

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会動物用医薬品等部会

議事録

農林水産省 動物医薬品検査所

薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会

平成29年2月20日（月）

14:00~17:30

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議事次第

I 開会

II 動物医薬品検査所長挨拶

III 配布資料の確認

IV 議事

【審議事項】

（1）動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定

の要否について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

①オイルバックスS3

（新有効成分含有動物用医薬品）

*製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

②オイルバックス10

（新有効成分含有動物用医薬品）

*製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

①イズオティック

（新動物用配合剤）

*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ビクタス注射液5%

メイビックス注射液5%

(新投与経路動物用医薬品)

*製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否

<動物用一般医薬品調査会関係>

①チモバール

(新有効成分含有動物用医薬品)

*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>

- ・再審査が終了し動物用生物学的製剤基準に各条を追加するもの

<水産用医薬品調査会関係>

- ・動物用生物学的製剤の各条の一部を改正するもの

(3) 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用医薬品残留問題調査会関係>

- ・オルビフロキサシンを有効成分とする注射剤の項目を変更するもの
- ・チモールを有効成分とする蒸散剤の項目を追加するもの

(4) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二

条第五項から第七項までの規定により農林水産省大臣が指定する高度管

理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産

省告示第2217号）の一部改正について

<動物用一般医薬品調査会関係>

【報告事項】

(1) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【その他】

- ・コリスチンのリスク管理措置（案）

【文書報告】

(1) 動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間について

マリンジェンナー イリド

(2) 平成29年度定期再評価スクリーニングについて

V 閉 会

○下田部会長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたします。

まず、議事に入ります前に、1点ご報告がございます。

後ほど事務局から詳細な説明があるかと思いますけれども、この薬事・食品衛生審議会の委員、臨時委員、専門委員の任期は2年となっておりまして、本年1月に委員の改選がございました。1月27日に開催されました薬事・食品衛生審議会において、私が動物用医薬品等部会の部会長に互選されたところであります。また、委員の先生方には2年間お世話になると思いますけれども、どうぞよろしくお願ひいたします。

部会長の職務につきましては、薬事・食品衛生審議会令第7条第5項に、部会長に事故があるときは当該部会に属する委員、または臨時委員のうちから、部会長があらかじめ指名する者がその職務を代理することになってございます。

動物用医薬品等部会においても、部会長が部会長代理を指名することになりますので、私が指名をするということでご了解をいただけますでしょうか。

(「異議なし」の声あり)

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、動物用医薬品残留問題調査会の座長である尾崎委員を部会長代理に指名させていただきたいと思います。

どうかご了解をよろしくお願ひいたします。

尾崎委員、よろしいでしょうか。

○尾崎委員 承知いたしました。

○下田部会長 ありがとうございます。

続きまして、本日の委員の出席状況を確認いたします。

本日は乾委員、岩田委員、上田委員、坂本委員、廣野委員から、ご都合によりご欠席との連絡をいただいております。

出席委員数が現時点で14名であり、成立要件の過半数を超えておりますので、当部会が成立していることをご報告いたします。

それでは、初めに動物医薬品検査所長からご挨拶をお願いいたします。よろしくお願ひいたします。

○所長 所長の山本でございます。本日はご多忙の中、動物用医薬品等部会にご出席賜りましてありがとうございます。

先ほど部会長からもお話がございましたけれども、部会及び調査会の委員につきましては、任期が2年となっております。本年1月27日に改選が行われております。後ほど事務局からご紹介いたしますが、本部会におきましても3人の委員の方に新たに委員を引き受けていただいております。よろしくお願ひしたいと思います。

また、引き続きこの大変な仕事を引き受けさせていただきました委員の方々には、今後、2年間のお付き合いという任期になります。申しわけありません、よろしくお願ひいたします。

さて、挨拶ということですが、めぐる情勢を2点ほどご紹介させていただきたいと思います。

まず、家畜伝染病の発生状況です。前回もお伝えしましたが、本年は高病原性鳥インフルエンザが世界的に広く流行しているといえるような状況にあると思います。幸い都道府県や生産者のご努力、我が国の家禽での発生は現在、7道県10農場、138万羽ということでおさまっていますが、野鳥では21都道府県200例以上が確認され、これも鶏と違って全数検査をしているのではなくて、サーバランス的にやっていてなおこの数字ということですので、全国どこでも高い感染リスクがある状態だというふうに認識しております。

また口蹄疫ですが、隣の韓国で2月に入り、また再発しました。これまで9件が確認されている。また、ウイルスもO型とA型という二つのタイプのウイルスが確認されているということで、韓国、2010年から口蹄疫のワクチン接種をしているんですけども、いわゆる封じ込めに失敗しているという状況でございます。両疾病とも非常に注意を要する疾病ということで、我が国の家畜衛生当局は万全を期すということで努めているところでございます。

