

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12月3日（金）

14：06～16：54

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の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の
要否について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

- ①スワインテクトＡＰ１５－ME

日生研株式会社

（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及び再審査期間の指定の要否

- ②ボベラ

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. 2】

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ③牛用プロナミド散２％

ＤＳファーマアニマルヘルス株式会社

（新効能動物用医薬品）

【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

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

④オティキュア

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. 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

(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. 5】

①動物用生物学的製剤基準に各条を追加するもの

②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案について

＜動物用医薬品残留問題調査会関係＞

【資料No. 6】

①クエン酸モサプリドを有効成分とする強制経口投与剤

②マルボフロキサシンを有効成分とする注射剤

③ナナフロシンを有効成分とする外皮塗布剤

④ゲンチアナバイオレットを含有するもの

【報告事項】

(1) 動物用体外診断用医薬品の製造販売承認事項変更承認の可否について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

① I D E X X インフルエンザ A エリーザキット

アイデックスラボラトリーズ株式会社

(測定項目又は原理が新しいもの)

【資料No. 7】

【文書報告】(文書配布のみ)

(1) 動物用医薬品の製造販売承認の可否について

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

①フォーシル

M e i j i S e i k a ファルマ株式会社

(新用量動物用医薬品)

【資料No. 8】

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【資料No. 9】

【その他】

(1) ダルマジンの動物用医薬品製造販売後臨床試験に関する報告について

【資料No. 10】

5 閉 会

午後 2 時 0 6 分開会

○山田部会長 定刻を若干過ぎてしまいましたけれども、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ですが、本日は河合委員、平林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17名であり、成立要件の過半数を超えていますので、本日、当部会が成立していることを御報告いたします。本日御出席の委員は、全員がウェブ会議、リモートから参加していただいております。

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 皆さん、こんにちは。委員の皆様方には、職場又は自宅などの場所を確保いただきながら、今回も部会に御参加いただきまして、ありがとうございます。

今回の部会は、通信状況の更なる改善、向上を見込みまして、新たな通信方式を採用してみました。委員の皆様方には、新たな通信方式への対応に御協力を頂きまして、ありがとうございます。

また、今後の開催方法でございますけれども、これまでのウェブ開催による部会、調査会の開催をこれまでしてまいりましたけれども、やはり利便性の関係でしょうか。委員の先生方の参加が増えている傾向にございまして、ウェブ開催の効果が見られております。

また、新型コロナウイルス感染症につきましても、新たな変異株の報道もあって、なかなか不透明な情勢であることは変わりありませんので、今後も引き続き、ウェブ開催を基本に進めてまいりたいと考えております。委員の皆様方にお目にかかれない寂しさはありますけれども、感じておりますけれども、諸情勢を御理解いただきますよう、よろしくお願いを申し上げます。

それでは、最近の当所の動きにつきまして、2点ほど御報告をさせていただきます。

1点目は承認審査の迅速化の取組についての御報告でございます。

私ども、農林水産省におきましては、診療現場が求めている安全で高品質な動物用医薬品、動物用医療機器を速やかに供給するというところで、行政側、私たちの審査期間の目標値を設定した上で審査の迅速化に取り組んで、その結果を公表しているところでございます。

本年9月に公表をしました2018年度の結果につきましては、既に、委員の皆様方にお知らせをしておりますけれども、少し御紹介をさせていただくと、画面で今表示をされておりますが、まず、この5の①のところ。これが審議会で御審議いただいたもの、そうでな

いもの、それらを含めたトータルの動物用医薬品の審査期間を示しております。2020年度のところを御覧いただきますと、

標準処理期間として12か月というのが、私ども、行政側期間としての目標値になっておりまして、行政側期間というところを見ていただくと、2020年度のところが10か月というふうになっています。したがって、標準処理期間12か月をクリアしているという状況になります。

それから、5の②が審議会にかかった品目についての審査期間。これも、標準処理期間は12か月という目標値のところ、行政側の期間が13.9か月と、少し超過をしてしまった。

もう少し下に行って、5の④のところが医療機器になります。こちらの方は、標準処理期間6か月の目標値のところ、行政側の私どもの審査期間実績として、7.4か月ということで、こちらも少しだけ出てしまったということで、トータルとして審査期間の目標値をクリアしている。個別に見てみると、少し飛び出してしまったところありますけれども、年度推移で見ると、かなり審査期間が短縮してきて、目標値まであと一歩というようなことになってございます。

こういったことで、審議会委員の皆様方の御指導の賜物で、かなり審議が早くなっているというような状況でございます。また、事務局もこの目標値達成に向けて、所員一丸となって、相当頑張っております。評価いただければ幸いです。私ども、事務局としましては、更なる審査の迅速化に向けて精進する所存でございますので、引き続き御指導を頂きますよう、よろしくお願い申し上げます。

それから、2点目は家畜防疫の取組についての御報告でございます。

報道等で御案内のとおり、鳥インフルエンザの発生につきましては、11月9日に秋田県で発生をしまして、その後、鹿児島、兵庫、それから熊本ということで、計5事例の発生が認められております。

この発生に関する私どもの対応でございますけれども、検査等の支援要員を動物衛生研究部門に派遣をしております。さらに、初発の秋田県での発生後、直ちに備蓄ワクチンの有効性の検証に取り掛かっております。

このほか、豚熱につきましても散発的に発生をしておりますので、私どもとしましては、我が国の家畜防疫の円滑な実施に向けて、ワクチンの有効性の検証ですとか、ワクチン・診断薬の安定供給ですとか、そういった私どもに与えられた任務をしっかりと果たしてまいりたいというふうに思っております。

それでは、本日は製造販売承認等の可否について4品目の御審議のほかに、生物学的製剤基準の改正、使用規制省令の改正についての御審議を頂きます。委員の皆様方には、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。

また、御審議いただいた後には、6月の部会のときに私から御紹介をいたしました「みどりの食料システム戦略」について、改めて、担当の畜水産安全管理課から御報告いたしますので、よろしくお願い申し上げます。

本日も盛りだくさんの案件でございますけれども、よろしく御審議のほど、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。

審査が迅速になっているそうですけれども、拙速にならないように。それから、職員の方たちの働き方改革じゃないけれども、過労死などのないように御配慮いただければと思います。

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 当日配布資料につきまして、委員の皆様にはあらかじめメールでお送りしております。ファイルを開いて、御覧ください。配布資料を用いて御説明する際には、ウェブ画面に表示いたします。

当日配布資料は、議事次第、出欠表、座席表、次回開催日程用カレンダー、審議のために配布される資料等の取扱いについて、それと資料No. 12～14が事前の御意見に対する回答、12番がスワインテクトAP15-ME、13番がボベラ、14番がIDEXXインフルエンザAエリーザキットの品目のものとなっております。資料No. 15として、みどりの食料システム戦略についてが配布されております。また、資料一覧にはございませんが、先ほど所長から説明がありました承認審査の取組、入れさせていただいております。

閲覧端末、タブレット内には、事前送付資料としてNo. 1～11がございます。iPad内の資料を用いて説明する際にもウェブ画面に表示いたしますが、iPadで御確認される場合には、説明者がページ番号を申し上げますので、iPadを御自身で操作してページを表示いただきますよう、お願いいたします。

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、御意見がある場合につきましては、前回まではチャットへの御記入をお願いしておりましたが、今回、音声でお願いいたします。マイクとカメラをオンにしてから、お名

前と御意見がある旨をお伝えいただき、座長からの御指名の後に御発言ください。御発言の後はマイクとカメラをオフにさせていただきますよう、お願いいたします。

なお、資料の取扱いは、審議のために配布される資料等の取扱いについて、御留意いただき、慎重な取扱いをお願いいたします。

御不明な点がございましたら、御遠慮なく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 どうもありがとうございました。

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

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

薬事分科会規程第11条においては、委員、臨時委員、専門委員は、在任中、薬事に関する企業の役員、職員又は当該企業から定期的に報酬を得る顧問等に就任した場合には、辞任しなければならないと規定しております。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、御協力のほどよろしくお願いいたします。

競合品目の設定根拠等に関する御説明は、開催時間短縮のため、事前送付資料とさせていただきます、あらかじめ御意見、お願いしておりましたが、特段、委員の皆様より御意見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説明について、御意見のある委員の先生方、いらっしゃいましたら、マイクをオンにして御発言ください。よろしいですか。

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解いただいたということで、これに基づいて、委員の先生方からのお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、笠井委員におかれましては、利益相反により、審議事項（１）の②ボベラ、③牛用プロナミド散２％及び④オティキュアの議決に御参加いただけません。そのほか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、笠井委員におかれましては、該当する議決の際に、私の方からお声掛けいたしますので、よろしくお願いいたします。

それでは、議事に入りたいと思います。まず最初、審議事項（１）の動物用医薬品の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用生物学的製剤調査会関係の①スワインテクトAP15-MEについて、動物用生物学的製剤調査会の前田委員から御説明、お願いいたします。

○前田委員 ありがとうございます。委員の前田です。

スワインテクトAP15-MEは、日生研株式会社から申請された製剤で、アクチノバシラス・プルロニューモニエCHIBA株を有効成分とする豚用の不活化ワクチンです。

本製剤は、10月21日に開催された動物用生物学的製剤調査会において、事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年としております。

詳細につきましては、事務局から説明があります。事務局、よろしくお願いいたします。

○事務局 事務局です。

iPad内の資料番号1、承認申請内容を御説明いたします。

iPad資料、62ページ、御覧ください。

成分及び分量です。本剤はアクチノバシラス・プルロニューモニエ、以降Appと略しますが、CHIBA株（血清型15）の不活化菌を主剤とし、マイクロエマルジョンをアジュバントとして含有する液状の不活化ワクチン、シードロット製剤になります。

Appの血清型15は、国内初のワクチン株であるため、新有効成分含有動物用医薬品として、審査しております。

64ページ、用法及び用量を御覧ください。

本剤は、3週齢以上の豚に3～5週間隔で1回1mLずつを2回、頸部筋肉内に注射します。

また、効能又は効果は豚のApp血清型15菌感染症による豚胸膜肺炎、以降App感染症と略しますが、これの発症防御となっております。

95ページ、起源又は開発の経緯を御覧ください。

App感染症はAppを起因菌とし、甚急性から慢性経過をたどる線維素性胸膜肺炎を特徴とする豚の呼吸器病です。Appの血清型は1～16に分類されており、そのうち血清型15は日本では2003年に初めて分離されました。日本では、App血清型1と2と5の不活化菌体と菌体外毒素のトキソイドを混合したもの又はトキソイドのみを抗原とするワクチンが市販されておりますが、マウスにおいては血清型15の国内分離株に対して交差防御しないことが報告されております。そこで、本製剤は血清型15に対して効力の高いワクチンを作製することを目的として、開発されました。

114ページ、物理的・化学的性状、表概2-1-1-1を御覧ください。

製造用株の性状を表にお示ししておりますが、Appに一致しており、ゲル内拡散沈降反応による血清型15と確認されております。

115ページ、表概2-1-2-1、御覧ください。

製造用株の豚への病原性ですが、培養菌液を用いて、9週齢の豚の気管内に攻撃を行った結果、豚に対してApp感染症を引き起こすことが確認されております。

121ページ、力価試験、表概2-5-1-1、マウスへの腹腔内投与により検討し、最終的にワクチンを○○○で○○○○○を○週間隔で○回免疫後、攻撃した際のマウスの耐過生存率で判定基準を設定し、対照群が○○%以上の死亡率に対し、試験群が○○%以上の耐過生存率としております。

130ページ、製造方法をフローチャートにて示しております。本剤はシードロット製剤です。マスターシード菌由来のワーキングシード菌を培養した菌液にホルマリンを添加して不活化し、遠心及び希釈等を行い原液とし、濃度調整後、マイクロエマルジョンを添加、分注し、小分け製品となります。

133ページ、試作ワクチンの安定性試験を表概5-1-1～3に示しております。

本剤は、少なくとも製造後○○○○○は安定であることが確認されております。

137ページ、安全性試験です。

試験群は対照群、常用量群、10倍量群及びアジュバント消長を観察する観察群の4群、各3頭を設定し、3週齢の豚に3週間隔で2回投与しました。

141ページ、結果です。

試験の結果、被験物質の投与に起因すると思われる所見として、活力低下、振戦、嘔吐及び呼吸の異常、また、投与部位の腫脹、硬結、熱感及び軟弱、体温の上昇が認められ、

血液学的検査では一過性の好中球増加による白血球数の増加が認められましたが、いずれも試験期間内に軽減し、常用量群は回復しております。また、アジュバントに起因した肉芽腫性病巣は、常用量群では投与後〇〇日までに大部分が消失し、肉眼的には投与後〇〇日未満で消失していました。これらの結果から総合的に判断して、安全性に問題はないと評価しております。

