

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4年6月8日（水）

14：07～16：42

動物医薬品検査所 研修室

議 事 次 第

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

【審議事項】

- （１）動物用医薬品及び動物用外国製造医薬品の製造販売承認の可否及び再審査期間について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

- ①ポーシリスAPP+ERY RTU

MSDアニマルヘルス株式会社

（新動物用配合剤）

【資料No. 1】

*製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の可否

- ②ユニストレインPRRS-10、同50、同50ID

LABORATORIOS HIPRA, S.A.

（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可否

- （２）動物用医薬品の製剤販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の可否について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ①エラディア

株式会社ビルバックジャパン

(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可否

④オルベシール

ゾエティス・ジャパン株式会社

(新投与経路動物用医薬品)

【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可否

(3) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

【資料No. 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

(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. 6】

①メトロニダゾールを有効成分とするもの

【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. 7】

(2) 動物用医薬品等の副作用報告について(令和3年度)

【資料No. 8】

(3) 動物用生物由来製品の感染症定期報告について(令和3年度)

【資料No. 9】

(4) 動物用医薬品等の再評価に関する報告について(参考)(令和3年度)

【資料No. 10】

【その他】

・家畜疾病(豚熱及び高病原性鳥インフルエンザ)の最近の発生状況

【資料No. 12】

5 閉 会

午後2時07分開会

○山田部会長 定刻を若干遅れましたけれども、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ます。本日は笠井委員、前田委員、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。出席委員は16名、今、弓削田先生がちょっと入っていないので実際には15名ですけれども、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。本日御出席の委員は、全員がウェブ会議によるリモート参加をしていただいております。川本委員からは、16時までの御出席との御連絡を頂いております。

開催に先立ちまして、事務局に異動がありましたので、事務局の方から御紹介をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 この4月1日で動物医薬品検査所長を拝命いたしました、嶋崎智章でございます。3月までは、当所の検査第一部長ということでお世話になっておりました。今度は所長ということなんですけれども、引き続き御指導、御鞭撻のほどをよろしく願いいたします。

まず、最初に、今回から新たに委員をお願いしております方を御紹介させていただきたいと思います。

農研機構動物衛生研究部門長、所長の勝田賢委員でございます。勝田先生、一言、御挨拶いただけますでしょうか。

○勝田委員 農研機構動物衛生研究部門の勝田でございます。

筒井前所長が退職されまして、今年度から本委員を引き受けるということになりました。私、家畜微生物学、細菌の特に薬剤耐性とかを専門にこれまでやってきたんですけれども、そのような知識がこの部会で生かせればというふうに思っております。

また、先週は厚労の方で開かれた別の再生医療機器の部会の方にも出席してきたところなので、そちら等で多少なりとも審議には慣れてきたかと思っております。本日はよろしくお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 ありがとうございます。

それでは、今年度初めての動物用医薬品等部会開催に当たりまして、私の方から一言、御挨拶申し上げたいと思います。

いつもですと、まず最初に家畜衛生のトピックの御紹介をしているんですけれども、今

日は最後に本省の方から情報提供がございますので、私からはちょっと別のことを御紹介させていただきたいと思います。

まず、補正予算でございます。先月5月31日に、物価の高騰対策に充てる22年度の補正予算が国会で可決成立いたしました。一般会計の歳出総額は2兆7,009億円ということでございます。

この補正予算は原油価格、それから物価高騰等の総合緊急対策、これの財源でございますけれども、農林水産省関係といたしましては、肥料、飼料ですとか食品原材料、これの価格高騰対策に充てられるものでございます。

肥料、飼料の価格の高騰につきましては、一般紙ですとかニュースでも取り上げられるほど、深刻な状況でございます。それに同じくしまして、動物用医薬品等の製造に要する原材料も価格が高騰しているというふうに聞いております。また、さらに動物用医薬品の原材料の多くは輸入に頼っておりまして、安定的な入手もままならないという状況のようでございます。

当所は、御承知のとおり、動物用医薬品等の品質確保及びその安定供給を使命としているところでございますけれども、コロナですとか原油高、それからウクライナの戦争等々、この先はどうなるか分からない要因がたくさんある状況におきまして、動物用医薬品等の安定供給に向けて何ができるのかということを業界とも連携しながら考えていこうというふうに行っているところでございます。

この先、具体的な対策を講じるに当たりまして、委員の先生方の御意見ですとか、お知恵を拝借しなければならないことがあるかもしれません。そのときはよろしくお願いいたします。

次に、薬剤耐性、AMR対策についてでございます。我が国のARM対策のアクションプラン、これは2016年に関係閣僚会議で策定されまして、当初、2020年までの5年間の取組目標というふうにしておりましたが、新型コロナの影響もありまして、令和4年度、今年度まで延長されました。また、3月末には次期アクションプランを今年度中に策定するということも正式に決定されているところでございます。

当所は、御案内のとおり、動物分野の基幹検査機関といたしまして、これまで薬剤耐性菌のモニタリング調査等の充実・強化をしているところでございますけれども、スローパンデミックと呼ばれます、このAMRに対しまして、次期アクションプランの検討も含め、引き続き確実に対応していきたいというふうに考えているところでございます。

さて、本日は医薬品の承認に係る御審議が4品目、そのほか製剤基準の改正、使用基準の改正等をお諮りする予定になってございます。盛りだくさんでございますが、よろしくお願いをいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、事務局の方から配布資料の確認をお願いいたします。

○事務局 配布資料について御説明さしあげます。

当日配布資料につきましては、委員の皆様にあらかじめメールでお送りしておりますので、ファイルを開いて御覧ください。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及び審議のために配付される資料等の取扱いについて、並びにNo. 12として、家畜疾病の最近の発生状況となっております。

また、iPad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上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。

御意見がある場合につきましては、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、審議のために配付される資料等の取扱いについて、御覧いただき、慎重なお取扱いをお願いいたします。

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 どうもありがとうございました。

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を、事務局よりお願いいたします。

○事務局 まず、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、御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をしております。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、御協力のほどよろしくお願い申し上げます。

また、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、あらかじめ御意見をお伺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対して、御意見のある委員の先生、いらっしゃいましたら、マイク、カメラをオンにして御発言ください。よろしいでしょうか。

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 各委員の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、利益相反により、審議事項（２）②のオルベシール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す。

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）の動物用医薬品及び動物用外国製造医薬品の製造販売承認の可否及び再審査期間について、動物用生物学的製剤調査会関係の①ポーシリスAPP+ERY RTUについて、動物用生物学的製剤調査会座長の河合委員の方から御説明をお願いいたします。

○河合委員 ありがとうございます。

ポーシリスAPP+ERY RTUはMSD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Apx I トキソイド、アクチノバシラス・プルロニューモニエApx II トキソイド、アクチノバシラス・プルロニューモニエApx III トキソイド、アクチノバシラス・プルロニューモニエ菌体外膜たんぱくであるOMP及び豚丹毒菌アルカリ処理菌体抗原を有効成分とし、アジュバントとしてトコフェロール酢酸エステルを含有する豚用のワクチンです。

本製剤は、4月13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。よろしくお願いします。

○事務局 事務局でございます。

審議品目について御説明さしあげます。

先ほど小林委員と弓削田委員が会議室に入られておりませんでした。弓削田先生がただいま入室されました。小林先生につきましては、パソコンの通信ですかね、まだ入室されておりましたが、続行させていただきます。

それでは、iPad資料内のページ数を読み上げながら、御説明をさせていただきます。

1ページ、審議経過票を御覧ください。ただいま、会議室の中の画面表示上にも表示しております。審議経過票1ページ目を御覧ください。

本製剤は胸膜肺炎の発症防御及び豚丹毒の予防を効能・効果とする不活化ワクチンで、アジュバントとしてトコフェロール酢酸エステルを加えた、豚用のワクチンです。

主剤及びアジュバントは既に国内で販売されているポーシリスAPP-N及びポーシリスERYと同一であり、1回投与量当たりのそれらの含有量も同じですので、既承認のワクチンを組み合わせた新動物用配合剤として審査されております。

98ページ、起源又は開発の経緯を御覧ください。

本剤、新動物用配合剤として、効力に関する試験の一部及び臨床試験の資料の添付を省略して、申請されております。

なお、ポーシリスAPP-Nは、表1-1-1-2にありますように、平成10年に承認されたポーシリスAPPの製造用株とApx II トキソイドの1頭分当たりの分量を変更して、平成19年に承認を受けた製品となります。そのため、今回の申請において、安全、薬理及び臨床の各試験並びに再審査の成績に関しては、ポーシリスAPPの試験成績が添付されております。

102ページ、御覧ください。

本剤と既承認製剤の特徴を表の1-1-2-1及び1-1-3-1に示しております。

用法及び用量は、6週齢以上の豚の頸部筋肉内に4週間隔で2mLを2回注射するとされ、
効能・効果は、豚のアクチノバシラス・ブルロニューモニエ血清型1、2、5、7、9及び10型菌感染症、胸膜肺炎ですが、発症防御及び豚丹毒の予防と設定されており、両既承認製剤の特徴を包括しております。

申し訳ございません、小林先生ですが、まだパソコン、携帯等ともに、職場にも連絡が
つながっておりませんので、引き続きコンタクトを取っていきたいと思います。失礼いた
します。

104ページ、御覧ください。

表1-4-2-1及び1-4-3-1です。

同種・同効ワクチンとしては、“京都微研”ピッグウィーン-EAがございます。こちらは、
豚丹毒及びAPP血清型1、2、5型菌感染症の予防を効能効果とし、APP及び豚丹毒ワクチ
ンの市場において、製品別の販売高が2016年以降1位となっておりまして、接種回数を減
ずることができる混合ワクチンが使用者にとって重宝されていると考えられます。

109ページ、物理的、化学的性状です。

本製剤、シードロット製剤として申請されております。既承認製剤のポーシリスAPP-N
はシードロット製剤ですが、ポーシリスERYはシードロットとしては未承認であり、今回、
シードロット規格への適合確認のため、マスターシード菌及びワーキングシード菌の品質
試験の設定と小分け製品の毒性限度確認試験の検討を行い、審査されました。

126ページ、製造方法を御覧ください。画面、一度途切れまして、失礼いたしました。

図3-1-1-1～6に製造方法をフローチャートで示しております。本剤は、オランダに所
在する製造所において、原液の製造から小分け製品までの製造を行っております。

128ページ、図の3-1-1-6、小分け製品で設定した品質試験をオランダと国内の2か所の
製造所で実施し、試験に合格した製品を出荷することとなります。

小分け製品の品質試験の詳細につきましては116ページに表に示しておりますが、力価
試験につきましては、ポーシリスAPP-N及びポーシリスERYで設定しているウサギ及びマウ
スを用いた試験方法を変更せずに準用しております。