次に2点目ですが、これは農業競争力強化プログラムというものでございます。前回の部会と同じ日に、11月29日に政府の農林水産業地域活力創造本部が決定したものでございますので、ご紹介が今回の部会になりました。13項目からなって、新聞なんかではよく牛乳や乳製品の生産流通の改革というのがよく載っておるわけですけれども、実はこの13項目の一番最初の項目が、生産資材価格の引き下げというものであります。生産資材、いわゆる肥料、農薬、機械、餌というようなものが挙げられますが、動物用医薬品もその一つでございます。前面に立って議論はされておらないわけですけれども、具体的には各種法制度やその運用を総点検する。国際標準に準拠した合理化等を推進するという大きな方針があります。動物用医薬品についても、VICHの議論とか、動物用医薬品の国家検討、

仕組みの見直しなどを進めていきたいというふうに我々も考えているところでございます。

折に触れて、この部会、委員の皆様にもご相談させていただくことがございますと思いますが、その際にはよろしくお願ひします。

以上、情勢としてご紹介です。

本日につきましては、新規の製剤の承認や、基準改正などについて、かなり見ていただくと多くの議題がございます。委員改選後の初の部会となる中で申しわけございませんが、委員の皆様には多数にわたりご審議を賜りたく、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 どうもありがとうございました。

続きまして、事務局から委員の改選の報告及び事務局から審議会の位置づけと委員の役割についてのご説明をお願いいたします。

○事務局 企画連絡室長の荻窪でございます。よろしくお願ひ申し上げます。座ってご報告をさせていただきたいと存じます。

先ほど部会長のほうからご説明をいただきましたが、本年1月、審議会委員の改選が行われましたので、ご報告をさせていただきたいと存じます。

下田委員が審議会総会及び薬事分科会におきまして、当部会の部会長に選任されました。また、手島委員、西川委員、袴塚委員の3名の方がご退任をされました。

新たに臨時委員といたしましては、国立医薬品食品衛生研究所病理部、小川久美子部長、それから動物用一般用医薬品調査会と兼任になられますが、北海道大学大学院獣医学研究科、石塚真由美教授、動物用医薬品残留問題調査会との兼任になられますが、城西大学薬学部、工藤なをみ教授が任命をされました。また、そのほかの委員の皆様におかれましては、再任ということになってございます。

なお、今期の委員の任期でございますが、平成31年1月までの2年間となります。引き続き、専門的見地からのご審議をどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

また、今日が改選後の最初の部会ということでございますので、審議会の位置づけ、委員の役割について検査第二部長よりご報告をさせていただきたいと存じます。

○事務局 私、検査第二部長の遠藤と申します。よろしくお願ひいたします。それでは座って説明させていただきます。

皆様、この当日配布資料の資料16をお手元にご用意ください。横長になっております。よろしいでしょうか。

それでは、審議資料の16に従ってご説明いたします。この資料でございますけれども、

薬事・食品衛生審議会の動物用医薬品等部会及び関連調査会についてということで説明いたします。

1枚めくっていただきます。そうすると、医薬品医療機器等法、これは以前薬事法と申しましたけれども、医薬品医療機器等法に基づく医薬品等に対する規制についての簡単な絵が描いてあります。これについては、この紙に1ページ目に入る前に、ちょっとめくっていただきまして、9ページをごらんください。9ページ、これはちょっと縦になっておりまして申しわけないんですけども、動物用医薬品の安全確保という縦の紙になっております。ここに書いてございますのは、この法律に基づく法律の概要ということで、その中で動物用医薬品の安全確保について、どういう規定になっているかという紙でございます。まず、左のほうに目的と書いてございますけれども、この法律の目的は医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生法上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制等を行うことにより、保健衛生の向上を図るということでございます。この法律で動物用医薬品もですけれども、人用医薬品と同じ法律となっておりますので、保健衛生の向上を図るという書き方になっております。

そして、責務なんですけれども、そこに書いてございますように、国などの関係者の責務を規定するとともに、医薬品等を使用する国民の役割を規定ということになっております。

3番目の定義、これは第2条なんでございますが、医薬品、医薬部外品、医療機器、再生医療等製品等を定義しますということになっております。全て医薬品とか、医薬部外品とかということで、動物用の文字が入っていないですけれども、下のほうに第83条、ちょっと色が変わっているところに、動物用医薬品等の読みかえ規定ということが書いてございまして、動物用医薬品等に適用される規定については、厚生労働大臣を農林水産大臣に読みかえるとか、厚生労働省令を農林水産省令に読みかえるということがございまして、動物用医薬品につきましても、これが適用されるという規定になっております。

上から四つ目の白いところですけれども、そこに医薬品及び医薬部外品の製造販売業及び製造業の許可、製造販売の承認等ということが書いてありますて、医薬品については製造販売業、製造業は大臣の許可がなければできませんし、医薬品の品目ごとに大臣の承認がなければいけない。その3行目ですけれども、医薬品の承認の際の薬事・食品衛生審議会の意見聴取ということで、ここに米印が書いてありますて、下に説明がございますけれども、薬事・食品衛生審議会のもとに動物用医薬品等部会、この部会ですけれども、これ

を設置するという規定になっております。

そしてその後、その4行目でございますけれども、医薬品の製造、販売後の有効性、安全性についての再審査と再評価という規定がございます。そしてその下から五つ目ですけれども、医療機器についてもそういう同様な規定があり、その下、再生医療等製品についても同様の規定がございます。