薬理試験、最小有効抗原量ですが、158ページ、表概10-1-2を御覧ください。

〇〇〇〇〇群、抗原量として〇〇〇〇〇個で有効性が認められております。

159ページ、表概10-2-2ですが、5倍希釈群、抗原量〇〇〇〇〇個で有効性が認められております。したがって、本剤の最小有効量は1頭当たり不活化菌総菌数で〇〇〇〇〇個となっております。

投与間隔ですが、160ページ、表概10-3-2、御覧ください。

3週間隔群及び5週間隔群ともに対照群と比較し、生残状況と肺病変スコアの両方で判定は有効でしたので、投与間隔は3～5週と設定しております。

免疫持続について、162ページ、表概10-4-2を御覧ください。

第1回投与後約〇〇週に攻撃した結果、投与群では有効であったため、本剤の有効性は、少なくとも第1回投与後〇〇週間持続することが確認されました。

免疫成立時期については、項目10-5-1を御覧ください。

2回投与間隔が〇週間と〇週間のいずれにおいても、2回目投与後〇週及び〇週の攻撃で有効性が確認されたため、免疫成立は2回投与後〇週であることが確認されました。

臨床試験です。165ページ、表概14-1-1及び表概14-1-2を御覧ください。

〇施設において〇〇〇行っており、〇週齢の豚に〇週間隔又は〇週齢の豚に〇週間隔で2回投与されました。

170ページ、有効性と安全性の評価方法を示しております。

有効性の評価については、188ページを御覧ください。

試験期間中に、両実施施設でApp血清型15による疾病の発生が認められなかったことから、有効性の評価は〇〇〇〇で行いました。投与群と対照群において、〇〇〇〇〇の〇〇〇では肺病変スコアに有意差は認められませんでした。試験期間中、〇〇〇〇〇による〇〇〇、〇〇〇〇〇〇〇及び〇〇〇〇による死亡豚が認められたことが原因と考え、判定不能とされました。

〇〇〇〇〇の〇〇〇及び〇〇〇〇〇では、〇〇〇〇〇〇において、投与群は対照群に比

べ、有意に低い値となりました。

また、ELISA抗体の結果は、〇〇〇〇〇〇全てにおいて、〇〇週齢時及び〇〇週齢時で、投与群は対照群と比べ、有意に高い値を示しております。

したがって、評価基準を満たしたことにより、App血清型15による豚胸膜肺炎の発症防御に対して有効であると判断されました。

安全性の評価について、189ページを御覧ください。

〇〇〇〇〇において、一部の豚において、投与後、呼吸のやや速迫、振戦、自発運動低下及び食欲不振の症状が認められましたが、全て一過性であり、非臨床試験で認められた程度と同等以下の反応だったことにより、安全性に問題はないと判断されております。

以上より、野外臨床試験において、被験薬の安全性及び有効性が確認されております。

承認申請品目についての説明は以上となります。

次に、これまでの審査及び審議内容について御説明いたします。

本製剤については、食品安全委員会への諮問は、主剤が不活化されていることと添加剤の成分が全て評価済みのため、明らか不要に該当し、不要としております。

また、事務局審査において、毒性限度確認試験、以下、毒限試験と略しますが、この判定日の設定と安定性試験の判定の点で、申請者に対し意見書を提出しております。最終的に、臨床試験から対象動物の豚に対する安全性を確認することで合意をしておりますが、その概要について御説明いたします。

意見書、6ページを御覧ください。意見書については、事務局から出させていただいたものです。

毒限試験の判定日が投与後〇日と設定されておりましたが、この日、〇〇〇〇の〇〇〇mL接種マウス〇〇頭中〇頭において、不自然に体重の減少が見られていたことと、〇日より前に体重が投与前に回復していたこと、及び安定性試験で用いられた別ロット投与のマウスが、製造後〇〇〇で投与後〇日で体重が回復していたので、判定日を投与後〇日とすべきであると指摘をしました。

しかし、申請者は、ロット〇と〇の製造後〇〇か月と〇〇か月で、投与後〇日では体重が回復しなかったため、判定日を〇日とするとしました。

本来であれば、再試験を行い、判定日を再設定すべきでしたが、ロット〇とロット〇が臨床試験に使用されていたことから、その結果を対象動物に対する安全性の観点から精査するよう求めました。

申請者からの回答書です。8ページの表1及び考察の部分を御覧ください。

豚において、ロット○は製造後○～○か月と○○～○○か月時点、ロット○では製造後○○～○○か月時点での安全性を確認でき、○○か月の結果はありませんでしたが、試作ワクチンの製造後○○か月時点の安定性試験の毒限試験が適合していたことから、その○か月前である製造○○か月の製剤にも特段の問題はないと類推されました。

この回答により、毒限試験の投与後○日と○日の体重復帰までの○日の違いは試験の性質による誤差の範囲とみなすことが、申請者と事務局間にて合意しました。

本合意に基づき、毒限試験の判定日を○日とすることは、当該製造の安全性について、対象動物である豚の臨床試験を含めた、総合的観点から許容範囲と評価されました。

動物用生物学的製剤調査会の審議においては、試験の規格の変更に關わるような事象が生じた場合、事務局と早い段階で協議することとされましたが、説明内容については妥当と判断され、今回の部会上程に至っております。

最後に、当日配布資料No.12を御覧ください。

本部会委員の米倉委員から、事前の御意見として事務局と同様の指摘を頂いておりまして、ロット○及び○の製造後○○及び○○か月時点の製造の安全性、安定性を証明すべきとのことでした。この点につきましては、先に御説明しましたとおりの見解でございます。

本製剤についての、事務局からの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 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの説明についてですが、まず、米倉委員、事務局からの回答、いかがですか。これでよろしいでしょうか。

○米倉委員 米倉でございます。

よく分かりました。ありがとうございます。承知しました。

○山田部会長 米倉委員の方は問題ないということですので、ウェブ参加の委員の先生方、ただいまの事務局からの御説明について、御意見、御質問等ございますでしょうか。

○峯松委員 峯松ですけれども、発言してもよろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、峯松先生、お願いいたします。

○峯松委員 日本生協連の峯松です。

総合的な安全性とか安定性の評価については、調査会での審議結果ということで異存はないんですけれども、今話題になった毒性限度試験のところなんです、申請者のコメン

トを見ると、飲水ができていなかったのではないかと推察が書いてあったと思うんですが、そうすると、ほかのいろんな試験はちゃんと行われているのかということがちょっと心配にもなるんですけれども、この毒性限度試験はGLPの基準は適用されないのかということをお教えいただきたいです。あと、今回、飼養管理上の不十分な点があったかもしれないということについては、精度管理の観点から、この試験実施者に対して何か指摘とかをされないのでしょうか。今のお話を伺うと、本来はやり直すべきというようなお話があったので指導はされているのかもしれませんが、GLPとか精度管理の面から、何か特別に注意をするようなことではないのでしょうか。それとも、このようなことはよく起こるものなのかということをお教えいただければと思います。

○山田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 検査第一部長の嶋崎です。

まず、毒性限度試験がGLPかどうかという話なんですけれども、これはGLPの対象外になります。動物用医薬品につきましては、GLPの対象になっているものはワクチンの場合は対象動物を用いた安全性試験がGLPの対象になっていますので、このマウスを用いた毒性限度確認試験についてはGLP対象外になります。

こうした、飲水が十分じゃなかったというのは、非常に初歩的なミスのような気がします。このときに、メーカーに対して駄目じゃないかという注意というのは、あえてはしていないんですけれども、当然、それは試験の精度に関わるものですので、注意するまでもないような感じがいたします。ただ、いろいろやり取りがある中で、そういう試験をやっている途中で不都合が生じた場合には速やかに相談をするようにというふうなことをメーカーの方には伝えてありますので、今後はそういったことがないように試験設計がされて、試験が実施されるものというふうに考えてございます。

○山田部会長 峯松委員、いかがですか。

○峯松委員 よく分かりました。ありがとうございます。

○山田部会長 その毒性限度試験というのは、GLP省令で規制されていないというのは逆にどういうことなんですか。そういうものがこういう承認申請のときの試験として入っているというのは。

○事務局 私が申し上げました、このGLP試験というのは、GLPの基準に基づいて実施をしている試験かどうかということでございまして、そのGLPの基準というのは非常に高い基準が省令で設定されているんですけれども、その基準に従って試験を実施しなければなら

ないというふうに、その毒性限度試験については決められていないということです。ただ、じゃ、いい加減にやっていいのかということではなくて、当然、一般的な信頼性確保というものは十分確保するようにという形で省令の方で決まっております。

○山田部会長 なかなか、ちょっとよく分かりにくいんですけどもね。だから、何ていうのかな。

○事務局 分かりやすく言いますと、動物用医薬品の場合は、本来ならば全てGLPでやった方がいいんですけども、全ての試験を全部GLPの対象にいたしますと、コストが掛かるですとか期間が超過してしまうとか、いわゆる動物用医薬品を開発するという意味でかなり無理があるというようなことがございまして、平成9年だか10年だか、それぐらいだったと思うんですけども、このGLPの基準ができたときに、じゃ、どれにGLPの基準でやってもらうようにするかといったときに、最低限ということで、ワクチンについては対象動物を用いた安全性試験のみという形にさせていただいているところでございます。

○山田部会長 そうすると、今日の話でも、対象動物を用いた安全性試験でオーケーだから、この毒性限度試験の成績については不問に付すみたいな議論だったですよ。不問に付すというのは言い方が悪いかもしれないけれども。

○事務局 ロット〇とロット〇について、臨床試験の方でという形になりますんで。対象動物を用いた安全性ではなくて、臨床試験で問題がなかったという説明になっています。

○山田部会長 なるほど。対象動物を用いた安全性試験は行っていないんですって。

○事務局 いえ、行っています。

○山田部会長 すみません、声がだんだん聞こえなくなってきたんですけども。

○事務局 すみません、ちょっと身内で話をしているんで、申し訳ないです。

○事務局 動物医薬品検査所の免疫・病理学的検査領域長の能田です。毒性限度確認試験のところの審査を担当しております。

今、部会長から御質問ありましたように、ロット〇につきましては、製造後〇か月、〇か月については、おっしゃったようなGLP試験、そこで安全性を確認していると。〇〇〇か月のところは臨床試験で安全性を確認しているというふうになっています。

○山田部会長 そうすると、そもそもこの毒性限度試験たるものは存在理由があるんですかね。

○事務局 毒性限度確認試験の設定というのは、申請資料の中では物理的・化学的・生物学的試験という基礎的な試験の枠組みで設定しています。その設定した結果に基づいて、

安定性試験をやっておりますけれども、これはその安定性試験もGLP試験には入ってはいません。

毒性限度確認試験の意義なんですけれども、これは、例えば、本製剤はアクチノバシラス・プルロニューモニエですのでグラム陰性菌製剤です。そうすると、LPSがロットによって、含有量が違う可能性もあります。ぶれがあると、毒性にぶれがある。そもそも、製剤中に毒性を含む物質が含まれています。製造ごとにその毒性が変わる可能性がある。極端に毒性が違うものが製造された場合は、それを市販する前に、まず毒性限度確認試験、マウスの試験で検出するというような役割を果たしております。

○山田部会長 分かりました。

それはそれで置いておいて、ほかの委員の先生方、何か御質問、御意見等ございますでしょうか。

私のところからだ、画像を全部追っ掛けるの、スクロールしなきゃいけないので、声だけ質問があるかどうか言っていた方がありがたいので、お願いいたします。

○石塚委員 石塚ですけれども、よろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いします。

○石塚委員 ちょっと確認なんですけれども、今回の製品、毒性に関してではないんですが、チメロサルを使っていますので、その廃棄方法のところで、産業廃棄物処理業の業者さんで水銀を扱っている業者さんに委託することになると思うんですけれども、水銀使用製品であることを伝えた上で委託することって、何か一言入れた方がいいのかなと思ったんですが、いかがでしょうか。製品の説明書の中に水銀という単語がちょっと使われていなかったようなので、少し気になりました。よろしくお願いします。

