了解をしました。

すみません、もし分かれば教えていただきたいんですけれども、こういう豚の抗菌薬は、と畜に回す直前、2週間前といったタイミングでの投与は余りないと思っていいんでしょう

うか。やっぱり飼育期間の最初の方とか真ん中までぐらいとかの方が病気に対する抵抗性が弱くて、ある程度大きくなってくると、こういう抗菌薬を投与する機会はどんどん減っていくと思っていいんでしょうか。

○事務局 事務局でございます。

本当に一般的なお話としましては、やはり子豚の時期ですね、出荷までかなりまだ時間がある子豚の時期に感染症が多く発生するというのが、本当に一般的な話としてはそうでございますが、場合によってはある程度成長してから使うことが、ないとは言えないと思いますけれども、どちらかといえば子豚の時期が多いという状況はあるかと思います。

○峯松委員 ありがとうございます。

注射部位の残留がMRL以下になるまで待つと休薬期間を過剰に長くしてしまうというのは、確かにそのとおりだと思いますので、今回の内容について、これで結構だと思います。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、ほかの委員の先生方、本件に関して何か御質問、御意見等ございますでしょうか。

山崎先生。

○山崎委員 今回、今の御質問に関係してなんですけれども、このARFDについての件で、残留量が最も高い値とか、それからARFD、日本人の平均の体重から逆算してということで、今回、申請者が対応されたのが付け加えられました。ここで直接、日本人の一日最大摂取量97.5パーセントイル値というのは、公表されていないということで、逆算という形に今回書かれているわけなんですけれども、これは将来的にはこの一日最大摂取量というのは公表されるというか、それが使えるようになって、ARFDと比較することができるようになるんでしょうか。事務局の方からもし分かればお願いしたいです。

○事務局 ありがとうございます。

ARFDに関しましては、農薬の分野で先行して採用をされておりまして進んでいるのですが、動物用医薬品の分野ですと、国際的にも国際基準を作るCodexあるいはJECFAでの評価でも、ようやく、先ほど御説明をさせていただきましたけれども、2017年にJECFAでARFDのガイダンスが決まったということでございます。それを受けまして、厚生労働省の方では、その97.5パーセントイル値をきちんと出せるような摂取量の調査を実施していると聞いております。そういった条件が整えば、それが使えるようになって、ARFDを基にした短

期曝露評価というものがきちんとできるという状態になるかと思います。現状としては、ARFDを基にした短期曝露評価というのが、そのデータがないということで、逆算ということでせざるを得ないという状況ですが、将来的にはデータが利用可能になると。そういうことも含めて、厚生労働省、それから食品安全委員会、それから農林水産省と連携をして、ARFDの採用に向けて検討してまいりたいと考えております。

以上でございます。

○山崎委員 どうもありがとうございました。よく分かりました。

○山田部会長 それでは、ほかに御意見等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。本件に関しましても特段の厳しい御意見等はありませんでしたので、御承認を頂け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。

それでは、原案のと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・改廃に当たりましては、厚生労働大臣に意見を聞くこととなっておりますことを申し添えます。

ありがとうございました。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

以上、予定していた議事が終了いたしました。委員の先生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したいと思いますけれども、次回の部会開催日について事務局から報告がございます。事務局、お願いいたします。

○事務局 次回開催日につきましては、委員の皆様から御連絡を頂いた結果をまとめましたところ、令和3年12月3日金曜日の午後の開催とさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○山田部会長 それでは、次回開催は令和3年12月3日金曜日の午後といたします。

そのほか、事務局から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、本日は対面とウェブを組み合わせたという形で開催という状況の中、熱心な御審議を頂きまして、ありがとうございました。これにて閉会いたします。

次回が対面になるかどうか、これも予想し難いところですが、できれば対面で

きる日が来るのを望みながら、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 3 時 5 0 分閉会