その下、販売業の強化ということでございますけれども、医薬品等の販売業については、都道府県知事の許可になっております。という販売関係の規定があります。

そしてその下、基準及び検定とありますけれども、医薬品または再生医療等製品の基準を設けることができるということが書いてございまして、大臣の指定する医薬品または再生医療等製品には検定を実施する。現在の動物用生物学的製剤についてはこれらの検定を行っております。

その下でございますが、取扱い、広告、安全対策等ということで、毒劇薬ですとか、あと医薬品の容器の記載など、添付文書の記載などについての規定がございます。

そしてその下が第83条、先ほどご説明いたしました動物医薬品等の読みかえ規定というものがございます。

その下ですけれども、製造・輸入の禁止ということで、これが動物用医薬品とそれから動物用の再生医療等製品の無許可での製造、輸入禁止、そしてその下が動物用医薬品の店舗販売業の許可の特例ということがございます。

そしてその下、使用の禁止ということで、未承認の医薬品または未承認の再生医療等製品を食用動物に使用することは禁止ということになります。

その下に、使用の規制ということで、第83条の4、第83条の5ということで、畜水産物中に残留するおそれのある医薬品または再生医療等製品について、使用者が遵守すべき基準の農林水産大臣による設定、使用の規制を設定しますということです。このいろいろの変わっている部分については動物用医薬品についての規定となっております。

また、次のページをめくっていただきまして、10ページ目でございますが、動物用医薬品についてはこのような図に書いてあるような安全確保体制があります。前のページにありましたような法律に基づきまして、上からいきますと、国内製造業者さんは許可がなければいけないし、外国に製造業者さんは認定がなければいけない。輸入された医薬品について、製造販売業者さんもこれも許可を持っている業者さんでなければ国内で販売できませんし、販売業者さんについても許可が必要です。許可がある販売業者さんが獣医師さん

に販売をします。実際、食用動物に使用する場合におきましては、獣医師さんが家畜等について疾病を診断いたしまして、その指示書を書いて、その指示書をもってその農家さんが販売業者さんから医薬品を販売してもらいます。それを畜産農家さんとそれから養殖業者さんが使用するというような形になっております。そして、右側に書いてありますのは、それぞれのその制度の名前ということになります。

その下なんですけれども、これが家畜に使用されて、あとは食品となっていくわけなんですけれども、そこから先につきましては、食品についての規制、食品衛生法ということで、厚労省の規制となっております。

3番目でございますけれども、動物用医薬品販売の現況が大体このくらいの規模でございますということが書いております。

その次のページでございますけれども、11ページ目、これは動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力ということで、VICHという国際協力活動でございます。これは人のほうではICHというのがございますけれども、その動物版と考えていただければいいかと思います。

日本とアメリカとEUがメンバー国、オブザーバーとして、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカと入ってございますけれども、ここで承認審査資料の試験法とか、国際ガイドラインなんかをこれまでにハーモナイズいたしまして、その3国のメンバー国と責任を持って実施するということの規定になっております。これは目的としましては、承認審査の迅速化と開発費の軽減に貢献しているということで、ドラッグラグの解消ですか、あとは同じ医薬品をVICH外の国に広げていこうというグローバルアントリーチ活動というのもございまして、ひいてはその良質な動物薬を世界中に流通を促進しようということでございます。

その次のページでございますけれども、12ページ目は動物用医薬品使用、飼料添加物における薬剤耐性菌対策ということでございます。この背景に書いてございますように、抗菌性物質を食用動物で使用することによって、その薬剤耐性菌が食品等を介して人に伝達しまして、人の感染症治療を困難にするという指摘がございまして、WHO、OIEなどの国際機関がガイドラインと勧告を発出しているというような状況になっております。

食品安全委員会で日本で承認されている、動物用医薬品または指定されている飼料添加物について、食品健康影響評価をしてくださいと農水省から食品安全委員会へ依頼いたしまして、順次、評価がなされているところでございます。この一緒に評価したもののが

に2番目ですけれども、動物用医薬品につきましては、承認とか再審査の際には、食品健康評価を受けるということで、薬剤耐性菌につきましてもその依頼をしております。

というようなことで、そういう薬剤耐性菌対策がなされております。

その次の13ページ目ですけれども、動物医薬品検査所、当所の概要ということで、これはさらっと見ていただければいいと思いますけれども、組織がこのようになっておりまして、主要業務として承認審査とそれから品質の確保、それから承認後の安全性、有効性の確認などをやっております。

その次のページ、14ページ目でございますけれども、これが動物用医薬品の開発から使用までの段階での業務件数ということになっております。これもさらっと見ていただければいいと思います。

この資料については、お持ち帰りいただいて、後ほどまたごらんになっていただけるといいと思います。そして、また1ページ目に戻ります。この横の紙の1枚めくったところなんですけれども、医薬品医療機器等法に基づく医薬品等に対する規制ということで、これまでご説明いたしましたような法律の規定に基づきまして、製造販売業の許可についての規定、それから製造販売の承認についての規定、製造業の許可についての規定、それから薬局販売業の許可についての規定ということがございます。これらにより、安全性、有効性を確保しているということになります。