○山田部会長 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

○事務局 すみません。添付文書には水銀は書いてあるのかな。

○石塚委員 石塚ですけれども、チメロサルを使っているということは書かれてあります。

○事務局 事務局ですけれども、今、確認中ですので、少々お待ちください。

○山田部会長 はい。

○事務局 すみません、事務局です。

石塚委員 使用上の注意のアジュバントの欄に記載があるということでしょうか。すみ

ません、ちょっと場所が確認できておりませんが。

○石塚委員 石塚です。

チメロサルを使っているというのは、どこか、たしか添加物として使っているとかいうのは書かれてあったと思うんですけれども、それはそれでいいと思うんですが。廃棄の際に、要は水銀を使っていることを伝えないといけなかったと思うんですね、法律変わって。なので、産業廃棄物の業者に委託するということで、水銀使用製品であることを伝えた上で委託することというような一言を入れた方がよいのではないのでしょうかという提案でした。もし、事務局として、必要ないということであれば、不要だとは思いますが、いかげんでしょうか。

○事務局 PDFの77ページの取扱い及び廃棄のための注意、この中にチメロサルが含まれているので、廃棄の際は……。すみません、取扱い及び廃棄のための注意の（９）番は注射針ですね。容器と使い残りのワクチン及びその容器の廃棄は産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること、ここにチメロサル、水銀を用いているためという、理由というか、そういう文言を付け足した方がよいという御意見でよろしかったでしょうか。

○石塚委員 はい、そのとおりです。

○事務局 承知いたしました。そうしましたら、記述の仕方に関しましては、事務局で横並び取りまして考えさせていただきますが、その部分に御指摘のあった文言を入れさせていただきます。

○石塚委員 ありがとうございます。よろしくお願いします。

○事務局 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。

そのほか、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、議決に入りたいと思います。本剤については、特に大きな問題があるという御意見はなかったと思います。

したがって、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。

そうしましたら、本製剤につきましては、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

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、動物用生物学的製剤調査会関係の②ボベラの製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用生物学的製剤調査会の前田委員から御説明願います。

○前田委員 前田です。

ボベラ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申請された製剤で、 N^{pro} 及び E^{ms} 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型ddBVD Tub1株及び N^{pro} 及び E^{ms} 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 2 型ddBVD Tub2株を有効成分とする、牛用生ワクチンです。

本製剤は、10月21日に開催された動物用生物学的製剤調査会において、事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年としています。

詳細につきましては、事務局から説明があります。事務局、よろしくお願いいたします。

○事務局 ありがとうございました。

それでは、iPad内の資料番号2、ボベラの承認申請内容を御説明いたします。

80ページ、成分及び分量を御覧ください。

本剤は、牛ウイルス性下痢ウイルス、以下BVDVと略しますが、この1型であるKE-9株及び2型であるNY-93株から、遺伝子組換え技術により N^{pro} 遺伝子及び E^{ms} 遺伝子の一部を欠損させ、弱毒化したddBVD Tub1株及びTub2株を主剤として含有されている生ワクチンのシードロット製剤です。

85ページ、用法及び用量を御覧ください。

乾燥ワクチンを添付の溶解用液を加えて溶解し、その2mLを3か月齢以上の牛の筋肉内に注射し、1年後に再注射を推奨しております。

また、効能又は効果はBVDV感染による臨床症状の軽減、白血球減少の抑制並びに胎子への垂直感染の防止となっております。

131ページ、起源又は開発の経緯を御覧ください。

本製剤はベーリンガー社ドイツ本社により開発され、2014年に欧州医薬品庁に承認を受け、2019年には5年間の再審査期間を経て、無期限の承認を得ております。

132ページ、図の1-1を御覧ください。

ワクチン株は、いずれも親株は病原性株ですが、非構造たんぱく質 N^{pro} のC末端部分の

164アミノ酸と構造たんぱく質E^{rns}の349番目のヒスチジン1アミノ酸を欠損しており、これにより、ワクチン株は抗原性を維持したまま、高度に弱毒化していると考えられます。

134ページ、（6）申請品目の必要性和有用性です。

これまで、BVDVの垂直感染を防止するワクチンは国内で開発されておりましたが、本剤は垂直感染を防止することで、BVDを清浄化する上で重要な持続感染牛、いわゆるPI牛の出生を阻止することが可能とされております。また、従来のBVD生ワクチンは、ワクチン株が胎子に垂直感染するため、安全性の観点から、妊娠牛への注射が禁忌とされています。本剤は、生ワクチンでありながら、妊娠牛を含む3か月齢以上の全ての牛に注射することが可能です。さらに、免疫持続期間は、少なくとも12か月ございますので、牛群に年1回の一斉注射をすることで、BVDのワクチンプログラムを完遂する仕様となっております。

137ページ、表1-3を御覧ください。

2014年に欧州における承認後、世界各国で承認を取得しております。

149ページ、物理的・化学的性状ですが、BVDVはフラビウイルス科ペスチウイルス属であり、非構造たんぱく質N^{pro}部分は、宿主のI型インターフェロンの産生を阻害することにより、宿主の免疫を抑制します。また、構造たんぱく質E^{rns}部分はRNase活性を有し、ウイルス粒子の形成と感染性に関与するとともに、宿主のI型インターフェロンの誘導を抑制します。この2か所の欠損及び一部アミノ酸欠損により、I型インターフェロンを誘導しつつ、ウイルス活性を維持し、臨床症状を軽減できるという利点がございます。

155ページ、（3）製造用株の遺伝学的性状です。

各製造用株と野外分離株をそれぞれ混合し、MDBK細胞で共感染を試みましたが、培養後に検出されたウイルスで遺伝子組換えは生じなかったことが確認されております。これは、フラビウイルス科ペスチウイルス属のウイルスに特徴的な性質でして、BVDV感染細胞には、後から別のBVDVは感染できない機序が起因していると考えられます。

（4）製造用株の抗原性・免疫原性・病原性についてです。

抗原性と免疫原性については確認されており、病原性については、排せつ、同居感染性、病原性復帰が全て否定されており、病原性は示さないことが確認されております。

（5）製造用株のマーカーですが、遺伝子欠損部分については、*in vitro*で5代継代した株及び動物接種により5代継代した株の遺伝子配列を比較したところ、欠損部位は保持されていたため、マーカーの安定性は確認されております。

158ページ、（８）製造用株の環境に対する安全性です。

カルタヘナ法に基づき、第一種使用規定の承認を取得しており、製造用株は環境に対して安全とされております。

160ページ、規格及び検査方法のうち、力価試験、表2-1、下から３段目を御覧ください。

力価試験の規格値は注射後28日目の中和抗体価を８倍以上と設定していますが、これは後ほど御説明いたしますが、臨床試験の結果を踏まえ、期待する効能・効果を得られると考えられた値を設定しております。

177ページ、製造方法をフローチャートに示しております。

本剤はシードロット製剤で、最終製品は凍結乾燥生ワクチンと溶解用液がセットとなっております。

179ページ、安定性試験を御覧ください。

本剤の乾燥ワクチンは５用量と25用量で申請されており、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ における小分け製品の長期保存試験を６か月まで実施しております。規格に適合し、安定性を確認しております。本試験は、今後、27か月目まで継続する予定です。

183ページ、安全性試験、２種類の試験を実施しております。

次のページ、184ページの表の9-1を御覧ください。

１つ目の試験が表中左側、本剤を１ドーズ当たり 10^7TCID_{50} となるように調整し、３か月齢の子牛11頭に２週間隔で２回注射しております。

その結果、11頭中３頭で１回目注射後６～10日の４日間、限定的なウイルス血症が見られ、別の１頭では１回目注射後18日で一過性の血小板減少が認められておりますが、それら以外は特に反応は認められませんでした。このことから、出荷時最大量である 10^6TCID_{50} /ドーズで３か月齢の子牛において安全であることが示されております。

２つ目の試験が表中右側、 10^7TCID_{50} /ドーズ以上になるように調整したワクチンを22頭の妊娠牛に注射しております。接種時期は胎子の持続感染が好発するとされる妊娠60～90日目の期間に行い、注射後62日目には妊娠牛を安楽死させ、胎子組織からワクチン株の分離を試みております。

その結果、ワクチン株による流産や持続感染は認められず、本剤が妊娠牛においても安全であることが示されております。

215ページ、薬効薬理試験の表を御覧ください。

BVDV 1 型と 2 型は互いに交差性が低いため、薬効薬理試験では、それぞれの遺伝子型の

病原性ウイルスを用いて攻撃試験を実施しております。

表中左側、最小有効抗原量及び免疫獲得時期確認試験は、 10^3 若しくは 10^4 TCID₅₀/ドーズに調整したワクチンを3か月齢の子牛に注射し、注射後3週時点で攻撃することで、本剤の有効性を評価しました。

その結果、 10^4 でのみ、攻撃後の白血球減少が抑制されましたので、本剤の最小有効抗原量は 10^4 TCID₅₀/ドーズであり、注射後3週で免疫が成立することが示されました。

表中右側、免疫持続期間確認試験では、 10^3 若しくは 10^4 に調整したワクチンをそれぞれ25頭の未経産雌牛に注射し、注射後12か月が経過した後に各10頭以上の牛で攻撃試験を行いました。この攻撃のタイミングは供試動物が妊娠60～90日と設定されており、供試動物の免疫獲得とともに、攻撃後の胎子の垂直感染も防止できたことが確認されております。

また、攻撃を行わなかった牛に初回と同じ力価のワクチンを再注射した結果、いずれの注射力価でも胎子の垂直感染が防止され、さらに再注射によって、初回注射時と同等の血清学的反応が得られました。

以上の結果から、本剤の最小有効抗原量は 10^4 TCID₅₀/ドーズであり、注射後3週で免疫が成立し、その後注射後12か月まで持続することが確認されました。

264ページ、臨床試験、表14-1を御覧ください。

本試験には乳牛及び肉牛を供試し、3か月齢の子牛と妊娠牛を主たる対象として実施しております。安全性に関しては、注射した動物のみならず、用いた妊娠牛から出生した新生子における評価も実施いたしました。

その結果、3か月齢の子牛及び全ての妊娠期間における妊娠牛において、判定基準が満たされ、安全性が確認されております。

一方、有効性に関しましては、野外環境下では適切な評価が困難であるため、観察期間が終了した一部の動物、具体的には人工授精前の雌牛として供試し、ワクチン注射後に、妊娠させた妊娠牛を病原性ウイルスによる攻撃試験に供試しております。病原性ウイルスは、国内の持続感染牛から分離されたウイルスを用いております。

その結果、本剤の3つの効能及び効果、つまり臨床症状の軽減、白血球減少の抑制及び胎子への垂直感染の防止、それぞれについて判定基準が満たされ、有効性が確認されております。

また、本試験の結果から、中和抗体価をサロゲートマーカーとした場合、本剤注射後28日に中和抗体価8倍以上を示す個体では有効性を期待できることが示されました。

以上の結果より、本製剤は妊娠牛を含む3か月齢以上の牛において安全であり、BVDV感染による臨床症状の軽減、白血球減少の抑制が示され、特に妊娠牛においては胎子への垂直感染を防止することが示されております。

申請品目についての説明は以上です。

次に、これまでの審査及び審議内容について御説明いたします。

本製剤について、食品安全委員会への諮問は、食用動物に用いる生ワクチンであることから、諮問を予定しております。

また、調査会において、部会上程への条件が2点付されております。

1 ページ目、1 点目です。

初回ワクチン接種の際に、交配直前や妊娠期間中に接種した場合の有効性については検証されていないことと、本申請資料において、接種から抗体上昇までに3週間を要することが示されており、交配直前と妊娠期間中に初回接種した場合には、接種後の抗体価の上昇が、妊娠牛の感染により、PI牛や異常産牛を生じる時期に間に合わない場合があることが指摘されました。

したがって、本剤においても、欧州で承認されたボベラの記載と同様の記述をすることとされ、使用上の注意に、本剤を初回注射する雌牛においては、胎子の垂直感染を防止するために、人工授精若しくは交配の少なくとも3週間前には注射をする必要がある。特に、一斉注射の際は注意することと追記することといたしました。