133ページ、安定性に関する試験成績を御覧ください。

長期保存試験は製造後36か月まで継続する予定であり、これまでに製造後24か月までの
安定性を確認しております。

136ページ、安全性に関する試験です。

表5-1-1ですが、用法及び用量に従い、申請製剤の2 mLを8頭の豚に6週と10週齢で2回筋肉内注射したとき、体温上昇並びに元気消失及び投与部位の局所反応を認めましたが、これらの所見は投与翌日には消失することが確認されております。

また、投与部位の肉眼所見及び病理所見においても、既承認製剤のポーシリスAPP及びポーシリスERYの安全性試験で認められた所見の程度を上回るものではなかったことから、申請製剤の安全性に問題はないと判断されております。

142ページ、薬理試験です。

申請製剤の有効性の評価については、主剤、アジュバント及び含有量が同一の既承認製剤であるポーシリスAPP-Nの先発品であるポーシリスAPP及びポーシリスERYで確認された最小有効抗体価を指標にしております。

143ページ、表6-2-1を御覧ください。

ポーシリスAPPのAppに対する最小有効抗体価に関する試験成績を示しております。

ポーシリスAPPを接種した群では、対照群に対し、Appの1型菌及び2型菌による攻撃による死亡数や肺病変スコアが軽減されました。

また、非接種対照群のApp攻撃時のApx及びOMPに対するELISA抗体価は $2 \log_{10}$ 未満、すなわち100倍未満であったことから、ポーシリスAPPのAppに対する最小有効抗体価は、ELISA抗体価として、それぞれ100倍であると判断されました。

表6-2-2ですが、豚丹毒1型菌による攻撃試験の成績を取りまとめたものです。

攻撃時の生菌発育凝集抗体価、以下WP抗体価ですが、これに比例して有効率は増加し、有効率が75%以上を示した項目数は8倍では5項目に増加し、16倍以上では7項目の全てとなりました。

144ページ、表6-2-3を御覧ください。

豚丹毒2型菌による攻撃試験の成績を示しております。

攻撃時のWP抗体価が16倍及び64倍では、7項目の全てが有効率100%を示しました。

以上の成績から、豚丹毒の1型及び2型菌に対する最小有効抗体価は、全ての評価項目で有効と判定されたWP抗体価の最小値である16倍と判断されております。

表6-3-2-1ですが、申請製剤とポーシリスAPP-N及びポーシリスERYの有効性の比較成績を示しております。

試験には6週齢のSPF豚を1群当たり6頭ずつ組み入れ、計4群を設定しております。

第1群にはポーシリスAPP-N、第2群にはポーシリスERY、第3群には申請製剤、第4群にはPBSをそれぞれ2 mLずつ頸部の筋肉内に注射し、4週後に2回目の注射を同様に行いました。注射前、第1回注射後4週、6週及び8週後の4時点で採取した血清について、Apx、OMP及びERYに対するELISA抗体価及びWP抗体価を測定しました。

146ページ～148ページの図の6-3-3-1～5及び表6-3-3-1～3にその試験成績を示しております。

2回目投与後2週及び4週におけるAPP+ERY群のApx I、II、III及びOMPに対するELISA抗体価及びERYに対するWP抗体価は、既承認製剤で示されているApp及びEryに対する最小有効抗体価、それぞれ100倍及び16倍以上を示したことから、APP-N群又はERY群の抗体価の平均値との比較でも有意差は認められなかったことから、被験薬の有効性はその持続性の点も含め、既承認製剤と同等であると判断されております。

150ページ、臨床試験につきましては、申請製剤を用いた安全性試験及び薬効薬理試験の成績から、安全性及び有効性は既承認製剤と同等であると判断され、臨床試験の資料添付は省略されております。

151ページ、本剤の用法及び用量は安全性試験により、効能又は効果は薬理試験が設定の根拠となっております。

調査会の論点としては、2点ございました。

1点目は、APPの抗原原液の試験で測定した抗原単位について、判定基準を設定しないことについて御意見ございました。これにつきましては、最終バルクを製造する前の工程のApx並びにOMP抗原混合液を製造する工程で、各原液の仕込み量を決定する目的のための原液の抗原単位は設定されております。抗原量の低い原液であっても、高い抗原量の原液と組み合わせることで規格に適合する最終製品を製造することは可能であるとされ、EUにおいても採用されている実績のある製造方法ということです。

最終的には、小分け製品の品質試験として、バッチごとにウサギを用いて各抗原に対する抗体応答を測定する力価試験とマウスを用いた安全性試験を実施しておりますし、あとは、製造所のGMP管理と併せて、混合液の品質が適切に担保される体制を確保することとされました。

2点目は、組み合わせた既承認製剤の先発品であるポーシリスAPPの薬効薬理と臨床試験データについて、統計上の処理と解釈が試験に用いた動物の頭数が当時少なかった等、当時の状況も影響しまして、十分ではなかった点がある可能性があるということでした。

これにつきましても、過去に承認され、再審査も終了した製剤同士の組合せであり、再評価案件にも該当しておりませんので、詳細な説明等は割愛させていただきますが、ワクチンの有効性の評価及び効能・効果の表号につきましては、今後、新規にデータを取り扱う際は十分留意することといたします。

品目につきましても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。

ただいまの事務局からの御説明に対しまして、委員の皆様、御意見、御質問等がありましたら、よろしくお願いいたします。御意見、御質問のある先生におかれましては、カメラをオンにして、御発言ください。マイクとカメラをオンにして。よろしいでしょうか。

それでは、特に御意見がないようですので、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。本剤について、特に委員の先生方から、これといった問題点、指摘されていけませんので、本剤については承認することを可としたいと思いますが、いかがでしょうか。この決定に対して、御意見のある先生、いらっしゃいましたら、カメラ、マイクをオンにして、御発言願います。

それでは、特に御異論がないようですので、本剤については御承認いただけたものと認めたいと思います。

○事務局 事務局でございます。

御審議いただき、ありがとうございました。

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 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（１）の動物用医薬品及び動物用外国製造医薬品の製造販売承認の可否及び再審査期間について、動物用生物学的製剤調査会関係の②ユニストレインPRRS-10、同50、同50IDについて審議を始めたいと思います。最初に、動物用生物学的製剤調査会座長の河合先生の方から、御説明をお願いいたします。

○河合委員

ユニストレインPRRS-10、同50及び同50IDはラボラトリオス・イプラ・エス・アから申請された製剤で、弱毒豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、VP-046 BIS株（シード）を有効成分とする豚用の生ワクチンです。

本製剤は4月13日に開催された動物用生物学的製剤調査会において、事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年としています。

詳細につきましては、事務局から説明があります。よろしくお願いします。

○事務局 ありがとうございました。

すみません、事務連絡2点ございます。

小林先生、会議室に入られましたので、お知らせいたします。

あと、それと、すみません、先ほど、私、最後、再審査期間、新有効成分含有というふうに申し上げましたが、申し訳ございません、ポーシリスAPP+ERY RTUにつきましては、新動物用配合剤ということで再審査期間6年とさせていただきます。訂正させていただきます。

それでは、iPad内の資料を用いて御説明さしあげます。

資料はユニストレインPRRS-10の資料No. 2-1を用いて御説明いたします。1ページ目、審議経過票です。

本製剤は、ユニストレインPRRS-10、50及び50IDの3製剤として申請されております。

豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、以下PRRSウイルスですが、この感染による子豚の生産障害の軽減を効能・効果とする生ワクチンで、10と50がドーズ違いの筋肉内接種用製剤で、50IDが針なし注射器を用いた皮内接種用製剤となります。

主剤であるワクチン株がPRRSウイルスの遺伝子型1型の欧州型で、国内の既承認製剤は全て遺伝子型2型の北米型の製剤であることから、新有効成分含有動物用医薬品として審査されました。

令和2年1月14日に生物学的製剤調査会にて、申請製剤の国内流行株への有効性と有用性を示す資料を充実させるとともに、製造用株について野外株や既承認ワクチン株との組換えウイルス発生の危険性を説明することとして、継続審議となり、今年4月13日に再度審議されております。

ユニストレインPRRS-10及び50の用法及び用量は、乾燥ワクチンに添付の溶解用液であるPBSを加えて溶解し、その2mLを2週齢以上の子豚の頸部筋肉内に接種するものです。

1ドーズ当たりの主剤の量は同一ですが、賦形剤の量が異なるため、別製剤として申請されております。

ユニストレインPRRS-50IDは針なし注射器を用いた皮内接種用に開発した製剤であるた

め、投与量は1ドーズ0.2mLに減量されておりますが、1ドーズ当たりの主剤の量はほかの2製剤と同一です。溶解ワクチン0.2mLを医療機器として既に承認されたイブラデルミックという針なし注射器を用いて、2週齢以上の子豚の頸側部皮内に接種することとなっております。

617ページ、開発の経緯を御覧ください。

PRRSウイルスは、豚の呼吸器病や死流産を起こすウイルスで、届出伝染病に指定されております。

PRRSウイルスは、抗原性及び遺伝子配列の違いから、1型の欧州型と2型の北米型の2つの型に分類され、国内では主に北米型が流行しております。

638ページ～639ページ、表の1～3を御覧ください。

本製剤の開発に当たり、国内での欧州型PRRSウイルスの浸潤状況を調査しております。本調査に使用された○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○では北米型のウイルスによる抗体に対して交差反応が認められることがあり、調査で認められた欧州型に対する陽性率がそのまま野外での欧州型の浸潤状況を反映しているものではないとも考えられますが、○○○での欧州型に対する抗体陽性率は○○○○、○○○では○○○○○、○○○では○○○と、国内での欧州型若しくは血清学的に欧州型に類縁のウイルスの浸潤を示唆する結果が得られております。

648ページ、表1-6-1-1を御覧ください。

本製剤は欧州では2013年3月に一括承認されており、アジアでは○○、○○○○○、○○、○○で承認をされております。

709ページ、物理的、化学的性状を御覧ください。

ワクチン株には、スペインで分離された野外株である5710株を株化細胞の○○○○○○由来の○○○○○○○○で継代し弱毒化したVP-046 BIS株を使用しており、シードロット製剤として申請されております。