その次のページでございますけれども、制度ということでこれも説明してございますけれども、承認については法律の14条に基づきまして、品質と有効性と安全性と残留性を審査して、品目ごとに承認しております。

あと、右に行きまして、使用規制制度ということで、これは先ほどご説明いたしました法律の第83条の4でございますけれども、用法・用量とか、使用禁止期間などの基準の順守をしていただく。この審議会におきましても、使用基準についてご審議いただくことになっております。要指示医薬品制度でございますけれども、これは49条の規定に基づきまして、獣医師の指示書・処方箋に基づく販売ということで、獣医師が関与しなければきちんとした利用が難しいようなものを、要指示医薬品に指定しております、それらについて指示書と処方箋に基づく販売をするという制度でございます。

右下の黄色い枠でございますけれども、要診察医薬品制度、これだけは獣医師法の制度となっておりまして、獣医師は指示書を発行する場合にはみずから診察をしてからでなければいけないという制度になっております。

その次のページでございますけれども、承認までの流れを示しております。承認申請は農林水産省のほうに提出されます。農林水産省では、品質、有効性、安全性、残留性について評価いたします。真っすぐ下におりているものでありますけれども、事務局の審査が終わりましたら、薬事・食品衛生審議会の関連する調査会、そして部会、そして分科会と、物によつては分科会まで行かないものもございますけれども、そのような審議がなされます。そして左側のほうでございますけれども、これは内閣府食品安全委員会のほうに、食品健康影響評価をお願いする、評価依頼をするということで、これは食品安全基本法の規定に基づいているものです。また、右のほうでございますけれども、意見聴取ということで、厚生労働省のほうに残留に係る意見聴取を行います。その結果、厚生労働省におきましては、残留基準の設定をされることもありますし、既存の残留基準の設定の見直しをされることもございますし、内閣府食品安全委員会におかれましては、1日摂取許容量を設定されることもございますし、その使用について問題があるかどうかという判断もなされます。

そのようなものが意見なり、評価結果なりということで返ってきます。食品安全委員会からは薬剤耐性についての評価もなされて返ってきます。それらを集めまして、農林水産省では必要に応じて省令・告示の改正を行うとともに、その医薬品を承認するという流れになってございます。

1枚めくってください。その次は、承認したものについての見直しの制度が二つございます。この法律に基づきまして、再審査と再評価の制度というのがございまして、再審査につきましては、新しく承認された動物用医薬品について、その有効性、安全性を6年間、これは新有効成分の場合、新配合、新投与経路の場合は6年でございます。また、新効能とか新用量のものについては、2年間、これを調査いたしまして、再審査申請ということで申請をしていただきます。それについて、また再審査・再評価の調査会において審議いただくものです。

再評価の制度ですけれども、全ての動物用医薬品につきまして、一定期間ごとに最新の知見に基づいて有効性と安全性を見直す定期的な再評価というものと、それから常に見直しているという、その臨時の再評価がございます。最新の知見については、農林水産省が文献情報とか、副作用情報などを調査いたしまして、必要と認めた場合に再評価を行うというものでございます。これについても調査会でのご審議をいただいております。

その次のページでございますけれども、これは部会と調査会の役割分担という図になってございます。動物用医薬品等部会におきましては、全てについて品質と有効性と安全性

と残留性、全てについてしかもその承認時、それから再審査・再評価の全てについてご審議いただく、ご確認いただくということになります。

その下の生物学的製剤調査会におきましては、動物用生物学的製剤に関する品質と有効性と安全性について、これは承認時にご審議いただきます。

その下ですけれども、動物用抗菌性物質製剤調査会におきましては、動物用の抗菌性物質、抗生物質と合成抗菌性物質の製剤につきまして、その品質、有効性、安全性について、承認時に評価していただくことになります。

その下の一般医薬品調査会でございますけれども、これも動物用一般医薬品、生物学的製剤と抗菌性物質製剤以外の製剤について、品質と有効性と安全性について、承認時にご審議いただきます。

その下の動物用医薬品残留問題調査会でございますけれども、この調査会は残留性について、承認のとき、それから再評価のときにご審議いただくものです。

一番下の動物用医薬品再評価調査会でございますけれども、これは再審査と再評価、市販後のものにつきまして、品質と有効性と安全性と残留性についてご審議いただくものです。

その次のページでございますけれども、このページは各審議会にどういう医薬品でしたらどういう審議会に諮るというような分類表になってございます。9と書いてあります動物用医薬品につきましては、左のカラムで薬事・食品衛生審議会に諮問する医薬品と、事務局で処理する医薬品と区別しております。右のほうに、調査会、部会、分科会、諮問の有無というカラムがございます。下に注がございまして、○印は審議、△印は報告、▲印は文書配布による報告、×は審議・報告なしということで、一番上からより新規性の高いもの、一番下が新規性の低いものという分類になってございます。ですから、この部会でご審議いただく場合、部会の項を見ていただきまして、上から8まで審議をしていただきまして、9番、これは新効能の動物用医薬品などであって、申請動物用医薬品の調査会審議が適当であると部会長が決定するものについては、▲の文書配布による報告、その他のものについては、報告も審議もなされないという分類になってございます。