2 点目は、効能・効果の一つである垂直感染の防止について、欧州の承認製剤の効能・効果では垂直感染の防止によるPI牛の娩出防止と記述されているのに対し、本製剤は国内臨床試験の結果から、垂直感染の防止の効能・効果が実証されておりました。しかしながら、本病の特性と胎子のウイルス検出に供試した動物の頭数が少ないことから、再審査期間中の使用成績調査において、垂直感染防止の効能について検証する項目を設定することとされました。

申請者からは、次の検査を実施予定とのことでした。初回交配3週間以上前に本剤を注射した牛から出生した新生子、奇形子等も含みます、及び流産胎子の組織を用いてPCR検査を実施します。対象農場は、可能な限りBVD発生リスクのある農場、例えば、過去にBVD感染症の発生が報告されている農場若しくは繁殖用の雌牛を外部導入している農場等、これらのリスク農場、2農場以上において60頭以上の未經産牛を登録し、同一の母牛が本剤注射を継続する限り、新生子あるいは流産胎子の検査を使用成績調査の期間、継続するという

ことです。

ここで言う垂直感染とは、飽くまでも野外株による垂直感染を指してはおりますが、本PCR検査では、まずはペスチウイルスのゲノムの5末端、非翻訳領域をターゲットにしたPCRを実施しまして、陽性検体について、さらにワクチン株の遺伝子欠損部をターゲットとしたPCRを実施して判別します。おのずと、ワクチン株の垂直感染の有無も調査できることとなります。この検証事項については、動物用生物学的製剤調査会委員の皆様からは、特段の意見はございませんでした。

最後に、当日配布資料No. 13を御覧ください。

本部会、米倉委員から事前の御意見を頂いておりまして、部会上程条件1点目の追記をしました、使用上の注意の内容について、使用者が適切に接種時期を設定するよう、申請者から適切な周知を願うとの要望がございました。

これに対し、申請者からは、製品説明会において、ワクチン注射後に一過性のウイルス血症が生じること、並びにそれに関連するリスクについて、既報の論文や既存のデータを用いて丁寧に説明してまいるとの回答がございました。

本製剤について、事務局からの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 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関して議論していきたいと思うんですけれども、最初に米倉委員、事務局からの回答でよろしいでしょうか。

○米倉委員 はい、意見ですんで、ワクチンに期待しておりますんで、丁寧な説明を現場にお願いしたいなと思ひまして、意見させていただきました。

○山田部会長 これでよろしいと。

○米倉委員 はい、了解でございます。

○山田部会長 それでは、ほかの委員の先生方、ただいまの事務局の御説明に対して、御意見、御質問等ございましたら、よろしくお願いいたします。

○筒井委員 筒井ですけれども、1点、よろしいですか。

○山田部会長 はい、筒井先生、よろしくお願いします。

○筒井委員 この生ワクチンが垂直感染を防止するということとPI牛を防止するということで、大変いいなというふうには思うんですけれども、1つ、分かれば教えてほしいんですけれども、今回のワクチン、いわゆる生ワクチン株が垂直感染しない、させないという

ことについての、何かメカニズムみたいなものは分かっているのでしょうか。なぜ、この株がそういう性質を持っているかということについて。もし、分かればいいので教えてください。

○山田部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 審査担当者、いかがでしょうか。

○事務局 審査を担当しています、検査第一部のウイルス学的検査領域の山本と申します。よろしくお願いいたします。

筒井委員おっしゃるとおり、我々も、興味があったところで。審査資料の中でその辺のメカニズムについては、資料1の開発の経緯のところの2ページ目になります。出ますかね。そこでいいです。今、画面に出ていますところの、「加えて」の上のパラグラフのところの3行目ぐらいのなお書きのところになるかと思うんですけども、垂直感染を喪失させる正確な機序は明らかになっていないということで、我々も関心がありましたが、残念ながらその辺は明確な記載はありません。

以上です。

○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、ありがとうございます。

○山田部会長 それでは、ほかの委員の先生、何かほかにございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、議決に入りたいと思います。最初に申しましたように、笠井委員におかれましては本議決には参加いただけませんので、よろしく御配慮願いたいと思います。

それでは、本剤について、特段の否定的な御意見がなかったので、承認したいと思うんですが、何か更なる御意見等ございますでしょうか。

それでは、本剤についても御承認いただ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。

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。

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。ありがとうございました。

○山田部会長 続けてやっちゃっていいですか。少し休憩、必要ですかね。

○事務局 事務局です。

ちょっと先が長いので、5分間休憩を頂きたいと思います。

○山田部会長 じゃ、5分ほど休憩ということで、15時20分再開したいと思います。

○事務局 よろしく願いいたします。

○山田部会長 よろしく願いします。

午後3時15分休憩

午後3時20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。皆さん、おそろいでしょうか。続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の③牛用プロナミド散2%の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の鳥居委員から御説明願います。

○鳥居委員 鳥居です。

牛用プロナミド散2%はDSファーマアニマルヘルス株式会社から申請された、モサプリドクエン酸塩水和物を有効成分とする製品で、牛の第一胃の運動機能低下に伴う食欲不振の改善を効能とする経口投与剤です。

本剤は10月25日に開催された動物用医薬品残留問題調査会及び10月27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、新効能動物用医薬品ということで2年。原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断しました。

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 ありがとうございます。事務局替わりまして、御説明申し上げます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 3、牛用プロナミド散2%の資料をお開きください。別の資料をお開きの委員におかれましては、左上の戻るのボタンを押しますと、資料の一覧、表示されますので、その中からNo. 3を選択いただければと思います。

まず、1ページの審議経過票にありますとおり、本剤牛用プロナミド散2%はDSファーマアニマルヘルス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。

本剤の有効成分はモサプリドクエン酸塩で、製剤1g当たり20mgを含有しています。モサプリドクエン酸塩は既に犬や馬の医薬品として承認されていますが、牛用としては新しい医薬品であることから、審議会審議区分の5、新効能動物用医薬品として御審議いた

くものです。

同じ資料の6の効能又は効果を御覧ください。

本剤の効能は、牛の第一胃の運動機能低下に伴う食欲不振の改善でございます。

1つ戻りまして、5番、用法及び用量を御覧ください。

本剤は牛の体重1kg当たりモサプリドクエン酸塩として1日2回、0.5～1mgを1～3日間強制的に経口投与します。

また、休薬期間については、肉については1日で、乳については0時間でございます。

続いて、本申請の概要を御説明いたします。

45ページをお開きください。

1.1.4にありますとおり、モサプリドクエン酸塩は5-HT₄受容体の選択的な作動薬で、人用の医薬品としても承認されている有効成分です。動物では、冒頭申し上げましたとおり、馬及び犬への効能が承認されております。また、同じく消化管運動促進作用を有するメトクロプラミドとは異なり、ドパミンD₂受容体の拮抗作用がないことから、錐体外路系の症状を発現する懸念のないことが特徴です。

続きまして、本剤の安全性について説明いたします。

196ページをお開きください。

表9-1でございます。対象動物である牛を用いた安全性試験の結果の概要を記載しております。本剤の安全性試験は、臨床最高用量である体重1kg当たり1mgを1日2回投与する常用量群、その3倍量を投与する高用量群に加えて、対照群を設定し、申請する最長の投与期間である3日間強制経口投与することにより、評価を行っております。

結果が下でございますけれども、被験物質投与と関係のある有害な事象は認められませんでした。

続きまして、本剤の臨床試験について御説明いたします。

272ページをお開きください。

表14-2の方法の欄にありますとおり、臨床試験は第一胃の運動機能低下に伴う食欲不振を呈した牛に、体重1kg当たりモサプリドクエン酸塩として0.5～1mgを1日2回、最大3日間強制経口投与することにより行いました。また、対照群には、既に国内で承認されている製品を用いました。

277ページをお開きください。

有効性の評価は、治験薬投与前後の食欲、便性状、第一胃の運動回数及び第一胃の運動

性の合計スコアから得られる改善率と、そこから算出した有効率に基づき評価しております。

277ページの上の表を御覧ください。

ここには有効率の結果が記載されております。有効率は、本剤投与群では79.7%、対照薬投与群では64.7%で、本剤投与群は対照薬投与群に対して非劣性でした。

続きまして、300ページをお開きください。

表14-18に、報告された有害事象の概要が記載されております。本剤投与群において報告された有害事象は、いずれも本剤との因果関係のないものでございました。

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いたしました。

続きまして、本剤の残留性について説明いたします。

304ページをお開きください。

本剤の残留試験は、組織に関する試験と乳汁に関する試験の2種類をそれぞれ2試験ずつ、ガイドラインに準拠して実施しております。

317ページをお開きください。

表15-1には、本剤の臨床最高投与量である体重1 kg当たり1 mgを3日間投与したときの、各組織における残留濃度を記載いたしました。筋肉、腎臓、脂肪においては、最終投与後1日の時点で定量限界である $0.004 \mu\text{g/g}$ を下回りました。最も長期に検出されたのは肝臓で、最終投与後3日目において、4例中2例で定量限界を下回りました。

同じページの下にある表15-2には、モサプリドの主要な代謝物であるM1についての結果を記載しておりますが、親化合物であるモサプリドと同様の結果が得られております。

説明は省略させていただきますが、組織、臓器におけるもう一つの試験においても同様の結果が得られております。

続きまして、乳汁における残留試験を御説明いたします。

328ページをお開きください。

表15-9には、本剤の臨床最高投与量である体重1 kg当たり1 mgを1日2回、3日間投与したときの乳汁における残留濃度を記載しております。親化合物であるモサプリドは、この表にある全ての時点において定量限界未満でした。

また、主要な代謝物であるM1は、最終投与後24時間において定量限界未満となりました。説明は省略させていただきますが、乳汁におけるもう一つの試験においても同様の結果

が得られております。

330ページをお開きください。

残留試験の結果を基に休薬期間を検討いたしました。休薬期間は、このページの下図15-7に沿って、食品の安全性、本剤の有用性の観点から休薬期間の案をまず設定し、残留試験の結果に照らして、妥当な残留基準値案を算出いたしました。残留基準値案での食品としての安全性については、理論1日最大摂取量（TMDI）を試算し、ADIと比較することで曝露評価を行っております。

331ページをお開きください。

15.4.1には、休薬期間の案について、組織は1日、乳汁については0時間としたこと、また、その根拠が記載されております。申請者は、畜産現場において経済的損失のリスクを低減させること、及び生産性の向上のため、できるだけ休薬期間が短い医薬品が求められていること、また、本剤の消失が早いことを考慮したと主張しております。

次に、339ページをお開きください。

表15-22に残留基準値案を示しております。2つの残留試験成績から算出された値のうち、高い方を残留基準値案としております。

その結果、筋肉は0.01、肝臓は0.3、腎臓は0.2、脂肪は0.01ppm、その他の食用部位は0.1ppmとしました。

353ページをお開きください。

表15-35には、同じ方法で算出した乳汁における残留基準値案を示しており、0.1ppmと算出されました。

355ページをお開きください。

表15-37には、モサプリドの曝露評価の結果を記載しております。ここまでの過程で算出した牛における残留基準値案と、本剤モサプリドクエン酸塩は馬の製品がございますので、既に馬の残留基準値が設定されておりますけれども、それを併せて、人が摂取する最大の摂取量を評価しております。ADIは既に評価されている体重1kg当たり0.03mgを採用いたしました。

その結果、表の下の方になりますが、最もADI比が高かった幼小児、この右から3番目の列でございますけれども、この幼小児においてもADI比は13.5%であったことから、休薬期間として、組織を1日、乳を0時間とすることは妥当と判断いたしました。

以上の結果から、事務局といたしましては、本剤が申請された効能を有すること、休薬

期間は組織で1日、乳は0時間とすることが妥当と判断し、令和3年10月25日の動物用医薬品残留問題調査会及び10月27日の動物用一般医薬品調査会において、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。この審議経過票の下の7にありますとおり、両調査会において、特段の御指摘はなく、本部会に上程して差し支えないとの審議結果を頂戴しております。

次に、本剤の毒劇薬の指定について御説明いたします。

毒劇薬への指定については、モサプリドクエン酸塩は既に動物用として承認されており、原薬は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断されております。今般、新たな知見は得られておりませんので、引き続き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。原薬を毒劇薬に指定いたしませんので、製剤についても毒劇薬に指定する必要はないと考えております。

最後に、再審査期間でございますが、既に承認されている動物用医薬品と対象動物が異なる新効能動物用医薬品でございますので、2年とし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。