711ページ、表2-2-1でワクチン株の遺伝学的性状を御説明いたします。

この株と欧州型PRRSウイルスの標準株であるLelystadウイルス株との相同率は○○○○○で、欧州型PRRSウイルスであることが確認されております。

816ページ、製造方法を御覧ください。

シードロット製剤ですので、シードロット規格に適合しましたセルシードとシードウイルスを使用して製造し、包装まで全てスペインのイブラ社の製造所で行っております。

851ページ、安全性試験を御覧ください。

2週齢の子豚を常用量群、高用量群、これは〇〇〇〇〇〇ですが、非接種の対照群の3群に分けまして、本剤接種後の〇〇〇〇〇〇及び〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇、〇〇〇〇を観察するとともに、試験終了時に〇〇を行っております。

866～867ページを御覧ください。

高用量群で一過性の元気消失、接種部位の腫脹等見られましたが、常用量群ではワクチンに起因すると考えられる一般臨床症状及び接種局所の接種反応は認められませんでした。また、剖検でもワクチンに起因すると考えられる異常所見は認められませんでした。

868ページ、薬理試験です。

10-1の試験では、接種経路の検討を行っております。〇〇〇〇子豚に、噴霧、経鼻、筋肉内の3経路で本製剤を接種し、接種〇〇〇後に欧州株の強毒株で攻撃を行っております。

その結果、筋肉内投与で接種〇〇〇後に〇頭中〇頭が抗体陽性になりました。

[illegible]

このことから、本製剤では、筋肉内投与が接種推奨経路であることが確認されております。

877ページ、10-2の試験では、免疫持続期間の検討を行っております。2週齢の子豚の筋肉内若しくは針なし注射器を用いて皮内に本製剤それぞれ1用量を接種し、接種168日後に欧州株の強毒株で攻撃を行いました。

抗体応答は接種〇〇〇日後に、筋肉内接種で〇〇頭中〇〇頭、皮内接種群は〇〇頭〇〇頭陽性でした。

[illegible]

このことから、免疫の持続期間は少なくとも接種後168日間であり、肥育豚の平均出荷日齢である〇〇〇〇〇〇は有効であることが確認されております。

また、筋肉内接種と針なし注射器を用いての皮内接種でも有効性に違いがないことが確認されております。

887ページ、10-3の試験では、移行抗体の影響について検討を行っております。

移行抗体陽性子豚及び陰性子豚に本製剤を筋肉内接種し、〇〇〇後に欧州株の強毒株で

その結果、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○は○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○ものの、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○は、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○認められました。

906ページ、10-4の試験では、国内で分離された北米側のウイルスに対する有効性が、本製剤を〇〇〇の子豚の筋肉内に接種し、接種〇〇〇後に国内分離株北米型で攻撃を行うことで検討されております。

その結果、攻撃後〇〇〇において、本製剤を接種した群では、欧州型及び北米型に対するELISA抗体両方が〇〇〇〇〇〇〇〇〇、既承認製剤を接種した陽性対照群では、欧州型に対する抗体が〇〇〇〇〇、北米型に対する抗体が〇〇〇〇〇〇〇〇となりました。

以上のことから、本剤の抗原性は欧州型ですが、現在日本で流行している野外株である北米型に対する有効性も確認されています。

本薬剤の臨床試験は、既承認のワクチンを陽性対照群とし、〇〇〇〇の2農場で実施しました。両農場とも、治験前の調査でPRRSの発生若しくは発生の疑いがあることを確認しております。

表14-1-51に有効性、52に安全性のまとめを示しております。

また、安全性についても陽性対照群と同等以上であり、本製剤の安全性も確認されています。

15

たきます。

それでは、1回目の生物調査会で継続審議となりました指摘事項に対する御説明をいたします。

資料11ページ目、1つ目の御指摘は、欧州型のPRRSウイルスの国内浸潤状況について、北米型と交差反応を生じない方法（中和試験等）により確認したデータを用いて説明するとともに、我が国における申請製剤の必要性について説明してくださいということでした。

12ページ目、日本国内での1型PRRSの浸潤状況について御説明いたします。

国内で2009年に欧州型の検出報告ありましたが、それ以来は確認されておらず、〇〇〇〇年に国内病性鑑定由来のPRRSウイルス株〇〇株、それと〇〇〇〇年に採取された〇〇〇〇及び〇〇〇〇由来血清〇〇〇検体、及び〇〇〇〇年に〇〇〇〇〇から分与された血清〇〇〇〇検体、全て遺伝子型は2型の北米型でした。

19ページ、表3、他国における浸潤状況を御覧ください。

1型PRRSウイルスは、既にマレーシア、フィリピン、韓国、台湾、タイ及びベトナムなど、多くの近隣アジア諸国に浸潤しており、国内に欧州型ウイルスが侵入するリスクは既に存在しているというふうに考えられます。

14ページの表1に、本製剤接種後、攻撃試験による有効性確認試験の概要と、あと、17ページの表2に本製剤の野外使用時の有効性確認報告の概要を載せております。

これらの各国の試験及び報告により、本製剤の欧州型のみならず、北米型ウイルスに対する有効性が各試験で確認されております。

13ページを御覧ください。

2020年の国内分離株を用いた論文では、欧州型ウイルスによる免疫は、北米型ウイルスによるウイルス血症を低減する可能性が示唆される一方、北米型ウイルスによる免疫は欧州型ウイルスには交差防御性を示さない可能性が示唆されており、さらなる検証が必要であると著者が記載しております。

21ページ～22ページ、皮内投与の有益性について、御覧ください。

ユニストレインPRRS-50IDは、針なし注射器を用いて皮内投与する製剤です。既承認製剤はいずれも筋肉内注射を用法としておりますが、皮内投与は動物のストレスを軽減し、ワクチン接種労力を軽減します。また、針を介した感染の低減、折れた針の残留がなくなることにより、食肉としての安全性が高まる上、接種事故の減少が期待され、新たな選択肢となり得る利点があると考えられます。

28ページを御覧ください。

申請製剤の野外使用により、日本国内において、野外株や既承認ワクチン株との組換えウイルス発生が懸念されます。北米型及び欧州型の両方のPRRSウイルスが野外流行しており、かつ申請製剤が使用されている国における申請製剤の使用状況及びワクチン株由来の組換えウイルスの発生の有無等について説明してください。また、組換えウイルスの発生の危険性がある場合、極力回避する方法について、使用上の注意に記載することを検討してくださいというものでした。

○○○○○○を行った結果、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
とが分かりました。

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○によると、○○○○○○○○○○○○○○○及び
 ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○を○○○○に○○○○○○○○○○ところ、○○○○○○○
 ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○が、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○でした。

また、〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇は、〇〇〇
〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇の〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇としております。

29ページを御覧ください。

[illegible][illegible]

〇〇〇〇〇この組換え事例について検討し、生ワクチン株と野外株の組換えリスク又は2つの生ワクチン株間の組換えリスク及びそれらから生じる潜在的な有害事象のリスクは低いものであると結論づけております。

30ページの2段落目を御覧ください。

現在、日本国内に主に浸潤しているPRRSウイルスは2型の北米型であり、1型の欧州型PRRSウイルスは2009年以降、報告はありません。このことから、本製剤と既承認製剤のワクチン株又は野外株との間で組換えウイルスが発生する可能性は非常に低いと考えられます。

本製剤販売以来、世界各国で〇〇ドーズ以上使用されておりますが、病原性が復帰した

との報告はなく、製造用株は安全性が高いことから、組換えウイルスが発生する可能性は低いと考えられております。

一方、本製剤は生ワクチンであることから、使用者に組換えウイルス発生の可能性について、既承認製剤同様に注意を促すため、使用上の注意には既承認製剤と同様の注意喚起を記載しております。使用者にはほかのPRRSウイルスとの組換えウイルスが発生する可能性について情報提供し、それを避けるための必要な対策を講じられるよう記述しております。

以上が指摘事項に対する御説明となります。

最後に、主剤の表記について、1点御説明を差し上げます。

これまで、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスは、PRRSウイルス遺伝子型1型は欧州型、遺伝子型2型は北米型という名称で区別をしておりましたが、ウイルス分類が改正され、それぞれベータアルテリウイルススード1及びスード2とされたところです。これに伴い、本製剤の主剤表記も「Betaarterivirus suid 1」と修正をさせていただきました。

なお、既承認製剤の表記につきましても、包装資材の切替えタイミング等で各社に御検討いただく予定としております。

品目について、御説明長くなりましたが、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、ただいまの事務局からの御説明に対して、委員の先生方から御意見、御質問等がありましたら、御発言お願いいたします。特にございませんでしょうか。

それでは、特に御発言がございませんので、議決に入りたいと思います。本剤についても特段の御意見等がございませんので、御承認を頂けたものとしたいと思いますが、その決定に関して御異議等ございませんでしょうか。

特に御異議等ないようですので、御承認いただ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。

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。御審議いただき、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（2）に入りたいと思います。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。動物用一般医薬品調査会関係の③エラディアについて、審議したいと思います。

まず最初に、動物用一般医薬品調査会座長の鳥居先生の方から、御説明をお願いいたします。

○鳥居委員 鳥居の方から説明させていただきます。

エラディアは株式会社ビルバックジャパンから申請された、メトロニダゾールを有効成分とする製品で、犬のジアルジア症を効能とする経口投与剤です。

本剤は、4月19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、原薬及び製剤は毒劇薬に指定されないことは妥当と判断しました。

詳細につきましては、事務局から説明させていただきます。よろしくお願いします。

○事務局 事務局代わりまして、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、エラディア、ビルバックという資料をお開きください。

1 ページ目の審議経過票にありますとおり、本剤エラディアは株式会社ビルバックジャパン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。

本剤の有効成分はメトロニダゾールで、製剤1 mL当たり125mgを含有しています。

メトロニダゾー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、審議会審議区分2の新有効成分含有動物用医薬品として御審議を頂くものです。

5の用法及び用量を御覧ください。

本剤は体重1 kg当たりメトロニダゾールとして50mg、製剤として0.4mLを1日1回又は25mg、製剤として0.2mLを1日2回、5日間～7日間経口投与して用います。

経口投与の方法につきましては、附属のシリンジを用いて直接口の中に投与するか、少量の餌に振りかける、又は混ぜて投与します。

この投与により、6の効能又は効果にあります犬のジアルジア症に対して有効性を発揮するものです。

続いて、本申請の概要を説明いたします。

274ページをお開きください。

メトロニダゾールはニトロイミダゾール系の抗原虫薬で、原虫体内の酸化還元系によりニトロソ化合物を生成します。このニトロソ化合物が原虫のDNAと結合して、DNA合成を阻害することで抗原虫作用を発揮します。