その次のページでございますけれども、これは再審査と再評価について、同様に書かれているものでございます。

その次のページでございますけれども、この8ページというこのページが一番本日の説明において重要なところでございますけれども、承認拒否事由、これは法律の第14条第2

項に記載されているものです。品目ごとの承認をしないときの事由が規定されておりまして、1番が申請者が製造販売業の許可を受けていないとき、2番目、製造所が製造業の許可を受けていないとき、3番目、これが審議会に關係するところでございますけれども、医薬品・医薬部外品が審査の結果、次のイ、ロ、ハに該当するとき。イは申請の効能・効果を有すると認められないとき、有効性がない場合、ロが効能・効果に比して著しく有害な作用を有することによって、使用価値がないと認められるとき、それからまたは申請の使用方法で使用した場合に、対象動物の残留の程度から、人の健康を損なう肉、乳等の生産物が生産されるおそれがあることによって、やはり医薬品としての使用価値がないと認められるときということでございます。

ハですけれども、ハはイまたはロのほか、不適当なものとして農林水産省令で定める場合に該当するとき。この農林水産省令は、動物用医薬品等取締規則というものでございまして、この第25条にハで定めるものについては、製造または品質が保健衛生上、著しく不適当な場合と定めております。

ご審議いただくときに、ここの承認拒否事由を念頭に置かれまして、どれに該当するか、どれに該当しないから承認していいかというところをご審議いただきたいと思います。

4番目ですけれども、政令で定める医薬品や部外品について、製造管理または品質管理の方法が省令の基準に適合していないときというのがございます。

その次のページは、先ほどからご説明いたしましたもので省略いたしまして、15ページでございます。15ページは別紙3ということで書いてございますけれども、これは医薬品、医薬部外品、医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認の添付資料についての話でございます。この別表第1、これは局長通知の別表になってございますけれども、そこに掲げられているような資料を添付して承認申請することとされております。資料区分として、起源または発見（開発）の経緯、物理的・化学的試験、製造方法、仕様の設定に関する試験、これは医療機器と体外診断薬の試験ですけれども、それから安定性試験、毒性試験、安全性試験、薬理試験、吸収等試験、それから性能に関する試験、これも医療機器と体外診断薬の試験ですけれども、あと臨床試験、残留性の試験というようなことが書かれております。それにつきまして、その次のページ、16ページはその具体的な内容について定めたものでございます。

このような資料を提出されて審議をしていただくことになります。

その次のページでございますけれども、これは別表第3と別表第4がついていると思い

ますけれども、それぞれの医薬品の新規性に応じて提出しないことができる資料についての○、△、×の表でございます。本日はこれは説明を省略いたします。

別表第3が、食用動物、別表第4が愛玩動物ということで、細かく規定されております。21ページでございますけれども、これは当所の動物用医薬品検査所長通知として出しております動物用医薬品等の承認審査資料のためのガイドライン等ということで、このようなく多くのガイドラインが発出されまして、このガイドラインに基づいて試験をしていただくと審査も簡便に済みますし、科学的根拠に基づいているということになります。ただ、ガイドラインはガイドラインでございますので、このガイドラインから外れる部分につきましては、科学的根拠は述べていただいた上で審議となります。

以上、私のほうからの説明はこれで終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

○下田部会長 ありがとうございました。

続きまして、配布資料の確認と申請資料作成関与者と利益相反等に関する報告をお願いいたします。

○事務局 技術指導課の守岡です。よろしくお願ひいたします。配布資料の確認をさせていただきます。

お手元の紙資料として、クリップでとめてある資料があるかと思います。まず、紙資料として、議事次第、次に配布資料一覧、委員出欠表、座席表、があるかと思います。

その下に、No.14としまして、コリスチン製剤のリスク管理措置（案）、またNo.15として、競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リスト、No.16としまして、薬事・食品衛生審議会について。No.17としまして、動物用医薬品等製造販売業者等に対する行政処分について。No.6-1としまして、ミツバチについて。No.10-1として、動物用医療機器について。参考資料1-1として薬事分科会審議参加規程、参考資料1-2として、審議参加に関する確認事項、これらのものが配布されているかと思います。足らない先生、いらっしゃいますでしょうか。

それでは次に、タブレット内の配布資料について確認をさせていただきます。

まず、「書棚」のページに、変更されている先生方は「書棚」の画面に戻していただきたいと思います。まず、事前配布資料としまして、資料1としてオイルバックスS3、資料2としてオイルバックス10、資料3としましてイズオティック、資料4としてビクタス注射液5%、資料5としてメイビックス注射液5%、資料6としてチモバール、資料7とし

まして動物用生物学的製剤基準の一部改正、資料8としまして、使用規制省令新旧対照表、ビクタス注射液5%、メイビックス注射液、こちらオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤についての使用規制省令の改正の表になってございます。資料9としてこちらも使用規制省令の新旧対照表なんですが、チモバールのもの、こちらはチモールを有効成分とする蒸散剤の使用規制省令の改正案となってございます。