それでは、ただいまの事務局からの御説明に関しまして、御意見、御質問等ございましたら、よろしくお願いいたします。よろしいですか。

それじゃ、私から1つだけお聞きしたいことがあるんですけども、臨床試験で非劣性試験を行ったと思うんですけども、本剤のような場合、非劣性試験が妥当かどうか。要するに、対照として非投与群、プラシーボを置けば、もっと正確に分かるんじゃないかと思うんですけども、プラシーボを置くんでなくて対照薬を置くという非劣性で見るというのは、普通でいいんでしょうか。特に、その辺は。

○事務局 ありがとうございます。事務局でございます。

原則として、既に同種の動物用医薬品が承認されている場合は、対照群を置いて、それよりも効能が高い、有意に高いことを立証するか、又は劣らない、非劣性であるということを評価するかのどちらかで評価することが一般的と考えております。もちろん、承認されている製品がない場合は、対照群を置かずに評価するという場合もあるかと存じます。

以上でございます。

○山田部会長　ということでは、非劣性試験の方が当たり前だということですか。

○事務局　本剤の場合は、既に同種の医薬品が承認されておりますので、非劣性試験で評価したことは妥当と考えております。

以上でございます。

○山田部会長　例えば、今般の新型コロナウイルス感染症のワクチン開発なんかについては、倫理上の問題等があってプラシーボ群を置けない。したがって、非劣性でいくという論理があると思うんですけれども、それとは逆をいくわけですね、動物用の場合は。

○事務局　検査第二部長の関谷でございますが、今回、陽性対照群として設定されている既承認の製剤がございますけれども、その承認のときには、もちろん、対照となる医薬品がなくて、無投与対照群というか、プラシーボを置いてということになります。今の状況としては、既に同種効能を持ったものが承認をされているので、それとの比較で同等以上であるよと、非劣性が認められるよということを示すことは、通常の人用の医薬品の一般薬みたいなものですが、そういったものでも行われておりまして、やはり既承認のものがあるので、例えば、今回のものが対照群とだけ比較をすると、では、その前のものとの関係が分からないということにもなりますので、今回使われた陽性対照群として使われているものは、もう既に有効性が確認をされたものという大前提がございますので、それと非劣性を認めれば、有効性が分かるというふうに解釈しております。

○山田部会長　分かりました。ありがとうございました。

ほかには、ございませんでしょうか。

それでは、特にないようですので、議決に入りたいと思います。本製剤につきましても、笠井委員におかれましては議決に参加いただけませんので、御承知おきください。

それでは、本剤に関しましては特段の御意見等ございませんでしたので、承認したいと思いますが、いかがでしょうか。何か、さらに御意見等があればお伺いしたいと思います。よろしいですか。

それでは、本剤については御承認を頂いたものと認めたいと思います。

○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、薬事分科会へ報告させていただきます。

また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

再審査期間は、新効能動物用医薬品でございますので2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 続きまして、関連するので、審議事項（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、①クエン酸モサプリドを有効成分とする強制経口投与剤に関して、事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

事前にお送りいたしました資料のNo. 6-1でございます。１枚だけでございますので、共有した画面を御覧いただければと思います。

ただいま御審議いただきましたプロナミド散２％の使用基準でございますが、既に馬の使用基準がございますので、その同じ項目に牛の使用基準を追加するものでございます。具体的には、動物用医薬品使用対象動物として「牛」、用法及び用量として、「１日量として体重１kg当たり２mg以下の量を強制的に経口投与すること」。使用禁止期間として、「食用に供するためにと殺する前１日間」を追加いたします。なお、乳については、休薬期間を０時間とすることから、使用禁止期間の欄に乳を記載しておりません。

事務局からは以上でございます。よろしくお願い申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございます。

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

特にないようですので、議決に入りたいと思います。本件についても、特段の御異議等がございませんので、承認することをお認めいただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。更なる御意見等がございましたら、よろしくお願い申し上げます。よろしいですかね。

それでは、本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。

○事務局 ありがとうございます。

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、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に基づき、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。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、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の④オティキュアの製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用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 オティキュアは、ベトキノール・ゼノアック株式会社から申請された、マルボフロキサシン、クロトリマゾール及びデキサメタゾン酢酸エステルを有効成分とする配合剤で、犬の細菌性及び真菌性外耳炎を効能とする点耳剤です。

本剤は、10月8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、新有効成分動物用医薬品ということで6年。原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断いたしました。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

以上です。

○事務局 事務局から御説明申し上げます。

事前にお送りしましたタブレットのNo. 4でございます。

資料の1ページ目、審議経過票にありますとおり、本剤オティキュアは、ベトキノール・ゼノアック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。

100mL中にマルボフロキサシン0.3g、クロトリマゾール1.0g、デキサメタゾン酢酸エステル0.1gを含有しています。

デキサメタゾン酢酸エステルは、動物用医薬品として新しい有効成分であることから、新有効成分含有動物用医薬品として御審議いただくものです。

なお、デキサメタゾンは非エステル体、リン酸エステル体、メタスルホ安息香酸エステル体は既に動物用として承認されておりますが、酢酸エステル体は承認されておられません。

6の効能又は効果を御覧ください。

本剤の効能につきまして、有効菌種は、本剤に感受性のスタフィロコッカス・シュードインターメディウス、プロテウス・ミラビリス、緑膿菌、大腸菌及びマラセチア・パチデルマチスです。

適応症は犬の細菌性及び真菌性外耳炎でございます。

1つ戻りまして、5番、用法及び用量を御覧ください。

本剤は、犬の耳道内に片耳当たり10滴を1日1回7日間投与します。外耳内に異物、汚物、痂皮化した滲出物等がある場合は、非刺激性の洗浄液で取り去り、よく乾かしてから本剤を投与すること。投与後、耳根部を軽くかつ優しくマッサージし、耳道の低い部分に本剤が浸透するようにすること。複数の犬に使用する場合は、カニューレを交換することも用法に含まれます。

続いて、本申請の概要を説明いたします。

416ページをお開きください。

このページの下でございしますが、1.5.1に本剤の必要性等を記載しております。外耳炎には、抗菌薬、抗真菌薬、ステロイドを配合した点耳剤が一般的であり、同様の組合せの製品が既に承認されております。申請者は、本剤が承認されることにより、選択肢を増やすことができると主張しております。

続きまして、本剤の安全性について説明いたします。

649ページをお開きください。

表9-1でございします。

本剤の安全性は、健康な犬を用いた試験と外耳炎を人工的に誘発させた犬を用いた試験の2つを実施しており、その概要を記載しております。

始めに、健康な犬を用いた試験について御説明いたします。

この試験では、臨床最高投与量、その3倍量に加え、対照群を設定し、1日1回28日間連続投与することにより、評価は行っております。

その結果、被験薬の投与と関係のある有害な事象として、リンパ球の減少などの血液学的検査結果と、ALP活性の上昇など、血液生化学的検査結果に変化が認められました。これらは、いずれもデキサメタゾン投与による二次的な影響として知られているものです。これら以外の事象は認められなかったことから、良好な局所忍容性を示したと結論づけられております。

次に、外耳炎を誘発させた犬を用いた試験について説明いたします。

このページ、同じページの下9.3を御覧ください。

この試験では、生理食塩水を投与する対照群、マラセチア・パチデルマチス及びスタフィロコッカス・インターメディウスを人工的に感染させ、臨床最高投与量を投与する群、そのほか、人工感染させずに臨床最高投与量を投与する群の3群で試験をしております。

次の650ページをお開きください。

試験の結果、1つ目の試験と同様に、血液生化学的検査及び血液学的検査の結果に変化が認められました。ただし、総コレステロールの低値については、理由は不明でした。しかしながら、生理的変動の範囲内であることから、安全性に問題はないと結論づけられております。そのほか、全身性の影響は認められなかったことから、良好な忍容性を示したと結論づけられました。

なお、デキサメタゾン投与によると判断された事象については、使用上の注意の副作用の項目に記載することで、使用者の方々に情報提供することとしております。

続きまして、本剤の臨床試験について説明いたします。

766ページをお開きください。

本剤の臨床試験は、表14-1-1にありますとおり、第一次選択薬として使用した場合と、第一次選択薬が無効であった症例に対して、第二次選択薬として使用した場合の2つを評価しております。資料の構成上、両方の評価を同時に説明させていただきます。

771ページをお開きください。

まず、対照薬につきまして、第一次選択薬としての評価では、2)-2にあるとおり、ゲンタマイシン硫酸塩、クロトリマゾール及びベタメタゾン吉草酸エステルを有効成分とするオトマックスを用いております。

第二次選択薬としての評価では、3)で同じページの下でございますけれども、3)-2にあるとおり、オフロキサシン、ケトコナゾール及びトリウムシノロンアセトニドを有効成分とする動物用ウェルメイトL3を用いています。

778ページをお開きください。

有効性の判定につきまして、このページの中ほど、1)-3にあるとおり、第一次選択薬としての有効性評価では、有効率が70%以上であって、被験薬群が対照薬群と比べて同等以上である場合に有効としております。第二次選択薬としての評価では、有効率が50%以上であって、被験薬群が対照薬群と比べて同等以上である場合に有効としております。

次に、800ページをお開きください。

有効性につきましては、第一次選択薬としての評価では、試験7日、14日及び最終投与終了後1日のいずれの試験日においても被験薬投与群の有効率は70%以上であり、かつ、対照群と比較して高い値を示しました。

また、第二次選択薬としての評価では、いずれの時点においても被験薬投与群の有効率は50%以上で、対照薬群と同等又はそれ以上でした。

安全性については、被験薬投与による有害事象は認められませんでした。

以上のことから、本剤は有効であると結論づけられております。

ここまで御説明いたしました内容から、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10月8日の動物用抗菌性物質製剤調査会において、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の別紙1でございまして、このページから4ペー

ジにかけて、また7ページ目から32ページにかけて、抗菌調査会において付された条件についての申請者の対応が記載されております。この内容を調査会の委員の皆様へ回答し、御了解を頂いております。

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。

次に、本剤の毒劇薬の指定について御説明いたします。

まず、マルボフロキサシンとクロトリマゾールでございますが、既に動物用として承認されており、毒薬及び劇薬に指定する必要はないと判断されております。今回の申請においても、これらについての新たな毒性の知見は得られておりませんので、引き続き、毒薬及び劇薬に指定する必要はないと考えております。

次に、617ページをお開きください。

中央の急性毒性のところの、中央の添付資料番号6-2にありますとおり、デキサメタゾン酢酸エステルは、ラットに対し、体重1kg当たり2,000mgを経口投与しても死亡が認められませんでした。そのため、デキサメタゾン酢酸エステルについても毒薬及び劇薬に指定する必要はないと考えます。

また、合剤の経口投与及び経皮投与においても、その毒性は相加的であると判断されました。

以上のことから、マルボフロキサシン原薬、クロトリマゾール原薬、デキサメタゾン酢酸エス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。

最後に、再審査期間について御説明いたします。

本剤は動物用として承認されていないデキサメタゾン酢酸エステルを含有する、新有効成分含有動物用医薬品であることから、6年とし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。

それでは、ただいまの御説明につきまして、御質問、御質問等ございましたら、よろしくお願いいたします。

○弓削田委員 弓削田です。

○山田部会長 お願いします、弓削田先生。

○弓削田委員 これ、第二選択薬で非常に有効性が期待されると思うんですけども、これ、10滴って書いてあったので、実際に、私、現場にいるものですから、外耳炎の小型犬に10滴という、既存の製品を入れようとしたんですが、10滴入り切れないといひますか、

この製剤の1滴が何マイクロなのかが分からないんですけれども。この治験に使っている動物はビーグル犬で、比較的ビーグル犬とかダックスフンドは耳道が広くて大きいものですから、10滴入れやすいと思うんですけれども、第二選択薬であるということは、第一選択薬が効かない外耳炎ということです。耳道が腫脹して腫れていると思われることと、犬種がプードルやチワワや、小さい犬種も多いので、10滴入らなくても7日間投与すれば効果があるのか、10滴というのが果たして何マイクロなのか、何ccなのか、その辺を教えてくださいと有り難いです。