ページ中ほどでございますが、日本では犬のジアルジア症に対する動物用医薬品が承認されておらず、主に人用のメトロニダゾール製剤が使用されております。

人用のメトロニダゾール製剤は糖衣錠で、用量の調整が必要であること、また、錠剤を分割した際、断面からメトロニダゾール特有の苦みを感じて吐き出す症例があることなどに着目し、本剤が開発されました。

本剤は懸濁液剤でございまして、用量の調節は容易であり、また嗜好性を高めるための矯味剤を配合する工夫が施されています。

本申請は、犬及び猫に使用実績のある人用医薬品を愛玩動物用医薬品として特例で承認申請するという運用を適用して、臨床試験を実施しない代わりに、国内外の臨床経験に基づく文献情報を収集するとともに、使用実態調査を実施することで有効性及び安全性を評価しております。

この運用を適用した申請について御審議いただくのは2回目ではございますが、運用の内容を簡単に御説明いたします。

ただいま画面に表示いたしましたのは、平成26年に発出した通知でございまして、この通知により、運用を導入いたしました。

具体的には、我が国の犬及び猫の獣医療現場において汎用される人用医薬品を犬及び猫用の医薬品として承認申請する場合には、臨床試験資料の添付に係る特例といたしまして、国内の臨床経験を取りまとめた使用実態調査及び国内外の臨床経験に基づく文献情報等を取りまとめた資料をもって、臨床試験資料に代えることができることとしております。

この運用を適用して承認された製品は、2番のところでございますけれども、承認後2年以内を目途に有効性及び安全性に関する情報を収集し、その結果を動物医薬品検査所に提出することとなっております。

3番でございまして、その結果を審査した結果、検証が必要と判断された場合は、国内1か所以上の施設において製造販売後臨床試験を実施し、その結果を動物医薬品検査所に報告することとなっております。

本申請は以上の運用に沿って申請されているため、臨床試験成績の代わりに使用実態調査等が概要書に記載されております。

なお、人用医薬品は錠剤で、申請する動物用医薬品は液剤であり、剤形が異なることから、両製剤の生物学的同等性についても評価をしております。

臨床試験に代わる使用実態調査等につきましては、資料の構成上、1番の起源又は開発の経緯の項目に記載されていますが、いつものように安全性から説明させていただきます。

561ページの下段、表の9-1を御覧ください。

対象動物である犬を用いた安全性試験の結果の概要が、このページから次のページにかけて記載されております。

本剤の安全性試験は、常用量である25mg、2倍量の50mg、3倍量の75mg、5倍量の125mgをそれぞれ1日2回投与する群に加え、水を投与する対照群を設定しております。投与期間は、それぞれ5倍量以外の群では15日間です。5倍量の群では、最初の10日間は水、あとの5日間は被験薬を投与しております。

結果でございますが、15日間の連続投与では3倍量まで、5日間の連続投与では5倍量まで、安全性に対する懸念は観察されなかったと結論づけられました。

続きまして、臨床試験に代わる使用実態調査について御説明いたします。

ページを戻りまして、301ページを御覧ください。

ここに、使用実態調査の概要が記載されております。

中ほど、今、画面の中央ですけれども、調査方法の項目の冒頭にありますとおり、調査の対象とした症例は犬のジアルジア症と診断された犬に対して、メトロニダゾールの経口投与剤を用いて治療を施した症例です。これらの症例について、有効性及び安全性に関する情報を集め、解析しております。

有効性は、調査方法の項目の中ほどにあるとおり、最終投与後3日以内にジアルジアの検査を行い、糞便からシストが検出されないこと、又はジアルジア抗原が検出されなかった症例を有効と判定することとしております。

次の302ページ、表の1-8を御覧ください。

調査で収集した症例の地域分布を一覧にしております。

ここにありますとおり、広く日本国内から254症例、少し下にスライドいたしますけれども、254症例を収集しまして、その中で57症例を除いた197症例を有効性の解析対象としております。

次に、有効性の判定結果についてです。

308ページの表1-16を御覧ください。

投与5日間での有効率は96.8%、投与7日間での有効率は97.8%でした。6日間での評価をした症例はありませんでした。

次に、表1-17を御覧ください。

ここには、有効性の要因解析の結果を一覧にしておりますが、性別、年齢、体重等に分けて解析したところ、いずれも90%を超える有効率でした。

次に、安全性についてです。

309ページをお開きください。

調査の対象は有効性の評価の対象から除外した57症例を含めた254症例としたところ、1症例に有害な反応が認められました。この症例では、全般性発作と振戦が間欠的に認められ、因果関係有りとは判定されています。有害事象の発生率は0.4%でした。

なお、この症例は胆泥症の治療を目的に、体重1kg当たり50mgを1日2回31日間投与されており、申請する用法・用量を超えるものでした。

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4年2月7日の動物用一般医薬品調査会で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。

ページ中ほどから記載されておりますとおり、調査会において、米国における用法及び用量や副作用等の情報を精査した上で、有効性及び安全性に関して全体にわたって説明することとの御指摘を頂きました。

これは、米国では今回申請している用量よりも低い用量での投与が推奨されているとの情報があること、また、申請する用量でも神経学的な影響が認められていることによるものでした。

御指摘に対する回答が2ページ目以降に記載されております。

まず、有効性でございますが、改めて、米国における用法・用量に関する情報を精査したところ、申請する用法・用量を見直すまでの根拠は得られませんでした。しかしながら、使用実態調査の結果、申請する用量より、低い量でも有効性が認められた症例があったことから、その点について情報提供する旨を回答しております。具体的には、このページの⑤その他の注意として、使用上の注意として追加するという内容でした。

なお、後ほど御説明いたしますが、この記載は誤解を招くという御指摘を頂きまして、修正するようにとの御指摘を継続審議の際に頂戴しております。

安全性につきましては、御指摘のとおりであったことから、使用上の注意において情報提供する旨を回答しております。具体的には、このページの④副作用の項目を追加するという内容でした。

以上の内容で、本年４月19日に開催されました動物用一般医薬品調査会で継続審議を頂きました。

もう一度、１ページを御覧ください。

令和４年４月19日の審議の結果でございますけれども、廃棄に当たっての注意喚起を追加すること、及び先ほど申し上げました、低用量での有効性を標榜することについて修正することとの御指摘を頂きました。

詳細な説明は割愛させていただきますが、41ページ～42ページにかけまして、申請者からの回答が提示され、調査会の委員の皆様へ回答をしたところ、妥当との御判断を頂きました。

以上のような結果を経まして、本部会に上程を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。

本剤の有効成分であるメトロニダゾールは人用医薬品として承認された有効成分であり、毒劇薬に指定する必要があると判断されております。今般、新たな知見は得られていないことから、毒劇薬に指定する必要はないと考えております。

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。

続きまして、再審査期間についてですが、本剤は新有効成分含有動物用医薬品でございますので、再審査期間は６年としたいと考えております。

なお、使用実態調査を臨床試験の試験成績に代える運用を適用した申請でございますので、承認後２年以内を目途に有効性及び安全性についての情報を収集し、取りまとめて報告されることとなります。

申請の概要、事務局から以上でございます。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対して、委員の先生方、御質問、御意見等ございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

○佐藤委員 国衛研、佐藤ですけれども、よろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いいたします。

○佐藤委員 御説明ありがとうございました。

この2ページの⑤のその他の注意のところが、ちょっと引かかるんですけども。先ほどもちょっと御説明あって、誤解を招くんじゃないかというような御意見もあったという話だったと思うんですけども。この記載の取扱いとか解釈というのは、農水省さんとしてはどのように考えているのかというところがよく分からないですね。

これは用量を下げるべきかということなのか、それともどういう意図なんでしょうか。ちょっと分からなかったんで、教えていただきたいんですけども。

○山田部会長 事務局、回答をよろしくお願いします。

○事務局 ありがとうございます。

この指摘、この⑤の、今表示しております⑤その他の注意のところでございますが、1回目の審議の際に御指摘を頂きましたのを受けて、申請者が回答した内容になります。今年の4月の継続審議の際に、これは誤解を招く表現だということで、さらに修正した内容がございます。

実際に、修正した後、継続審議を頂いた際に誤解を招く表現であるので修正するようにとの御指摘を頂戴したわけですが、その御指摘を受けまして、このように記載しております。

事務局から、回答、以上でございますが、十分な回答になっておりますでしょうか。

○山田部会長 佐藤委員、いかがですか。

○佐藤委員 これは、要するに、この情報を基に何を獣医師が判断すればいいのかというのがよく分からないんですね。ただ、事実を書いているだけで、あとは獣医師の判断でということのみを意図しているということですか。

○事務局 事務局でございますが、この使用上の注意を追記した経緯というのが、神経学的な徴候が低い用量でも出る可能性があるというようなことを受けて、場合によっては先生の御判断で用量を減らして使用するというようなこともお考えになる、1つの参考情報として提供した方がいいというような御判断を頂いて、記載するという事になった経緯がございます。

○佐藤委員 分かりました。

1つ心配なのは、要するに、そういうふうにお考えになった獣医師の先生が用量を下げて投与した後、結局、効かなかったといったときに、じゃ、それは誰のせいなのというこ

となんですけれども。用量を実は上げていけば、効いていたかもしれないじゃないかという話になったときに、それは誰が責めを負うんでしょうか。

○事務局 そこは、薬機法上の用法・用量というのは承認されたものですので、当然、獣医さんはそれを基に使用するわけですが、投与している段階において異常が出た場合等には、こういったことも、こういう情報も参考にいただきながら用量を調整していただくということだと思います。最終的な責任はどうかというと、場合によってということになるかと思いますが。

○佐藤委員 あとは……。分かりました。

あと、獣医学的な観点で、犬種とかで神経症状が出やすいとか、そういう判断の何か根拠になるものというのはどこかにあるんですか。この手のお薬を使うと神経症状が出やすい犬種みたいなものが既に経験的に知られていて、それを基に、結局判断するとかいうことになるんですか。そうではなくて、副作用が怖いから減らすという話ですか。

○事務局 犬種による差とか、そういった知見が残念ながらございませんので、犬の状況に応じて、個体差の状況、個体差等関係があるのか、その辺ははっきりしないので、そういった、もちろん気を付けるべき、そういった要因をお示しできればいいと思うのですが、そういった知見はないということでしたので、この範囲の情報提供になったという経緯でございます。