次に、資料10としまして、医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第5項から第7項までの規定により、農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器の一部改正について。こちらは告示の改正案となっております。次に、資料11としまして、マリンジェンナー イリドの資料でございます。資料12としまして、平成29年度定期再評価スクリーニングについての資料となっております。

また、当日配布資料としまして、資料13がございまして、動物用医薬品の諮問、承認状況についてという資料がございます。大丈夫でしょうか。

それでは、審議中は出席の委員の皆様のタブレットの画面を審議に合わせて事務局のほうで操作いたします。まずは資料1をタップしていただけませんでしょうか。こちら資料1は、今、オイルバックスS3の審議経過表になってございます。こちらの右上に、恐らく「自由」となっているところがあるかと思います。こちら審議に合わせて事務局のほうで操作する場合は、今、「自由」になっているところをタップしていただきまして「聴講者」にしていただきます。そうしますとこちらのほうでタップしたものに合わせて説明者のほうで対応したページが開くことになります。ご自分で操作したい場合は、この「聴講者」を外していただきまして、「自由」に戻していただく。そうすれば自分でページ数を開くことができます。

操作方法についてのご質問や、タブレットの不具合等がありましたら、事務局までお申し出ください。

また、配布資料一覧には記載していませんが、クリアファイル内に動物用医薬品等部会の旅程についてというものを、該当する先生にお配りしております。旅程が100キロ未満の先生の場合は、交通費の実費を支給することになっていますことから、行きと帰りの経路について、文書による確認をさせていただくことになっておりますので、該当の先生におかれましては、ご記載いただきたいと存じます。また、既にご確認いただいている事項とは思いますが、同じくクリアファイル内にある薬事分科会審議参加の際の注意事項、チ

エックシートを再度この場でご確認いただき、必要事項をご記入後、席に置いてお帰りいただくようお願ひいたします。

続きまして、本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業について説明させていただきます。説明に先立ち、利益相反に関連した審議参加についても、あわせて説明させていただきます。

当日配布の参考資料1－1の薬事分科会審議参加規程及び当日配布参考資料1－2の審議参加に関する確認事項をお手元にご用意ください。毎回の説明になりますが、資料に沿って概要をご説明申し上げます。

まず初めに、1－1についてご説明いたします。

薬事分科会審議参加規程には、審議の中立性・公平性の確保のため、委員の任命要件のほか、医薬品等の審議及び議決への委員の参加の取り扱いが規定されています。

3ページにあります第5条では、医薬品等の承認、調査審議において、申請資料の著者、治験実施責任者、製造販売後臨床試験実施責任者、治験担当者、製造販売後臨床試験担当者、治験調整責任者、治験調整委員会の委員、医学・薬学・獣医学・生物統計学等の専門家等として申請資料の作成に密接に関与した者、規程ではこれらの方々を「申請資料作成関与者」と定義していますが、これらの方が委員である場合には、関係する審議品目の審議開始の際、その氏名を報告し、また、審議または議決の際に特に必要である場合以外は、ご退室いただくこととされています。

第6条では、申請者からの依頼によらずに作成された資料であって、提出資料として利用されたものに、著者またはその作成に密接に関与した者として委員が含まれている場合、関係する審議品目の審議開始の際、その氏名を報告することとされています。また、審議または議決の際には、特に必要である場合に限り、当該委員はその資料について意見を述べることができますとされています。

第7条では、審議品目と競合することが想定される競合品目、その数を3品目以内とするとしていますが、これに係る申請資料の作成に密接に関与した者について、第5条の規定、申請資料作成関与者の取り扱いの規定を準用するとしています。

同じ5ページの中段の第11条では、寄附金・契約金等の定義がなされており、コンサルタント料・指導料のほか、特許権料・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆等の報酬、委員が使い道を決められる寄附金・研究契約金、委員が保有している当該企業の株式の株式価値などが寄附金・契約金等に含まれるということが定められています。

第12条では、この寄附金・契約金等を、委員等本人、配偶者、両親及び子であって、委員と生計を一にする者が、今年度を含む過去3年度分のうち、審議品目の製販業者または競合企業からの受取額として、年度当たり500万円を超える額を受け取っている場合、当該審議品目の審議または議決の間、当該委員にご退室いただくことが定められています。

第13条では、この金額が500万円以下である場合は、当該委員が当該審議品目の議決に加わらないが、意見を述べることができること、さらに金額が50万円以下の場合は、議決にも加わることができることが定められております。

続きまして、当日配布参考資料のNo. 1 – 2、審議参加に関する確認事項についてご説明いたします。

1ページの中段に、第11条関係として、先ほどご説明いたしましたもののほかに、寄附金・契約金等の対象に入るもの、また学会長の立場で、当該学会に対する寄附金等を受け取った場合の取り扱いについて、さらに詳細が説明されています。