○山田部会長 事務局、お願いいたします。

○事務局 事務局でございます。

今、申請内容を、該当箇所探しておりますので、少しお時間頂けますでしょうか。

○事務局 事務局です。

先生から御指摘がありましたとおり、容器の先端のサイズによって、1滴当たりのmLは、25 μ Lから50 μ Lくらいまでいろいろ差があると思います。10滴が入らない場合もあるのですが、この臨床試験においては、特にそこに対して問題があったということはありませんでした。先生のご指摘のとおり、かなりひどい症例であれば、10滴入らないことがあるという可能性もありますが、外耳道炎に対する医薬品ですので、患部に全体に本剤が行き渡ることが最も重要かと考え、審査の段階では、この用法・用量で問題ないと判断いたしました。

また、承認された場合には、再審査期間の6年間の間に有効性について再度検討し、10滴が入らない場合があるのか、そういった場合でも有効性は担保できるのか、そのような情報がありましたら、使用上の注意に追加する等の対応を考えてまいりたいと思いますが、いかがでしょうか。

○弓削田委員 承知いたしました。ありがとうございます。

○山田部会長 よろしいですか。

○弓削田委員 はい、大丈夫です。

○山田部会長 何かそんな、1滴が何 μ Lかぐらいの情報があってもいいんじゃないですかね。分からない。

○川本委員 川本です。よろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いします。

○川本委員 ちょっと、先ほど事務局からお話あったように、容器によっての誤差はあり

ますけれども、大体30～50 μ Lと考慮いただければよろしいかと思います。

○山田部会長 そうすると、弓削田先生の質問に一応答えていただいたことになるんですけれども、この30～40 μ L、それ、妥当でよろしいですか。それから、今後、承認されたとしたら、その後の追跡の間に事例を集めていくということで、大丈夫ですか。

○弓削田委員 大丈夫でございます。

○山田部会長 それでは、結構です。

ほかには何か、委員の先生方から御質問等ございますでしょうか。

○峯松委員 峯松ですけれども、よろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、峯松委員、お願いいたします。

○峯松委員 日本生協連の峯松です。

承認の是非についての意見ではなく、薬剤耐性の観点での感想のようなものなのですが、ペットには人用の医薬品も使われているとのことで、農林水産省ではその使用量を把握するための調査もやっているというお話をいろんなところでお聞きをしました。動物用医薬品の使用量を正確に把握するためにも、本剤のように愛玩動物に必要な薬が承認されるのは良いことなんだろうと思っています。その上で、本剤について、調査会での御指摘を踏まえた申請者とのコミュニケーションにより、薬剤耐性のその記載内容が充実されたこともよかったと思っています。

ただ、愛玩動物分野での薬剤耐性とか抗菌薬の慎重使用についての関心は、人の医療とか畜産の方に比べるとまだまだ低いのではないかなというようにお話もお聞きします。ですので、医薬品の製造販売者にもその普及啓発の役割を担っていただくことも大事かと思ひまして、今回のようなやり取りのようなことも含めて、医薬品製造販売業者の普及啓発活動のサポートを、農林水産省で引き続き強化して取り組んでいただけると有り難いと思ったところです。

以上です。

○山田部会長 事務局、何かありますか。

○事務局 検査第二部長の関谷ですが、御指摘ありがとうございます。

愛玩動物分野はこれまで余り国際的にも薬剤耐性の観点での検討というのが、畜産分野に比べると、されていなかったという面もあったんですけれども、我が国のAMR対策アクションプランというものを策定し、その中で愛玩動物の耐性菌の動向を調査するということで、2017年から愛玩動物でもモニタリングのシステム、体制を整えまして、耐性菌の状

況を調べてございます。

そういった取組をしながら、科学的なデータがそろってきますので、そのデータを踏まえて対策を講じるとともに、先生御指摘の普及啓発の面では、愛玩動物の方も慎重使用の手引というものを、昨年度作成をしたりというようなことで、農林水産省としましても重要な取組として考えておりますので、製造販売業者も含めて、この製剤に関しても調査会でも御指摘いただいたように、適正使用のため、慎重使用のために感受性のディスクをちゃんと入手可能にした上で承認をするというような御指摘も頂いておりますので、そういった取組を進めてまいりたいと思います。ありがとうございました。

○山田部会長 ありがとうございます。

峯松委員、よろしいでしょうか。

○峯松委員 分かりました。ありがとうございます。

○弓削田委員 弓削田です。

○山田部会長 どうぞ。

○弓削田委員 私もこの適正使用の推進に関する取組については非常に重要と考えておりますが、峯松委員がおっしゃいましたように、愛玩動物の分野では、私、現場におりますけれども、もう恐ろしいまでに意識が低いんですね。感受性のこのディスクを、供給体制を整えるという文言の下りがありましたけれども、こちらをどのようにこの会社が各動物病院にアナウンスをしてくださるのか、そして、現場である、現場の動物病院の獣医師たちが本当にこれを実行するのかどうか見届けて、また、何か御意見させていただければと思います。本当に恐ろしいほどに、情けないことに意識が低いもので。

○事務局 ありがとうございます。

事務局でございますけれども、ディスクの方も製造販売業者がきちんと供給をすると。それで、直接感受性試験をされる先生もいらっしゃるでしょうし、あるいは、臨床検査機関がございますので、そちらの方でディスクを入手して、先生のところで採材をした検体を基に感受性試験をするというようなこともされているかと思います。

意識を向上させなければいけないというところで、我々もその考えは同じでございます。引き続き普及啓発、これはAMRの対策のもう本当に重要な柱の一つとなっておりますので、更にと言うか、徹底するようにいろな取組を進めたいと思いますので、引き続き御指導いただければと思います。ありがとうございます。

○山田部会長 小林委員、何かございますか。

○小林委員 小林でございます。

人の医療の現場から、ちょうどこの薬剤のことを非常に興味持ってございまして、薬剤耐性に関連しては、人の場合は保険診療でございまして、そのところで加算という形で、抗菌薬の適正使用をした場合には何点というような形で点数をもらえるというようなシステムをもって、それでもなかなかこれが適正使用に至るまでは、5年、10年という時間が掛かりました。

動物用医薬品の場合はかなりそこが難しいところだなというふうには思っておりましたがけれども、今後、人の医師と動物の医師というようなこと、あるいはそのメーカーさんというようなことの交流を通してでも、民間のレベルでもAMRに対応してというふうに考えてございますので、学会などでもそういうような働きかけをしていくつもりでございますので、どうかよろしく願いいたします。この場をお借りして、発言させていただきます。ありがとうございます。

○山田部会長 小林先生、ありがとうございます。よろしく願いいたします。

ほかに御意見、御質問等ございますでしょうか。

○事務局 事務局ですけれども、先ほどのmLのことで、追加で説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いいたします。

○事務局 652ページをお開きください。

対象動物の安全性試験のところの（３）の２）の最後のところ、申請予定投与量は10滴/耳であるが、10滴は0.3mLに相当するということと記載されていますので、30 μ Lとなります。先ほど川本先生からコメントをいただいた容量の最低の容量ということになります。先ほどきちんと説明できずに申し訳ございませんでした。

○山田部会長 ありがとうございます。

弓削田先生、先ほどの川本先生の御説明の下の方の数値、30 μ Lということです。

高松委員、御質問等ございますか。お願いします。

○高松委員 ありがとうございます。

質問というよりも、やはり今の関連性なんですけど、やはり適正使用、先ほどから、出ていますけれども、やはり使う側の医師、処方するときの指導はしっかりするんですけども、人の現場でもやっぱり外用薬とかになると、どうしても過剰使用であったりとか用法を守らないというようなケースも多々あります。特に、抗生物質に関しましては、AMR対

策という面ではかなり意識は浸透はしてきてはいるんですが、まだまだの感じは人の現場でも感じておりますので、愛玩動物のところだとやっぱり過剰に、動物をかわいがる意味で早く治したいというようなことで、用量オーバーの使い方をされるケースも想定されますので、継続してそういう指導を続けるというのはすごく大事だと思います。

以上です。

○山田部会長　ありがとうございます。

人の臨床現場でも、多分患者さんの要求で、お医者さんが断り切れずに関係のない抗菌薬の処方をするというような話も聞いたことがありますし、これも獣医療の現場で、患者さんの方からそういうふうに要望されたときに、現場の先生方がきちんと患者さんの指導ができるような体制というのも大事なんじゃないかなと強く思いました。

今後、本当に、AMRの問題、大変な問題ですので、One Healthの考え方にのっとって、関係者が集まって知恵を絞って、なるだけ早くいい方向へ持って行っていただけるよう、お願いしたいと思います。

それでは、ほかに特に特段の意見等ございませんでしたら、議決に入りたいと思います。よろしいでしょうか。

じゃ、本剤につきましても、笠井委員におかれましては議決に参加いただけませんので、御承知おきください。

本剤につきましても、AMRの問題点ということではいろいろ御意見いただけたんですが、製剤そのものについては特段の問題点は見いだせなかったということで、本剤についても承認することをお認めいただきたいと思いますと思うんですが、いかがでしょうか。

特に御異論はないというふうに思いますので、本剤についても御承認を頂け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した。事務局でございます。

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、マルボフロキサシン原薬、クロトリマゾール原薬、デキサメタゾン酢酸エステル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。

また、再審査期間につきましては、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　どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、審議事項の（2）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、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、説明を始めさせていただきます。事務局の志賀と申します。よろしく願いいたします。

今回は5件の製剤基準の改正となっております、再審査が終了して各条を追加するものが3件、また、各条の一部を改正するものが2件ございます。説明箇所につきましては、今回ウェブ会議を通しまして画面共有をいたしますが、もしお手元でiPadの方で御覧いただきたい場合は閲覧端末内の資料のNo. 5を御覧ください。

それでは、説明を始めさせていただきます。

初めに、再審査が終了し各条を追加するもののうち、牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン（シード）について説明させていただきます。

2ページを御覧ください。

こちらの製剤の基準は、弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルス及び弱毒牛パラインフルエンザ3型ウイルスを株化細胞で増殖させて得たウイルス液を混合し、凍結乾燥したワクチンとなりますが、その成分と株化細胞がシードロット規格に適合することについて、1定義に記載しております。

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

2.2製造用材料には、牛腎株化細胞を基本とする株化細胞について、マスター、ワーキング、プロダクションのセルシードを規定しております。

2.3原液の項以降では、各ウイルスについて、先の細胞を用いて培養し、分注後、凍結乾燥し、小分けにする工程について記載しております。

続いて、5ページ途中から記載されております3試験法では、3.1製造用株の試験において、先ほどの項で定義したそれぞれの各シードウイルスで行う試験として、マスターシードウイルスにおいては、同定、無菌、マイコプラズマ否定、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確認試験、病原性復帰試験を規定しており、ワーキングシードウイルス、プロダクションシードウイルスについては、無菌、マイコプラズマ否定試験について規定されております。

7ページに移りまして、製造用材料である株化細胞では、マスターセルシードで培養性状、起源動物種同定、無菌、マイコプラズマ否定、外来性ウイルス否定のほか、核学的性

状、腫瘍形成性について確認する試験を想定しており、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は、培養性状、無菌、マイコプラズマ否定試験を規定しています。

また、8ページから9ページにおいて、培養後の原液の試験について、無菌、マイコプラズマ否定及びウイルス含有量試験、小分け製品について、特性、真空度、含湿度、無菌、マイコプラズマ否定、ウイルス含有量、マーカー、異常毒性、安全試験及び力価試験を規定しております。

また、12ページの4貯法及び有効期間において、製造後の有効期間を定めております。

次に、牛レプトスピラ病（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）について説明させていただきます。

13ページを御覧ください。

こちらは、レプトスピラ・ボルグピータセニイ血清型ハージョ、以下レプトスピラ・ハージョと呼ばさせていただきます、の培養菌液を不活化し、アルミニウムゲルアジュバントを加えたワクチンとなっており、その構成について、1定義に記載されております。

2.1製造用株には、レプトスピラ・ハージョについて、マスター、ワーキング、プロダクションの各シード菌を定義しています。性状のほかは、基本的にシードロット規格の内容となっております。

続いて、2.2製造用材料には、培地について定められております。

2.3原液の以降の項では、培養、不活化し、その後、小分け製品にするまでの工程について記載されております。

14ページに移っていただきまして、3試験法では、マスターシード菌、ワーキングシード菌、プロダクションシード菌について、同定及び夾雑菌否定試験、培養菌液について、夾雑菌否定試験、生菌数測定試験、原液について、同定試験及び不活化試験、小分け製品について、特性、pH測定、無菌、チメロサル定量、ホルマリン定量、アルミニウム定量、毒性限度確認及び力価試験について規定しております。