○佐藤委員 分かりました。ありがとうございます。

公的な保険が使えるとか、人の場合と違うので、余り、ここ、確かに深く追い詰めてもしょうがないのかもしれないんですけれども、何か、獣医師の、獣医学の世界で、要するに何か判断する根拠というか、何かそういう基礎的な知見とかがあれば、この情報も分かるんですけれども。減らして効か……。効く、そこそこ効くという……

○事務局 いろいろ調査会でも御議論を頂きまして、やはり臨床の先生方からも、1つの……、この文章というのは事実関係だけを書いてあるわけですが、そういった情報があると、用量を調整するにしても非常に心強いというような御意見が出まして、結果的にはこのような表現になっております。

○佐藤委員 すみません、しつこくて。申請者の会社の方から、これ、それこそ、市販後調査的なものというのはやる計画なんですかね。

○事務局 はい。

○佐藤委員 それは公式じゃなくても、何か、やるんですかね。分かんないですけども。

○事務局 正式な、薬機法に基づく再審査という制度がございまして。特にこれは、先ほど御説明いたしましたように、人用のものが臨床現場で使われているということで、動物用医薬品としてきちんと承認をした方がいいということで、転用ということで、症例報告によって、臨床試験に代えて使用実態調査を行うという、そういう制度に基づいて申請をしておるものでございます。ですので……

○佐藤委員 そのときにもう、要するに、結局、用量を下げたというのもちろんと記録に入るわけですか。

○事務局 そうですね。市販後の中では、いろいろな形で行われたものが。特に安全性の方で、投与されていれば、組み込まれていくということになるかと思います。

○佐藤委員 要するに、承認された形で投与したものだけをデータを集めるのではなくて、承認されていない形、適用方法のものもデータは集めるということですか。再審査のときには、再審査というのは承認をされたものについて、どうかということで再審査をすると思うんですけども、この場合は、要するに、承認された範囲以外の投与データについても収集するということですか。

○事務局 そうですね。先生、おっしゃるように、通常の再審査ですと、用法・用量に基づいたものを、有効性の方はですね、判断の基にいたしますので、確かに、そこを集めるということには、再審査の制度としてはなっていないかと思います。

○佐藤委員 分かりました。

要するに、会社の方に、承認された用法・用量以外の投与実態についても、少なくともこの記述をするからには、用量を下げた投与実態に、投与における成績についても集めた方がいいんじゃないかという、お勧めみたいなことはしておいた方がいいとは思いますが、それでも、できるのであれば。

○山田部会長 ちょっと、すみません。これって、体重2kg未満及び1.8か月未満の犬に対する安全性は検討されていないんだとすると、そういう動物は本剤の対象にはならないと、基本的には。そういう理解でよろしいんですか。ただ、臨床上、そういう動物にも投与しなきゃならない可能性があって、そのときは獣医師の判断でやりなさいよと。だから、承認の条件というのは、あくまでも体重2kg以上あるいは1.8か月以上の犬を対象動物とするという理解でよろしいんですか。

○事務局 今、山田部会長が御指摘になった、今画面の一番上に映っている使用上の注意は、先ほどの御議論いただいているところとはまた別のもので、体重の範囲で安全性が確

認されているかどうかというところでございます。

○山田部会長　そうですか。そうすると、この低用量で打ってもいいよというのは、こういう条件に一致しない動物でも、獣医が適当に考えて、減らして投与することもあるという。

○事務局　前提として体重の低いものに関しては安全性が検討されていないということがありますので、安全性が確認されている体重の範囲の中で投与したものに関する有効性に関しての注意書きというのが、この画面でいうと下のポツになります。

○山田部会長　分かりました。

○佐藤委員　用法・用量に関しては、対象動物の体重のところ、書いていないので、最初の1つ目のポツに関しては、それ、外れていても調査する必要があるというのは、もう普通に考えてありだと思えるんですけども。結局、ちょっと気になるのがその4つ目の今網が掛かっているポツのところ、低用量というのは、要は承認の用法・用量を外れているんですけども、その成績も取る必要があるのかというところ。これを書いているからには、何となく成績欲しいよなという気はするんですけども、どうかなと。しなさいとするほどのことでも、また、ないかもしれないんですけども、した方がいいんじゃないですかというのは思いますけれども。何か、そういう意見があったと、会社にお伝えいただくぐらいでもいいんですけども。

○事務局　基本的な再審査の枠組みからいきますと、もちろん安全性の面では、投与したものに関しては安全性の評価の対象にはなりますけれども、有効性に関しては、承認のその用法・用量外のものについて有効性を確認するということは基本的にはしておりません。

○佐藤委員　そうですよね。

○事務局　ただ、先生の御懸念もございますので、あくまでも参考情報になってしまうかもしれないですけども、市販後にそういった、そういう低い用量で投与したものがあれば、その結果についても収集をしなさいというような、承認の中での条件といいますかですね。そういったものを付けていただくことは可能かと思えます。

○佐藤委員　要するに、用法・用量に従っている状況下で有効性の調査は市販後でやらなくていいというのは、それはありなんですけれども、用法・用量に従わなくてもいいみたいな、こういう書き方をしていたときに有効性があるのかないのかって。この4ポツ目のやつの記述が本当に正しいかどうかは誰も知らないし。調査結果があるといっても、どこまで信用できるのかよう分からんというのがありますので、それをここにこうやって記載

しちゃうからには、何か、追加的に情報あった方がいいとは思うんですけども。必須かどうかという、必須……、そこはちょっと、要するに国民健康保険の世界とは違うので、そこまでは要求できないとは思うんですけどもね。

○事務局 先生の御懸念のところ、理解いたしております。この記載は、それでも効くということを行っているのではなくて、あくまでもそういう調査結果があるということを書いておいて、国内外でもそういう成書があるということを経済情報提供するという範囲です。仮に再審査のときにそのような低い用量で投与した事例があったとしても、それを参考にしてその用量が承認の中に取り込まれるかということ、そうではなくて。

○佐藤委員 違いますよね。

○事務局 はい。

○佐藤委員 だから、ちゃんと設計した臨床試験じゃないから、またそれも扱い方も違いますよね。

○事務局 ということになりますので、あくまでも、事実関係……

○佐藤委員 だから、そこもどうしようかなというのがちょっと悩みどころですけども。

○事務局 臨床の先生方の御意見では、調査会ではこういった事実関係の情報提供があると心強いという御意見を頂いて、最終的にはこういう形に落ち着いたということになっております。

○佐藤委員 分かりました。

○山田部会長 この件に関して、弓削田先生、何か御意見ございませんか。

○弓削田委員 弓削田です。

○山田部会長 もし、あれば。

○弓削田委員 まず、先ほど山田先生がおっしゃったように、安全性の確認が2kg以上のという点で、ジアルジアがいる個体というのは、相当な地方の屋外以外は購入された子犬に寄生する寄生虫なものですから、最近人気の犬種の柴犬まで、小豆芝といって大人でも3kg台なので、子犬で2kg以上というのがまず少ないんですよね。ですので、ちょっと使いづらかなと思って、拝見しておりました。

やっぱり、このメトロニダゾールは副反応が出る用量と効果が出る用量の範囲が狭いので、やはり使う獣医師としては、すごくその用量をデリケートに計算して、ふだんから使用しているものですから、これを拝見していて、ちょっと難しいなと感じたのが正直なところでございます。

○山田部会長 例えば、こういう⑤の記載があった方が臨床の先生方には参考になるのか、それともかえって混乱するのか、その辺はいかがですか。

○弓削田委員 ちょっと混乱すると正直思いましたけれども。参考にする方向に思考を変えて、見ていかなきゃなとは思いますが。

○山田部会長 事務局への質問なんですけれども、ここをもう少し、文章を推敲するということはできますか。メーカーにさせるという。

○事務局 もちろん可能でございます。調査会的时候も、なかなか文章の表現が難しいということでいろいろと御議論いただきまして、このようになりましたけれども。もうちょっと精査をして、混乱を招かないように、かつ、獣医の先生方に参考になる書き方ということで検討させていただければと思います。

○山田部会長 佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤委員 要するに、承認された用量よりも下げている、下げて投与してもいいというようなふうにとれちゃうので。やっぱり、下げて投与したときの結果はできるだけ取っておいた方が、情報として取っておいた方が好ましいというのは会社の方に伝えておいた方がいいとは思うんですけれどもね。

○山田部会長 そうですね。分かりました。

ほかに。じゃ、今の点はちょっと事務局の方で検討してもらおうという格好になりますけれども、今の点、これ以上いってもこの場では結論が出そうにないので、ほかの点について、委員の先生方の御意見ありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、議決に移りたいと思うんですけれども、今の佐藤委員からの御意見というのは、承認するしないということには大きく影響しないと思うんですけれども、この記載があると、経験のある臨床の先生方においても、おいてすら、若干混乱が生じる可能性があるという、弓削田委員からの御発言もありましたので、先ほど事務局からありましたように、この部分の記載というのをもう少しじっくり考えていただいて、もう少し分かりやすい、意図が明瞭な文章にさせていただきたいと。それを条件というか、条件とまでは言わなくても、そこをやっていただくということで承認したいと思うんですけれども、この部分の変更を、例えば佐藤委員だとか弓削田委員、御意見のあった先生方に確認していただくことはできますでしょうかね。全体で確認した方がいいのかな。

○事務局 先生方に見ていただいて、確認していただくことを条件に御承認ということで大丈夫だと思います。事務局と、あと申請者にも相談しながら、適切な表現に。

○高松委員 高松です、よろしいですか。

○山田部会長 どうぞ。はい、お願いします。

○高松委員 その後の7ページ、8ページ、9ページ辺りにいろいろ文献とかが載っているんですが、9ページの方には新たに確認した成書ということで、小動物の治療薬第3版2020年版とか犬と猫の治療薬ガイド2017とか、いろいろ掲載があるんですね。それらの成書というのは、ふだん先生方はどういうふうにお使いになっていらっしゃるのでしょうか。書籍として出ているものに対して、ある程度、これ、根拠があってやられているのかどうか。私たちも、いろんな適用外使用とかに関しましては、そういうデータは見ておいて、最終的には自分で判断したりとかするわけなんですけれども、参考として、こういう書籍が出ている中での記載というののもちょっと考えてみると、どう表現しておけばいいのかなというのはもう一度検討してもいいかなとは思っています。