また、委員会からの寄附金・契約金等の申告については、事務局を通じて企業に対して確認を求め、必要に応じて補正を行うこととされております。

なお、事務局が受取額に関する情報を企業とやりとりすることについて、あらかじめ同意いただけるよう、申告の際にご連絡しております。

最後に、2ページの上段に、第12条関係として、生計を一にする者とみなす場合の詳細が説明されています。

以上の内容に基づき、審議品目及び競合品目・競合企業に関する資料作成の関与委員、寄附金・契約金等による審議参加の取り扱いをさせていただいております。

それでは、これらの取り扱いに基づく今部会の競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リストについて、資料No. 15で説明いたします。資料No. 15をお手元にご準備ください。資料No. 15、競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リストに沿って説明させていただきます。

それでは、1ページをお開きください。申請品目、オイルバックスS3、申請者名は一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。

競合品目1としましては、鶏サルモネラ不活化3混・KS、競合企業名は共立製薬株式会社でございます。

競合品目2、二つ目は“京都微研”ポールセーバーSE/ST、競合企業名は株式会社微生物化学研究所でございます。

競合品目、三つ目はビニューバックスSE、競合企業名はメリアル・ジャパン株式会社でございます。

競合品目を選定した理由は、以下に記載しておりますとおり、申請品目は鶏のサルモネラ感染症に対する不活化ワクチンであり、その効能または効果は鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウム及びサルモネラ・インファンティスの定着軽減であります。よって同一の効能または効果である鶏サルモネラ・不活化3混・KSを競合品目1として選定しました。なお、鶏サルモネラ不活化3混・KSを除いて、サルモネラ・インファンティスに対する定着軽減効果を有する競合品目がないことから、サルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウムの定着軽減を効能または効果とする混合ワクチンである“京都微研”ポールセーバーSE/STを競合品目2として選定し、鶏をサルモネラワクチンとして売上高1番手（自社製品は除く）のビニューバックスSEを競合品目3として選定したということでございます。

次、2ページ目なんですが、申請品目オイルバックス10、申請者名は一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。こちらの競合品目1は、“京都微研”ポールセーバー0E8、競合企業名は株式会社微生物化学研究所。競合品目二つ目は、鶏サルモネラ不活化3混・KS、共立製薬株式会社でございます。競合品目三つ目は、“京都微研”ポールセーバーSE/ST、株式会社微生物化学研究所でございます。競合品目を選定した理由は、申請品目の効能または効果は、鶏ニューカッスル病、伝染性気管支炎、産卵低下症候群、伝染性コリーザ（A型及びC型）の予防、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症による産卵率低下の軽減、サルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウム及びサルモネラ・インファンティスの腸管における定着軽減であり、申請品目と同一の効能または効果を有するワクチンは承認されていません。

臨床において、ニューカッスル病や伝染性気管支炎等の主要な疾病予防とサルモネラ症対策の両方を行う場合は、複数のワクチンを注射する必要があります。よって、多種混合不活化ワクチンとして、広く使用されており、効能または効果として鶏のニューカッスル病、伝染性気管支炎、産卵低下症候群、伝染性コリーザ（A型及びC型）の予防及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症による産卵率低下の軽減を有する“京都微研”ポールセーバー0E8を競合品目1として選定しました。また、サルモネラ対策のために同時期に使用されるサルモネラ多価ワクチンとして、鶏サルモネラ不活化3混・KS及び“京都微研”ポールセーバーSE/STをそれぞれの競合品目2及び競合品目3として選定したというもの

でございます。

次に3ページでございます。こちら申請品目イズオティック、申請者名は株式会社ビルバックジャパンでございます。競合品目1は動物用ウェルメイトL3、テバ製薬株式会社。競合品目2はモメタオティック、株式会社インターベット。競合品目3はオスルニア、競合企業名はエランコジャパン株式会社でございます。競合品目を選定した理由は、申請品目と同じく、抗菌薬、抗真菌薬及び副腎皮質ホルモンを配合する製剤で、犬の感染症（細菌性及び真菌性）外耳炎の適応症を有する点耳薬の中から、2015年4月から2016年3月の売上高の上位3品目より選定したというものでございます。

次に4ページ目でございます。申請品目、ビクタス注射液5%、マイビックス注射液5%、申請者名はD Sファーマアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目1は、バイトリル10%注射液、バイエル薬品株式会社。競合品目2はマルボシル10%、Meiji Seikaファルマ株式会社。競合品目3はアドボシン注射液、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

競合品目を選定した理由は、同種の効能効果（牛の細菌性肺炎）が認められていること。同系統の薬剤、いわゆるニューキノロン系抗菌剤に分類されること。同種の製剤（注射剤）であること。以上より競合品目を選定したということでございます。

次に5ページ目でございます。こちら申請品目、チモバール、申請者名がアリストヘルス&ニュートリションサイエンス株式会社でございます。競合品目1は、日農アピスタン、日本農薬株式会社でございます。競合品目を選定した理由としましては、日本国内のミツバチヘギイタダニ駆除剤として承認を得ているためということでございます。