また、16ページにおいて、4貯法及び有効期間で、製造後の有効期間を定めております。

次に、犬レプトスピラ病（カニコラ・イクテロヘモラジー・グリッポチフォーサ・ポモナ）不活化ワクチン（アジュバント加溶解用液）（シード）について説明させていただきます。

17ページを御覧ください。

こちらは、レプトスピラ・カニコラ、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・ポモナの培養菌液を不活化したものを混合し、凍結乾燥したものであって、使用時にアルミニウムゲルアジュバントを含む溶解用液で溶解するワクチンとなっており、その構成について、1 定義に記載しております。以降、各菌について、レプトスピラ・カニコラ、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、レプトスピラ・ポモナと呼称させていただきます。

2.1製造用株には、各菌について、マスター、ワーキング、プロダクションの各シード菌を定義しています。性状のほかは、基本的にシードロット規格の内容となっております。

続いて、19ページを御覧ください。

2.2製造用材料には、培地について定められております。

2.3原液以降の項では、培養、不活化し、その後、小分け製品にするまでの工程について記載されております。

21ページに移っていただきまして、3 試験法では、マスターシード菌、ワーキングシード菌、プロダクションシード菌について、同定及び夾雑菌否定試験、培養菌液について、染色、同定及び総菌数試験、原液について、不活化試験、小分け製品について、特性、pH測定、含湿度、無菌、チメロサル定量、アルミニウム定量、毒性限度確認試験及び力価試験について規定しております。

また、22ページにおいて、4 貯法及び有効期間で、製造後の有効期間を定めております。

以上の3つが各条の追加についての説明となります。

次に、各条の一部を改正するものについて説明させていただきます。

まず、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（シード）です。

25ページを御覧ください。

こちらにつきましては、新旧対照表で説明をさせていただきます。本基準につきましては、主な変更内容として、培養菌液の試験について、暗視野顕微鏡下観察試験を加え、従来の規格から選択できるようにいたしました。

また、抗原量定量試験について、DNA含有量試験を追加し、選択できるようにいたしました。

26ページを御覧ください。

不活化菌液について、不活化試験を追加し、小分け製品の試験について、カルボキシビ

ニルポリマー定量及び抗原定量試験を追加し、安全試験について、必要に応じて行わなくてよいことといたしました。

次に、鶏伝染性気管支炎生ワクチン（シード）について説明いたします。

44ページを御覧ください。

こちらにつきましては、小分け製品の試験のうち、力価試験に抗体量測定試験を追加し、従来の試験と選択できることといたしました。

これで説明は以上となります。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、ただいまの動製剤基準の改正についての事務局からの御説明に関しまして、御意見、御質問等ございましたら、お願いいたします。特にございませんでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。本件について、特段の意見ございませんので、承認したいと思いますが、いかがでしょうか。御意見等ございましたら、お願いいたします。

特にないようですので、動製剤基準の改正につきまして、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、本基準については、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、続きまして、審議事項（３）の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正案の②マルボフロキサシンを有効成分とする注射剤について、動物用医薬品残留問題調査会座長の山崎委員から御説明願います。

○山崎委員 本件は、文書報告となっております製品、フォーシルの使用基準に関するものです。10月25日に開催された動物用医薬品残留問題調査会において審議し、組織等の使用禁止期間は3日、乳についての使用禁止期間は48時間とすることが妥当と判断いたしました。

詳細につきましては、事務局より説明がございます。

以上でございます。

○事務局 ありがとうございます。事務局から御説明申し上げます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 6-2、マルボフロキサシンを有効成分とする注射剤をお開きください。今、画面に映しているものでございます。

御審議いただきますのは、本部会において文書報告となっております動物用医薬品、フ

フォーシルに関する使用基準でございます。

フォーシルは、マルボフロキサシンを有効成分とする注射剤でございます。既に承認されているマルボフロキサシン注射剤と効能は同一ですが、用法と用量が異なります。具体的には、既承認製剤では2mgを3～5日間投与するのに対しまして、本剤では10mgを単回投与します。投与量は増量しておりますが、異なる作用機序を期待するものではないことから、審議会審議区分4の大幅な増量による異なる作用機序を期待するか、又は新しい効能を追加しようとする場合には該当しないと考えられました。

しかしながら、用量を増量することによる対象動物への安全性や残留性を事務局だけで判断するのは困難であることから、事前に部会長に御相談し、審議会審議区分9の新用量動物用医薬品であって、適用、毒性、副作用等から見て、調査会審議が適当であると部会長が決定するものに位置づけて、動物用抗菌性物質製剤調査会及び動物用医薬品残留問題調査会で御審議を頂いたものでございます。

御審議いただきました結果、休薬期間は牛の組織で3日間、乳で48時間とするのが妥当と結論づけられました。この結果を受けまして、使用基準の改正について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、資料No.6-2にありますとおり、使用基準を設定することが妥当と考えております。具体的には、マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤には、既に承認されているものがございますけれども、用法及び用量が異なることから、既存の使用基準とは別に新しい項目を設け、そこにフォーシルの使用基準を設定いたします。

既存の使用基準と本剤の使用基準は、1mL当たりのマルボフロキサシンの有効成分の量で識別をしております。具体的には、既存の使用基準であるマルボフロキサシンを有効成分とする注射剤の後ろに、「1mL当たりマルボフロキサシンとして100mg以下を含有するもの」を追加し、新しく設定する本剤の使用基準は「マルボフロキサシンを有効成分とする注射剤（前項に掲げるものを除く。）」とすることで、識別をしたいと考えております。

本剤の使用基準には、動物用医薬品使用対象動物として「牛」、用法及び用量として、「1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を静脈内に注射すること」。使用禁止期間として、「食用に供するためにと殺する前3日間又は食用に供するために搾乳する前48時間」と設定する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　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、御質問等ございましたら、お願いいたします。よろしいですか。

特に御質問等ないので、議決に入りたいと思います。本件についても、特段の反対意見等ございませんでしたので、承認することとしたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、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認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

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、改廃に当たっては、医薬品医療機器等法に基づき、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。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、審議事項（３）の③ナナフロシンを有効成分とする外皮塗布剤に関して、事務局から御説明願います。

○事務局 それでは、御説明申し上げます。

タブレットで御覧で委員の皆様は、資料No. 6-3、ナナフロシンを有効成分とする動物用医薬品の使用基準の設定を御覧ください。

これまでも同様の事項について御審議を頂いておりますが、平成18年のポジティブリスト制度導入に際し、暫定基準として定められた残留基準につきまして、厚生労働省において、順次本基準へと見直しを行っておりますが、本基準が定められたものにつきまして、獣医療現場における適正な動物用医薬品の使用を担保するための措置としまして、その使用基準を農林水産省令として定めてきているところでございます。

今般、ナナフロシンにつきまして、残留基準が見直されたことを受けまして、同製剤の使用基準の設定を検討いたしました。

２番ですが、食品安全委員会より、令和元年11月26日にナナフロシンの食品健康影響評価結果が通知され、ADIは0.01mg/kg/体重/日と評価されました。

これを受けまして、令和２年４月３日開催の食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会におきまして、暫定基準の見直しが審議され、その審議結果をもって、令和２年11月16日付で基準が改正されました。

改正内容は、２ページ後の別紙１を御覧ください。

暫定基準をそのまま本基準として設定しており、残留基準の数値に変更はございません。

次に、本製剤の国内承認状況ですが、次のページの別紙２を御覧ください。

牛の皮膚糸状菌症を効能とする外用塗布剤が 1 製剤承認されており、昭和60年の新規承認以来、休薬期間の検討を含む再評価等を通じまして、休薬期間は設定されておりません。

2 ページへお戻りいただきまして、説明の方の 2 枚目を御覧ください。

事務局におきまして、改めて、承認申請資料を精査いたしまして、休薬期間の妥当性を検討いたしましたところ、休薬期間は現状どおり不要と考えられました。

3 ページ後の別紙 3 を御覧ください。

以上より、使用禁止期間を定めない内容で使用基準案を作成し、本年10月25日に開催されました残留問題調査会におきまして、原案どおり本部会に上程して差し支えないとの御判断を頂き、本日御審議を頂くことになった次第でございます。

説明文の 2 枚目まで、3 ページほどお戻りください。

4 の今後の予定でございますが、本審議の結果に基づき、パブリックコメントを経て、厚生労働省へ意見を求めた後、省令改正の手続を行う予定でございます。

なお、現場での混乱を避けるため、製造販売業者を通じまして、現場へは十分な情報提供を行ってまいります。

説明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 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、御意見、御質問等ございましたら、お願いいたします。特にございませんでしょうか。

それでは、特に御意見、御質問等ないようですので、議決に入りたいと思います。本件についても特段の異論等がございませんので、承認することとしたいと思いますが、いかがでしょうか。

特段の御意見等ございませんので、本件についても御承認いただ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。

それでは、原案どおり薬事分科会に報告をさせていただきます。

なお、こちらにつきましても、使用基準の設定、改廃に当たりましては、医薬品医療機器等法に基づき、厚生労働大臣に意見を聞くことになります。ありがとうございます。

○山田部会長 続きまして、審議事項（3）の④ゲンチアナバイオレットを含有するものに関しまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○畜水産安全管理課

この案件に関しましては、畜水産安全管理課から御説明申し上げます。

ゲンチアナバイオレットに係る使用規制省令の改正について、御審議いただきたいと考えております。

ゲンチアナバイオレットでございますが、別名の方が私としてはなじみがありますが、クリスタルバイオレットであるとか、メチルロザニリン塩化物と言われているものでございます。寄生虫の駆除剤であるとか、あと抗真菌剤、消毒剤等の医薬品の有効成分として、また、色素でございますので、医薬品の添加剤として使用されてございます。

資料No. 6-4の1 ページ目、背景の1 番を御覧ください。

ゲンチアナバイオレットにつきまして、遺伝毒性、それから発がん性が認められたことから、Codex委員会の方で、食料生産動物にゲンチアナバイオレットを使用しないことで、残留を防止すべきとされました。それを踏まえまして、今般、厚生労働省の方で、ゲンチアナバイオレットについて、食品において不検出とされるよう、食品衛生法に基づく食品等の規格基準を改正する見込みでございます。

3 番を御覧ください。

ゲンチアナバイオレットを有効成分とする動物用医薬品でございますが、製造販売承認はございません。そのため、市場に流通するものではありませんが、一方、人用の医薬品については、別名であるメチルロザニリン塩化物として有効成分又は添加物として含有する医薬品の承認が一部残っております。そのため、人用の医薬品の在庫が仮にあった場合には、動物に使用されることを否定できないというような状況でございます。

4 番を御覧ください。

このような状況を踏まえまして、農林水産省におきましても、ゲンチアナバイオレットを含有する人用の医薬品が食用動物に使用されることがないように、使用規制省令を改正して対応させていただきたいというふうに考えております。

3 ページ目を御覧ください。

新旧対照表でございます。ゲンチアナバイオレットでございますが、申し上げましたが、有効成分として使用されるほかに色素として医薬品に使用されるものもあるということでございますので、使用規制省令の別表第4に、「ゲンチアナバイオレットを含有するもの」と追加させていただきまして、食用動物への使用を禁止することといたします。

本改正につきましては、速やかに措置する必要がありますので、食品安全基本法に基づく食品安全委員会への意見聴取、それから医薬品医療機器等法に基づく厚生労働大臣へ

の意見聴取を並行して行っているところでございます。

なお、本日の審議の対象ではございませんが、獣医師にはやむを得ない場合の未承認医薬品の食用動物への特例使用というものが認められてございます。ところが、ゲンチアナバイオレットにつきましては、この特例の対象外とする必要がございますので、併せて別の省令になりますが、未承認医薬品としてのゲンチアナバイオレットも使用できないようにする省令改正を併せて行いますので、お知らせいたします。

説明は以上です。御審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの規制省令の改正につきまして、御質問、御質問等ございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本件についても、特段の御意見等ございませんので、議決に入りたいと思います。本件についても承認することをお認めいただきたいと思いますと思うんですが、いかがでしょうか。何か御意見等ありましたら、お願いいたします。