○山田部会長 ということは、ここに書いてある/kgのドーズと比べて、この申請薬のドーズが高いということですね。

○高松委員 そうですね。だから、こういう使い方に関して、実際はこれでも有効性は認められている可能性もあるかなと思って。そういうふうに感じたんですね。

私たちは通常の場合でも、様々な臨床でのいろんな文献だとか、いろんなものを見ながら総合的に判断はするので、いろんなものがないよりはあった方が自分たちで判断ができるというのはあるんですが。ちょっとその辺の記載が意外と多いもんですから、これについてはちゃんと何か有効性があるのかなというような気もしてしまったんですが。本の成り立ちにもよるとは思いますが。ちょっと、今の佐藤先生の意見と同じように、しっかりその辺のところを、もう一回検討されるといいのかなと思いました。

以上です。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、今の先生方の御意見を踏まえて、ここの使用上の注意の⑤についてはもう少し検討して、誤解のないようにしてもらおうという。それを事務局と申請者の間で詰めて、最終的には委員の先生方に回覧して、御意見を頂戴して、確認していただくと。それを条件として承認するというふうにしたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

それでは、御異論がないようですので、今言ったことを条件として御承認いただいたものと思いたいと思います。じゃ、事務局、その辺のところをよろしく願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

本剤につきましては、低用量に関する用法について、意図が明確となるように整備するという条件に本部会での審議を終了し、薬事分科会に報告させていただきます。

また、原薬と製剤は毒劇薬に指定しないこと、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 どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、このエラディアに関連しまして、審議事項（４）の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正案についてのメトロニダゾールを有効成分とするものについて、事務局の方から、御説明お願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

事前にタブレットでお送りした資料No. 6でございますが、本質でない部分に一部訂正がございましたので、ただいま画面に表示いたしました資料で説明をさせていただきます。画面を御覧ください。

動物用医薬品では、適正に使用されるのであれば、牛、馬等の肉、乳などの食用に供される生産物で人の健康を損なうおそれのあるものが生産されるおそれのあるものについて、当該動物用医薬品について、使用者が遵守すべき基準を定めることができることとされております。

ただいま御審議いただきましたエラディアは犬用の医薬品ですので、通常であれば、使用基準を設定いたしません。しかし、エラディアは、有効成分であるメトロニダゾールが食品衛生法において、食品から検出されてはならない物質として指定をされております。

したがって、適用外使用として牛、馬等の対象動物に使用することを禁止する必要があるため、使用基準として使用禁止用途を規定する必要があると考えております。

具体的には資料の２ページ目でございます。

メトロニダゾールを有効成分とするものについての使用禁止用途といたしまして、「食用に供するために出荷する対象動物及び食用に供するために出荷する乳、鶏卵等を生産する対象動物への使用」を追加いたします。

なお、この使用禁止用途の記載は、すぐ上のマラカイトグリーンを有効成分とするものなどと同じ内容となっております。

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。

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。ただいまのこの改正案、御承認いただけたものと思いたいと思います。何か御意見あれば、どうぞ。

ありがとうございます。それでは、特に御異論がないようですので、本件についても御承認を頂いたものと思いたいと思います。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。

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、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 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関係のオルベシールについてであります。

河合委員におかれましては、先ほどお伝えいたしましたように、本製剤の議決には参加いただけませんので、よろしくお願いいたします。

それでは、動物用一般医薬品調査会座長の鳥居先生の方から、御説明願います。

○鳥居委員 オルベシールについて御説明させていただきます。

オルベシールはゾエティス・ジャパン株式会社から申請された、次硝酸ビスマスを含む有効成分とする製品で、乾乳期の乳房炎の予防を効能とする乳房注入剤です。

本剤は４月１９日に開催された動物用一般医薬品調査会及び５月１６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、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで６年、原薬及び製剤は毒劇物に指定しないということは妥当と判断しました。

詳細については、事務局から御説明していただきます。よろしくお願いいたします。

○事務局 ありがとうございました。

事前にお送りしましたタブレットのNo. ４、オルベシールでございます。

１ページの審議経過票にありますとおり、本剤オルベシールはゾエティス・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。

本剤の有効成分は次硝酸ビスマスで、製剤1容器4 g中に2.6 gを含有しています。

次硝酸ビスマスは、既に牛を含む多くの動物種に対する経口投与剤として承認されていますが、乳房内に投与するものは承認されていないことから、審議会審議区分4の新投与経路動物用医薬品として御審議を頂くものです。

5の用法及び用量を御覧ください。

本剤は、乾乳開始時に1分房当たり1容器を乳頭内に注入して用います。

なお、後ほど御説明いたしますが、休薬期間は設定しないことを考えております。

この投与によりまして、6の効能又は効果にありますとおり、乾乳期の乳房炎の予防に対して、効果を発揮するものでございます。

続いて、本剤の概要について御説明いたします。

132ページをお開きください。

ここにありますとおり、本剤は乳房内に投与することで、乳頭管を物理的に塞ぐことが特徴で、乾乳期における新規感染を防ぎ、乳房炎の発症を予防することを目的としています。

ページ中ほどでございますが、1-1にありますとおり、次硝酸ビスマスは経口投与剤として承認されており、これは消化管内での収れん作用による粘膜保護等を期待するものです。

一方、本剤は乳頭内、乳房内に投与するもので、畜体内へはほとんど吸収されないことから、消化管への作用は発揮されないということが大きな特徴です。

続きまして、本剤の安全性について御説明いたします。

206ページ中ほどにあります、表9-1を御覧ください。

対象動物である牛を用いた安全性試験の結果の概要でございます。

本剤の安全性試験は、泌乳牛の試験と新生子牛の試験の2つを実施しています。子牛の試験は、本剤を使用した母牛の初乳を子牛が摂取した場合を想定したものです。

初めに、泌乳期の試験についてですが、1分房に1容器を投与する常用量及び1分房に2容器を投与する2倍量に加えて、対照群を設定し、合計3群で試験をしております。

213ページ、下にございます(3)の結論を御覧ください。

本剤投与群で乳汁中体細胞数の軽度な増加が認められましたが、臨床的な意義のある変化ではないと判断され、忍容性が認められました。

次に、子牛の試験でございます。

もう一度、206ページの下の表、表9-1を御覧ください。

本剤4容器を経口投与して7日間観察したところ、所見が認められなかったことから、本剤を使用した母牛から生まれた新生子牛が初乳を摂取しても安全であるということが確認されました。

続きまして、本剤の臨床試験について御説明いたします。

222ページ、表の14-1を御覧ください。

ここにありますとおり、本剤の臨床試験については、無投与の陰性対照群を用いた試験と陽性対照群を用いた試験、両方とも欧州で実施されたもので評価をしております。

まずは、陰性対照群を用いた試験について御説明いたします。

226ページ中ほどにあります4)のデータ解析を御覧ください。

本試験における有効性の評価は、Major pathogenの新規感染を主要評価項目とし、新規感染した症例の割合を対照群と比較することにより行っております。

Major pathogenは、同じページの冒頭に掲げられております菌種のほか、1つ前のページに掲げられたMinor pathogen以外の菌というふうに定義されております。

また、副次的な評価項目として、分娩から分娩後60日までの泌乳初期における臨床型乳房炎を発症した症例の割合も評価をしております。

228ページ、表14-5を御覧ください。

試験の結果、Major pathogenに新規感染した分房の数が記載されております。

ここにありますとおり、陰性対照群では424分房中80分房、18.9%、被験薬投与群では420分房中33分房、7.9%でMajor pathogenの新規感染が認められました。

分離されたMajor pathogenにつきましては、表14-6に記載されております。

次に、229ページ中ほどにございます表14-9を御覧ください。

副次的な評価項目である臨床型乳房炎を発症した症例の割合が記載されております。

ここにあるとおり、乾乳期では陰性対照群では424分房中6分房、1.4%、被験薬群では420分房中1分房、0.2%に臨床型乳房炎の発症が認められました。

泌乳期では、陰性対照群では424分房中28分房、6.6%、被験薬投与群では420分房中7分房、1.7%に臨床型乳房炎の発症が認められました。

以上の結果から、有効性が確認されたと判断いたしました。

次に安全性ですが、このページの下段、4)安全性にありますとおり、全期間において、有害事象は認められなかったことから、本剤の安全性が確認されたと判断しました。

次に、陽性対照群を用いた試験について御説明いたします。

231ページ、表14-10を御覧ください。

本試験における陽性対照は、乾乳期用の乳房注入剤を承認された用法・用量で投与しています。

235ページ、冒頭にあります4) データ解析を御覧ください。

本試験における有効性の評価は、先ほどの試験と同じく、Major pathogenの新規感染を主要評価項目とし、新規感染した症例の割合を対照群と比較することにより行っております。Major pathogenは1つ前のページに掲げられております。説明は割愛させていただきます。

また、二次的な有効性の指標としまして、5) データ集計にあります、分娩から分娩後60日までの泌乳初期における臨床型乳房炎を発症した症例の割合を評価しております。

237ページ、表14-13を御覧ください。

試験の結果、Major pathogenに新規感染した分房の数が記載されております。

被験薬対照群では928分房中65分房、7.0%、陽性対照群では947分房中122分房、12.9%にMajor pathogenの新規感染が認められました。

分離されたMajor pathogenにつきましては、次の表14-14に記載されているとおりです。

238ページ、下段にございます表14-17を御覧ください。

副次的な評価項目である臨床型乳房炎を発症した症例の割合を記載しております。

ここにありまして、被験薬対照群では912分房中19分房、2.1%、陽性対照群では919分房中25分房、2.7%に臨床型乳房炎の発症が認められました。

以上の結果から、有効性が確認されたと判断いたしました。

次に、安全性ですが、293ページ、冒頭の4) にございまして、全期間において有害事象は認められなかったことから、本剤の安全性が確認されたと判断しました。

次に、残留性について説明いたします。

240ページを御覧ください。

吸収等試験の項目に詳細がございまして、省略はさせていただきますが、このページの3行目の中ほどにありますとおり、用法・用量に従って本剤を牛に投与した場合、ビスマスが血液中から検出されていないことから、乳房内に投与しても吸収されないということを確認しております。

以上のことから、組織における残留試験は不要と判断されました。

また、次硝酸ビスマスはポジティブリスト制度の対象外物質に指定され得ると考えられたことから、組織についての休薬期間や使用基準を設定しないことといたしました。

ポジティブリスト制度の対象外物質について、口頭ですが補足させていただきますと、動物用医薬品などを使用し、畜産物にある程度残留したとしても人の健康を損ねるおそれがないことが明らかである物質ですとか、海外において残留基準を設定する必要があるとされているもので、使用方法等に特段の制限を設けていない物質などを、物質ごとに厚生労働省が指定することとしています。