それでは、特段の御意見等ございませんので、本件についても御承認を頂いたものと認めたいと思います。

○畜水産安全管理課 ありがとうございます。

本件、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

なお、先ほども申し上げましたが、食品安全委員会、それから厚生労働大臣の意見を聴取する必要があるございますので、その結果を踏まえて、省令改正を進めてまいりたいと考えております。ありがとうございました。

○山田部会長 よろしくをお願いいたします。

続きまして、報告事項（１）の動物用体外診断用医薬品の承認の可否について、動物用生物学的製剤調査会関係の①IDEXXインフルエンザAエリーザキットについて、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明をさせていただきます。

タブレットを御覧になられる先生方につきましては、No. 7、IDEXXインフルエンザAエリーザキット、お開きいただければと思います。

1 ページ目を御覧ください。

IDEXXインフルエンザAエリーザキットは、鶏の血清中の抗A型インフルエンザ抗体を検出する体外診断用医薬品として、既に承認をされています。

今回、豚の抗A型インフルエンザ抗体の検出を使用目的に追加するものとして、申請をされたものとなります。

豚インフルエンザ抗体を検出するものは、現状、動物用体外診断用医薬品としては承認がございませんので、10月21日開催の動物用生物学的製剤調査会において御審議いただきまして、資料整備を条件に承認を可とし、動物用医薬品等部会へ差し支えないという御判断を頂いたものでございます。また、なお、使用成績評価の指定は不要との御判断を頂いております。

続きまして、米倉委員より事前の御意見を頂いておりますので、御説明をさせていただきます。

当日配布資料No. 14を御覧ください。

使用上の注意に豚インフルエンザワクチンの接種により、陽性を示す可能性がありますと記載されていることについて、国内で市販されている豚インフルエンザワクチンの抗体を検出できるのかという御意見でございます。

これに対しまして、申請者から、本剤の用途がワクチン抗体の検出を想定していないことから、国内で市販されている豚インフルエンザワクチンの抗体への反応は検証はしていないが、H1N1、H1N2型の分離株やH3N2型の海外ワクチン株に対する抗体を検出できることから、国内のワクチン株に対する抗体も検出できるものと推察しているとの回答がございました。

報告は以上でございます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御報告に関して御意見を伺いたいんですけれども、まず最初に、米倉委員、ただいまの申請者からの回答につきまして、いかがでしょうか。

○米倉委員 了解いたしました。今後、検査機関等から技術的な問合せがあったら、この資料1に基づいて御対応いただけるという理解でよろしいですか。

○山田部会長 いかがですか、事務局。

○事務局 そうですね。問合せがありましたら、そのように対応させていただくような形になると思います。

○米倉委員 承知しました。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す。

それでは、ほかの委員の方々、御質問、御意見等ございますでしょうか。ございますか。

特に御質問、御意見等ございませんので、今回の報告について御了承いただ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。

○山田部会長 それでは、続きまして、その他の（１）のダルマジンの動物用医薬品製造販売後臨床試験に関する報告について、事務局からお願いいたします。

○事務局 事務局、替わりまして御説明申し上げます。

事前にタブレットでお送りしました資料のNo. 10-1、ダルマジンの審議経過票をお開きください。

審議経過票の１ページにありますとおり、ダルマジンはd-クロプロステノールを有効成分とする牛用の製剤で、６の効能又は効果にありますとおり、発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、長期在胎及び胎盤停滞の治療を効能としております。

このうち、長期在胎及び胎盤停滞の治療は平成26年に追加された効能で、この効能を追加する際に、承認条件が付されております。この度、その対応がなされましたことから、本部会に御報告をするものでございます。

資料のNo. 10-2をお開きください。

事務局で作成いたしました本件の経緯をまとめた紙でございます。冒頭申し上げましたとおり、本剤の効能のうち、平成26年に追加された長期在胎及び胎盤停滞の治療については承認条件が付されております。具体的には、承認後、承認事項変更に係る有効性及び安全性を追認するための製造販売後臨床試験を実施し、試験終了後、速やかに結果を報告することによってございます。

この承認条件は、追加する効能については一定の有効性があるものの、臨床試験における成績は完全に承認に足り得るものではないとの判断がなされたことに基づいて付されました。具体的には、効能の追加に関する申請書に添付された臨床試験における症例数が少なく、また、対照薬と比較して、統計的に有意差がないことをもって、本剤に有効性があると評価されていたこと、一方で、対照薬との間で有効性の分布状態に大きな差異は認められておらず、かつ、海外の多くの国でこの効能が承認されていたということが根拠となっております。

今般、製造販売業者から、承認条件に基づいて実施した製造販売後臨床試験の報告が提出され、事務局で審査したところ、追加した効能を有すると考えられましたことから、10月27日に開催されました動物用一般医薬品調査会に御相談いたしました。

その結果、引き続き、これらの効能を有するものと御判断を頂きましたので、本部会に御報告するものでございます。

報告でございますことから、試験の報告書は添付しておりませんが、概略を御説明いたしますと、製造販売後臨床試験は、それぞれの効能の対象となる牛を組み入れ、対照薬群と非劣性検定を行うことで評価をしております。

2つの対象となる効能のうち、長期在胎では、対照薬に対して非劣性が認められました。胎盤停滞については、被験薬群の有効率が73.6%、対照薬群の有効率が77.6%であり、非劣性は認められませんでした。

しかしながら、胎盤停滞が自然治癒する割合が36～57%程度であるとされており、被験薬の有効率が73.6%と、明らかに自然治癒よりも有意に効果的であるということを、製造販売業者は説明しております。

さらに、この有効率で非劣性を検出するためには、900以上の症例を組み入れる必要があり、胎盤停滞の発生率が1%未満であることに鑑みると、試験規模として非現実的であるということを説明しております。

以上のことから、一般医薬品調査会においては、引き続き両方の効能を有するものと判断されました。

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す。

それでは、ただいまの御報告に関しまして、御質問等ございましたら、お願いいたします。

特に御質問等ございませんので、御了承いただいたものと認めたと思います。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 本日の議事は以上で終了ですが、最後に、本省畜水産安全管理課より情報提供があるそうですので、御説明をお願いいたします。

○事務局 消費・安全局畜水産安全管理課の小佐々でございます。

今回の部会からでございますが、毎回なんですけど、議事のその他の部分で若干お時間を頂きまして、畜水産安全管理課の方から、農林水産省の施策等について御紹介させていただくような場を持たせていただきたいと思いますと考えております。

当日配布資料の資料No. 15を御覧ください。画面にも共有しております。

今回は、農林水産省が本年5月に策定いたしました、みどりの食料システム戦略につい

て御紹介したいと思います。最初の所長の御挨拶の中でもございましたが、一度、本年6月の本部会で所長から概要について御紹介させていただいたところでございますが、資料に基づきまして、改めて御説明させていただきたいと考えております。

1 ページ目の現状と今後の課題。この左のここの部分を御覧いただきたいと思います。

我が国の食料・農林水産業でございますが、生産者の減少・高齢化、地域コミュニティの衰退、温暖化、大規模自然災害といった生産基盤の脆弱化の課題がございます。加えて、新型コロナウイルス感染症を契機といたしまして、サプライチェーンの混乱であったり、肉食の拡大というような変化もございました。

2015年でございますが、国連の方で採択されました持続可能な開発目標、いわゆるSDGsや環境への対応強化というところも求められているところです。

さらに、世界に目を向けてみますと、EUにおいては、Farm to Fork戦略、米国におきましては農業イノベーションアジェンダといった、諸外国が環境や健康に関する戦略というのを策定しております。

このような国内の状況であるとか、世界的な流れを踏まえまして、我が国としても農林水産業、それから地域の将来も見据えた持続可能な食料供給システムの構築が急務であり、本戦略の策定に至ったものでございます。

ここの上の部分なんです、具体的には、中長期的な観点から、調達、生産、加工・流通、消費の各段階の取組とカーボンニュートラル等の環境負荷軽減のイノベーションを推進するものでございまして、目指す姿と取組の方向は、資料のここの真ん中ぐらいに示すとおりでございまして、例えば、2050年までに目指す姿として、農林水産業のCO₂ゼロエミッション化の実現であったり、また、化学農薬の使用量の低減といったようなことが戦略の中で定められております。

期待される効果、下の方に書いてございますけれども、経済面としましては持続的な産業基盤の構築、社会面としては国民の豊かな食生活、地域の雇用・所得の増大、環境面としましては、将来にわたり安心して暮らせる地球環境の継承ということがございます。

次のページ、2 ページ目、御覧ください。

こちらが具体的な取組を図示しているものなんです、先ほど申し上げましたとおり、各段階として、調達、生産、加工・流通、消費といった各段階での取組を記載しております。

資料の3 ページでございますが、こちら、説明は割愛させていただきますが、戦略の骨

子でございます。

4ページを見ていただくと、本戦略における具体的な取組というのを詳細に示してございます。7項目ございます。

1つ目が、資材・エネルギー調達における脱輸入・脱炭素化・環境負荷軽減の推進。2番目として、イノベーション等による持続的生産体制の構築。3番目として、ムリ・ムダのない持続可能な加工・流通システムの確立。4番目として、環境にやさしい持続可能な消費の拡大や食育の推進。5番目として、食料システムを支える持続可能な農山漁村の創造。6番目としては、サプライチェーン全体を貫く基盤技術の確立と連携。そして、最後の7番目でございますが、カーボンニュートラルに向けた森林・木材のフル活用によるCO₂吸収と固定の最大化ということが挙げられてございます。

先生方に本部会で御審議いただいております動物用医薬品等でございますが、これに関わる部分としては、(2)イノベーション等による持続的生産体制の構築のうちの①高い生産性と両立する持続的生産体系への転換というところが該当します。

1ページ飛ばしまして、6ページ、御覧ください。

まず、畜産に関してですが、今後、行うべき取組のその他の部分でございますが、迅速かつ的確な診断手法の開発など、抗菌剤に頼らない畜産生産技術の推進というものが挙げられております。また、本資料には記載がないのですが、この戦略の本体で、多機能で省力型の革新的ワクチンの開発というものも挙げられてございます。これが、畜産業です。

次、最後の7ページでございますが、水産養殖分野に関しましては、ここの上の囲みのところですが、ワクチン開発・普及の加速化等抗菌剤に頼らない養殖生産体制の推進を図るということが記載されております。これらの取組によって、養殖における環境負荷の軽減ということが戦略の中で挙げられております。

農林水産省といたしましては、本戦略も踏まえまして、生産現場、獣医療現場で必要な動物用医薬品等が迅速に現場に届けられるよう、引き続き取り組んでまいりたいと考えております。

また、本日の資料にはございませんが、先日、11月30日付で当方の消費・安全局長から通知を発出いたしまして、医薬品医療機器等法に基づく優先審査の対象として、従来は家畜伝染病予防法に基づきます家畜伝染病と届出伝染病の対策に用いる医薬品と指定していたんですが、それに加えて、水産防疫上、養殖の水産です。水産防疫上重要な医薬品等や薬剤耐性対策、本日も御議論いただきましたが、薬剤耐性対策に資する医薬品等を追

加しておりますので、併せて御報告いたします。

引き続き、医薬品等の迅速承認に向けて、先生方の御協力をどうぞよろしくお願いいたします。

また、ここからお願いなんです、本日御紹介した、みどりの食料システム戦略につきまして、大学での講義であるとか先生方の御講演とか、そういう場で、関連した情報発信の機会があれば、農林水産省がこういう戦略を打ち出したそうだよということで、できれば御紹介いただければ幸いです。

以上です。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。

情報提供ということですので、どうですか、何かもし、もし、ここでどうしてもお聞きしたいという委員の方がいらしたら、御質問等受けたいと思いますけれども。よろしいですかね。特にないようですので、それでは、どうもありがとうございました。

以上で予定していました議事は終了いたしました。委員の先生方から、何か追加の御発言等ございますでしょうか。

特にないようですので、以上で本日の議事を終了いたしますが、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、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4年3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、次回開催は来年の3月9日水曜日の午後ということで、対面できるか、オンラインになるのか、まだ悩ましいところだと思いますけれども、よろしくをお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○事務局 特にございませんが、開始時刻遅れたこと、申し上げます。また、長時間にわたり、御審議ありがとうございました。

以上でございます。

○山田部会長 本日は、委員全員がウェブ参加という状況の中で、長い間御審議いただき、ありがとうございました。これにて閉会したいと思います。どうもお疲れさまでした。失礼します。

午後4時54分閉会