次硝酸ビスマスは現時点では対象外物質に指定されておりませんが、これらに該当すると考えられましたことから、現在、関係省庁と調整中であることを申し添えます。

次に、乳につきましては、このページの下の方にございます表15-1の試験が実施されております。

結果は次の242ページ以降に記載されておりますが、残留量が低いこと、乳等省令において、分娩後5日以内の初乳が食用に供するために出荷されないこととなっていることなどから、休薬期間を設定する必要はないと判断いたしました。

248ページを御覧ください。

ポジティブリスト制度の対象外物質に指定することの妥当性につきまして、説明されております。先ほどの説明と重複しますので詳細は割愛させていただきますが、毒性試験の結果から、次硝酸ビスマスの毒性が低いことを説明し、指定することの妥当性を説明しております。

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こと、休薬期間を設定しないことが妥当と判断し、令和4年4月19日の動物用一般医薬品調査会及び5月16日の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。

ページの中ほどから記載されておりますとおり、特段の御意見はなく、本部会に上程して差し支えないとの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。

次硝酸ビスマスは既に動物用として承認されており、原薬及び製剤は毒劇薬に指定されておりません。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

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。

続きまして、再審査期間についてですが、乳房内に投与する新しい投与経路のものでございますので、再審査期間は6年としたいと考えております。

申請の概要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対しまして、委員の先生方から御質問、御意見等ございましたら、よろしくお願いいたします。

○峯松委員 峯松ですけれども、ちょっと質問してよろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いいたします。

○峯松委員 資料の2ページの使用上の注意の一番下のボツに、「また、最初の数回の搾乳においては、前搾り実施時に本剤の残留がないことを確認すること」とありますが、この「本剤の残留がないことを確認」というのは、色や粘性といったものを目視で確認するという意味なんでしょうか。そこを教えてくださいませんか。

○事務局

この残留というのが、成分がミルクの中に含まれて、化学物質として含まれているかということではなくて、この本剤は乳頭口のところで固まるんですね。それが固形物となって蓋になるということで、外から細菌が入らないようにするという、物理的にですね、そういうもので、その固形になったものをちゃんと残らないように全部搾り出さないよと、そういう意味になっております。残留というと、化学物質自体の成分が残っているかどうかということと誤解がしやすい表現かもしれないですが、この趣旨はこういうことになっております。

○峯松委員 分かりました。ありがとうございます。

あと、すみません、もう一点、また些細なことですがお聞きしたいことがあります。この物質は対象外物質に指定される予定ということなので、余り関係ないとは思いますが、資料を見ていると、慢性毒性試験という区分の中にラットの90日間反復投与毒性試験の情報が書かれていたんですが、この90日間のラットの試験は慢性毒性試験に当たるのでしょうか。例えば、資料の184ページに表があります。

○事務局

これはですね、通常90日で慢性毒性というのは、現在の基準からいうとちょっと短いということになるかとも思います。ただ、古いデータとかでありますと、慢性毒性試験とい

う試験名で実施されていたというものもあるかと思うんですが、ちょっとここは原著というか、もとの試験資料に立ち戻って、慢性毒性という表現が適切なのか確認をさせていただいて、必要があれば修正をさせていただきたいと思います。亜急性なのか、90日間反復毒性試験と書くのがよろしいのか、ちょっと確認をして、適正に修正をさせていただければと思います。

○峯松委員 分かりました。ありがとうございます。

○山田部会長 じゃ、事務局、その辺の整理を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。

それでは、特にほかにはないので、議決に入りたいと思います。再三で申し訳ございませんが、河合委員におかれましては議決には御参加いただけませんので、よろしく願いいたします。

○河合委員 承知しました。

○山田部会長 それでは、本剤についても特段の御意見等は今の点を除いてございませんでしたので、承認したいと思うんですけれども、御意見のある方いらっしゃいましたら、よろしくお願いします。

それでは、特段の御異論がございませんので、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。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。

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、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこと、再審査期間は新投与経路動物用医薬品として6年とさせていただきます。

なお、先ほど頂きました、慢性毒性と亜急性毒性の表記につきましては、事務局で責任を持って整備させていただきたいと思います。ありがとうございました。

○山田部会長 ちょっと長くなってきたので、少し休憩を取ってもいいかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○事務局 はい、2時間たちましたので、1回休憩を入れたいと思います。

○山田部会長 じゃ、短いですが5分ぐらい休憩して、16時15分再開としたいと思います。16時15分には、またお戻りいただけるようお願いいたします。それでは、少々休憩したいと思います。

○事務局 よろしく願いいたします。

午後4時09分休憩

午後4時15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、お戻りになられていますでしょうか。

○事務局 事務局でございます。よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ただいまから再開いたします。

審議事項（３）の動物用生物学的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。河合委員はここから審議、議決に御参加いただけますので、よろしくお願いいたします。では、今の点に関し、生物製剤基準の改正について、事務局から御説明お願いいたします。

○事務局 それでは、説明を始めさせていただきます。

今回は5件の製剤基準の改正で、再審査が終了し各条を追加するものが4件、各条の一部を改正するものが1件ございます。説明箇所につきましては画面共有をいたしますが、お手元で御覧いただく場合は事前配付資料のNo. 5を御覧ください。

初めに、再審査が終了し各条を追加するもののうち、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・産卵低下症候群-1976・鶏伝染性コリーザ（A・C型組換え融合抗原）・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについて、説明させていただきます。

この基準より各成分を除いた基準として、今回追加するニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ（A・C型組換え融合抗原）・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン及びニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ（A・C型組換え融合抗原）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンの2つの基準も連続して説明させていただきます。

まず、25ページを御覧ください。

こちらの製剤の基準は、シードロット規格に適合した発育鶏卵で増殖したニューカッスル病ウイルス液及び2種類の鶏伝染性気管支炎ウイルス液、培養細胞で増殖させた産卵低下症候群-1976ウイルス液並びにマイコプラズマ・ガリセプチカムの培養菌液を不活化し、アビバクテリウム・パラガリナルム（A型菌及びC型菌）を組換え融合抗原産生大腸菌に発現させた組換えたんぱく質の可溶性溶液に油性アジュバントを添加、混合したワクチンとなりますが、その成分のうち、ニューカッスル病ウイルス液及び2種類の鶏伝染性気管

支炎ウイルス液、マイコプラズマ・ガリセプチカムがシードロット規格に適合していることについて、1、定義に記載しております。

続いて、2.1、製造用株に、ニューカッスル病ウイルス及び2種類の鶏伝染性気管支炎ウイルス並びにマイコプラズマ・ガリセプチカムについて、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及び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。

また、産卵低下症候群-1976ウイルス液及びアビバクテリウム・パラガリナルムAC融合抗原産生大腸菌については、継代及び保存について規定されております。

2.2、製造用材料には、ニューカッスル病ウイルス及び2種類の鶏伝染性気管支炎ウイルスについては発育鶏卵、産卵低下症候群-1976ウイルスについては培養細胞、A. pg AC融合抗原産生大腸菌及びマイコプラズマ・ガリセプチカムについては培地が定められております。

2.3、原液以降の項では、培養、不活化及びアジュバントの添加を行い、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。

続いて、30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、マスターシードについて、同定、無菌、マイコプラズマ否定及び外来性ウイルス否定試験、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、無菌及びマイコプラズマ否定試験が設定されており、先ほどの項で定義したそれぞれの各シード菌で行う試験として、同定及び夾雑菌否定試験、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、夾雑菌否定試験が設定されております。

また、発育鶏卵について、ふ卵性状、個体別発育鶏卵、個体別培養細胞について、培養観察及び鶏赤血球凝集試験を設定しています。培養菌液では夾雑菌否定試験及び生菌数試験、ウイルス浮遊液の試験について、ウイルス含有量試験及び赤血球凝集試験、発現菌液について、発現たんぱく確認試験及び夾雑菌否定試験、組換えたんぱく溶液について、無菌試験、同定試験及び抗原定量試験、培養菌液について、夾雑菌否定試験及び生菌数試験、不活化ウイルス浮遊液について、無菌試験及び不活化試験、不活化菌液について、不活化試験及び総菌数試験、原液について、無菌試験、小分け製品について、特性、無菌、ホルマリン定量、安全及び力価試験を設定しております。

また、38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。

ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ（A・C型組換え融合抗原）・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、先ほど説明させていただいた基準より、産卵低下症候群-1976の成分、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ（A・C型組換え融合抗原）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンは、それに加えてマイコプラズマ・ガリセプチカムが除かれたワクチンの基準となっており、これらに関する項目が除かれた基準となっております。

次に、再審査が終了し各条を追加するもののうち、鶏大腸菌症生ワクチン（シード）について説明させていただきます。

まず、41ページを御覧ください。

こちらの製剤の基準は、サイクリックAMPレセプターたんぱく質をコードする遺伝子の一部を欠損した大腸菌の培養菌液を凍結乾燥したワクチンで、その成分がシードロット規格に適合していることについて、1、定義に記載しております。

続いて、2.1、製造用株に、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。ただし、プロダクションシード菌については保存しないこととされております。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、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、培養後、小分け製品にするまでの工程において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菌で行う試験として、マスターシード菌について、同定、夾雑菌否定、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及び組換え遺伝子等安定性確認試験、ワーキングシード菌について、夾雑菌否定試験が設定されております。プロダクションシード菌は保存されないため、規格は設定されております。

また、培養菌液では、夾雑菌否定試験及び生菌数試験、原液について、夾雑菌否定試験及び生菌数試験、小分け製品について、特性、真空度、含湿度、夾雑菌否定、生菌数、安全、力価試験を設定しております。

また、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。

以上4つが、再審査が終了し各条を追加するもの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。

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（シード）について、44ページを御覧ください。

本基準につきましては、主な変更内容として、本基準に合致する製剤について、チメロサル含有しないこととする動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請が承認されるに当たって、本基準の製造方法、規格を変更したものとなります。

規格の変更点について、小分け製品の試験について、含有しないこととされたチメロサル定量試験を削除し、代わりに含量が増えたホルマリンについて規格の変更を行うことといたしました。

以上で、全ての基準についての説明を終了させていただきます。

なお、部会後につきまして、法令に関する審査の過程で、基準の内容に影響のない法令上の文言の整備をさせていただく可能性があることを御理解いただけますと幸いです。

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 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生物学的製剤基準の一部改正についての御報告、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。

特段の御意見等がないようですので、議決に入りたいと思います。特段の御異論がございませんので、基準改正について承認したいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、本件についても御承認いただけたものとしたいと思います。ありがとうございました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、先ほどの説明において、動物用生物学的製剤基準の各基準の一部を改正するものについて、説明において、鶏伝染性気管支炎生ワクチン（シード）と間違えて申し上げてしまったのですが、そちらについての基準名については、正しい名称はニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ（A・C型）・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）となります。大変申し訳ありませんでした。

○山田部会長 それでは、本日の審議はこれで終了ですけれども、報告に関しては文書報告で配付のみとなっておりますので、特に御説明ないと思いますけれども、これに関して、委員の先生方から特段の御質問等はございますでしょうか。

特にないようですので、本日の審議及び報告はこれで終了したということになると思い

ます。御協力ありがとうございました。

この後、本省の畜水産安全管理課より、情報提供があります。もう少しお付き合いいただけるとありがたいと思います。では、畜水産安全管理課、よろしくお願いいたします。

○畜水産安全管理課 ありがとうございます。

農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の高木と申します。よろしくお願いいたします。私、この4月に畜水産安全管理課の薬事審査管理班の担当補佐として、着任しております。今後とも、先生方におかれましては、御指導のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、この機会にお時間を少々頂戴いたしまして、私から、最近の家畜疾病の発生状況について、お話しさせていただきたいと思います。今、画面共有させていただいていますが、まず、豚熱についてです。

先生方も御承知のとおり、豚熱は2018年9月9日に岐阜県で26年ぶりの発生が確認されて以降、ここに示すような経過をたどっているところでございます。今、こちら、スライドでは計80例となっておりますが、5月に群馬県で新たな発生が確認されておりますので、現在81例が確認されているところです。

こちらにお示ししたのが、今年に入ってから確認されました豚熱の発生事例でございます。ちょっと、説明繰り返させていただきますが、冬の間はイノシシの活動が低下いたしますので発生が減少する傾向にあるんですけれども、春になって暖かくなつてまいりますとイノシシの活動とともに発生も増加するというところで、今年も3月以降、5例事例が確認されているところでございます。

動物用医薬品という観点から、ちょっとワクチンについても少し触れさせていただきたいと思うんですけれども、豚熱は現在日本で野生イノシシと家畜豚、両方に発生が確認されておりまして、それぞれについてワクチンが使用されている状況でございます。野生イノシシについては経口ワクチン、餌のような形になったワクチンを散布するということを実施しておりまして、現在、野生イノシシでの発生が確認されている都道府県を中心に、29都府県で経口ワクチンの散布を行っているところでございます。

続きまして、家畜豚、豚でのワクチン接種なんですけれども、野生イノシシでの発生状況を踏まえて県ごとに接種プログラムを策定して、県内の全頭に注射によるワクチンを接種するというを行っております。現在、38都道府県、こちらの地図で色が付いている

都道府県なんですけれども、こちらの県のうち広島県ではまだちょっと接種が完了していないんですけれども、それ以外では1回目の接種が全て完了している状況でございます。

今年の3月に山口県、こちらで初めて野生イノシシでの豚熱陽性事例が確認されたことを受けまして、九州は日本で最大の養豚地域であるんですけれども、イノシシでも豚でもまだ豚熱の発生が確認されていないんですが、九州への侵入については警戒感が非常に高まっているところでございます。

飼養頭数につきましても、九州だけで約290万頭と、非常に多くの豚が飼養されておりますので、ワクチン接種が開始されますと、ワクチンの需要もこれまで以上に高まってくるという状況になってございます。

次の疾病としまして、高病原性鳥インフルエンザなんですけれども、今シーズンの発生の特徴は発生が長期間にわたって確認されているということで、こちら、ちょっと色を付けさせていただいたんですけれども、5月に入ってから、岩手県と北海道でそれぞれ発生が確認されております。鳥インフルエンザは大抵寒い時期に発生が確認されますので、5月に入って、発生が確認されるというのは初めての事例でございます。

続いて、日本ではなく、世界の発生状況なんですけれども、こちら、ヨーロッパにおける今シーズンの鳥インフルエンザの発生状況をお示ししております。

今年、ヨーロッパでも非常にシビアな発生状況でございまして、ちょっと拡大させていただきますが、フランスでは家禽だけで1,400件以上の発生が確認されております。今まで、鳥インフルエンザの予防的ワクチン接種というのは余り世界的にも行われていなかったんですけれども、今シーズンの状況を踏まえまして、今EU域内で予防的ワクチン接種の実施について検討が開始されているということが最近の動きとしてございます。

続いて、アフリカ豚熱でございます。アフリカ豚熱に関しましても、先生方、御承知のとおり、幸い、日本での発生は確認されていないんですけれども、ヨーロッパ、アジア、また、中米でも発生が確認されているところで、大変甚大な被害を出しているところでございます。

ウイルスの性質等もあり、これまでワクチンの開発がされていなかったんですけれども、つい先日、ベトナムが世界初のワクチンの開発に成功したという発表を行いました。こちら、ちょっとヤフーニュースをそのまま貼り付けているんですけれども、専門家によれば、まだちょっと安全性、有効性について不明な点が多く、ベトナム以外、各国は自国での使用ですとか備蓄には慎重なスタンスを取っているとのこと。とはいえ、アフリカ豚熱

のワクチン開発の中では非常に重要な一步というふうに我々も捉えておりますので、引き続き情報収集に努めてまいりたいと思います。

以上、簡単ではございますが、最近の家畜疾病の発生状況及びそれにまつわるワクチンの状況ということで御説明させていただきました。お時間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す。貴重な情報をお伝えいただきまして、ありがとうございました。

委員の先生方、今の情報提供に対して、御質問等ございますでしょうか。

すみません、このベトナムのアフリカ豚熱ワクチンを開発したというのは民間企業なんでしょうか、それとも国の機関。

○畜水産安全管理課 御質問ありがとうございます。

半官半民のようなベトナムの企業と、米国のUSDAが共同開発をしております、ベトナム国内では一応企業ということにはなるんですけれども、それに米国政府が協力をしているというような状況でございます。

○山田部会長 分かりました。

いいものができているといいですけれども。どういうタイプのワクチンかというのは、分かっているんですか。

○畜水産安全管理課 生ワクチンで、一部遺伝子を欠損させているというところまでは情報が判明しているんですけれども、詳細がまだちょっとつかめていない部分がございます、私どもも、今現在、情報収集を行っているところでございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

あと、高病原性鳥インフルエンザの方ですけれども、5月になっても出ているということに関して、専門家の先生たちはどういう考え方をされているんですか。

○畜水産安全管理課 様々な御意見あるんですけれども、今シーズンに関しては、環境中のウイルス濃度が非常に高いと言われております。ちょっと戻らせていただきますと、こちら、向かって右側が野鳥でのウイルスの検出事例を表しているんですけれども、野鳥に関しましても、5月になってもウイルスの検出が確認されております。野鳥は、シベリアと日本のようなアジアを行ったり来たりしているわけなんですけれども、シベリアでかなりの高い濃度でウイルスを持ったものがまた戻ってきているというようなことが考えられるのではないかという話がございます。

○山田部会長 ただ、これ、今までと違うのは、何か、ハシブトガラスがこれだけいると

いう。かつてこんなこと、ありましたか。

○畜水産安全管理課 そうですね。ハシブトガラスは、割とどこにでもいるといいますか、割と多く見られる鳥種ではあるんですけども、北海道で非常にたくさん発生が確認されておりまして、それが今シーズンの特徴にはなっております。

○山田部会長 ありがとうございます。

これ、猛禽類とカラス、猛禽というのはほかの鳥や……。オジロワシなんていうのは、どっちかというと魚ですからね、食べるのは。だけれども、そういうもの……。あるいはオオワシも魚を食べるんですけども、何かちょっと、今までも雰囲気が違うような気がしますね。何か分かればいいけれども。鳥の専門家等にも相談した方がいいかも分かんないですね。

○畜水産安全管理課 ありがとうございます。

また、疫学調査の結果など、判明いたしましたら、またこの部会ですとか、またほかの機会でも、先生方に御報告させていただければと思います。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

○事務局 すみません、事務局から、1つだけフォローをしてもよろしいでしょうか。

○山田部会長 はい、お願いします。

○事務局 検査第一部長の荻窪でございます。よろしくお願い申し上げます。

今、高木補佐の方から、アフリカ豚熱のワクチンの開発の件で話があったと思うんですが、今、国、我々、日本においても官民連携で動物衛生研究部門を中心に、今、アフリカ豚熱のワクチンの開発をしているということです。それを一生懸命、我々としても進めていくということになってございますので、ここに後れないように頑張っていきたいということになってございます。

私からは以上でございます。

○山田部会長 例えば、新しいmRNAワクチンみたいなものの開発がいくと、いいかも分らないですね。

○事務局 そうですね。似たような欠損型のワクチンというふうに聞いておるんですが、その開発に向けて、今頑張っているところでございます。

○山田部会長 ありがとうございました。

それでは、以上で予定していた議事が終了いたしましたけれども、委員の先生方から、何かございますでしょうか。

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

次回の部会開催日について、事務局から報告がありますので、よろしくお願いいたします。

○事務局 次回の開催日につきましては、委員の皆様から御連絡いただいた結果をおまとめしたところ、令和4年9月13日火曜日の午後の開催とさせていただきたいと考えております。

○山田部会長 ありがとうございます。

それでは、今回は令和4年9月13日火曜日の午後となります。多分、オンラインですね、まだ。

○事務局 そうですね、今のところ、オンラインという流れで考えております。

○山田部会長 分かりました。

事務局から、ほかに何かございますでしょうか。

○事務局 事務局から、連絡事項等、特にございません。

最後、本日の部会より、事務局側にも個別にカメラ導入いたしまして、最後、顔合わせも兼ねて、カメラをお持ちの委員の皆様、どうぞカメラをオンにいただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。それでは、閉会の御挨拶、山田部会長、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 こうやって皆さんの顔が見えると、何か本当に会議をやっているんだという気がするんですけども、全然顔が見えないでやっていると、1人で何かしゃべっているような変な気分です。こういうウェブでない開催というのが、フェース・トゥ・フェースの開催が早く再開できることを祈っております。

本日は、ウェブという、こういう状況の中でいろいろと長い間御審議いただき、ありがとうございました。感謝しております。それでは、これで閉会したいと思います。どうも失礼いたします。

午後4時42分閉会