次に6ページでございます。こちら動物用生物学的製剤基準の一部改正について影響を受ける企業リストでございます。まず、基準名、豚サコウイルス（2型）感染症（1型－2型キメラ）（デキストリン誘導体アジュバント加）不活化ワクチン、こちら影響を受ける企業はゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

次に基準名、豚パルボウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン、こちら影響を受ける企業、メリアル・ジャパン株式会社でございます。

次に、その下の猫ウイルス性鼻気管炎のこの基準名については、今回の審議項目ではございませんので、削除していただきたいと思います。その一番下の基準名、イリドウイルス病不活化ワクチン、こちら影響を受ける企業、一般財団法人阪大微生物病研究会となっております。

競合品目・競合企業並びに基準の改正等により影響を受ける企業に関しては以上のとおりでございます。

7ページの説明をいたします。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第5項から第7項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器の一部改正について」影響を受ける企業リストにつきましては、株式会社アグリスとなっております。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明について、何かご意見、あるいはご質問があればお願いいいたします。

よろしいでしょうか。委員の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、競合品目・競合企業については、ご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し出があった状況について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 各委員の先生方からの申し出状況についてご説明いたします。

提出いただきました利益相反に関するご報告を取りまとめた結果、本日の審議について、委員の方で審議にご参加いただけない、あるいは議決にご参加いただけない委員はございませんでした。

また、審議品目及び競合品目の資料作成に関与された委員はいらっしゃいませんでした。

事務局からは以上です。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、よろしいでしょうか、先生方。

それでは、議事に入らせていただきます。議事次第の順に進行いたします。

まずは審議事項（1）動物用医薬品の製造販売承認等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オイルバックスS3及び②オイルバックス10の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用生物学的製剤調査会座長の山田委員から、ご説明をお願いいたします。

○山田委員 それでは、オイルバックスS3及びオイルバックス10は、一般財団法人化学及血清療法研究所から申請された鶏の混合ワクチンです。

オイルバックスS3は、サルモネラ・エンテリティディス及びサルモネラ・ティフィムリウム並びにサルモネラ・インファンティスの菌体抽出抗原を有効成分とし、オイルバックス

ス10はさらに有効成分として、ニューカッスル病ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルス、産卵低下症候群ウイルス、アビバクテリウム・パラガリナルムAC融合抗原、マイコプラズマ・ガリセプチカムが含有されております。

本製剤は、平成29年1月17日に開催されまし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年となります。詳細につきましては、事務局からご説明いただきます。

お願いいいたします。

○事務局 それでは、画面のほうを一度「書棚」のほうに戻っていただけますでしょうか。戻りましたら資料2というものをタップしてください。画面が出ましたら右上の皆さん「自由」となっていますか。「自由」となっていればそちらにつきまして「聴講者」のほうのボタンを押していただけますでしょうか。ここでは私が「発表者」になりまして、画面の操作をさせていただきます。よろしいでしょうか。

画面にオイルバックス10の審議経過票が表示されているかと思います。オイルバックス10は、一般財団法人化学及血清療法研究所から申請されたもので、主剤として、ニューカッスル病ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルスが2株、産卵低下症候群ウイルス、組換え大腸菌発現アビバクテリウム・パラガリナルムAC融合抗原、マイコプラズマ・ガリセプチカム及びサルモネラのエンテリティディス、同ティフィムリウム、同インファンティスを含む鶏用の不活化ワクチンになります。

用法としましては、7週齢以上の鶏の背側部皮下、または脚部筋肉内に1羽当たり0.5mLを注射するものでございます。

次に、申請製剤と国内で市販されている不活化ワクチンとの比較表を画面に出しております。申請されておりますオイルバックス10につきましては、左側に記載されております。中央にオイルバックス7Rというものがございます。成分及び分量の欄をごらんいただきますと、オイルバックス10に含まれる主剤につきましては、サルモネラ成分以外はこのオイルバックス7Rと同じもので、抗原量も同じとなります。申請製剤はこのオイルバックス7Rにサルモネラのエンテリティディス、同ティフィムリウム及び同インファンティスを含むものとなります。なお、サルモネラの3成分につきましては、以下、それぞれSE、ST、SIと省略させていただきます。

また次、アジュバントにつきましては、軽質流動パラフィンになりますが、その他の添

加剤につきましても、オイルバックス7Rと同じとなります。用法及び用量についても、7Rと同じでして、効能または効果につきましては、オイルバックス7Rの効能・効果にサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウム及びサルモネラ・インファンティスの腸管における定着軽減が追加された形となっております。

この三つのサルモネラに対する効能を持つ製剤でございますが、既にございます。こちら表の中央にありますオイルバックスSETiにつきましては、同じく化血研が承認を持つサルモネラの3成分を含む製剤となります。左端の申請製剤の欄の下のほうに、サルモネラの記載がございますが、そちらと比較していただきますと、製造用株につきましては同じですが、中央のオイルバックスSETiは、不活化菌体を成分としているのに対し、申請製剤は菌体抽出抗原のLPSを成分としております。

サルモネラのLPS菌体抽出抗原を有効成分とした製剤は初めてのものとなりますので、本日は新有効成分含有動物用医薬品としてご審議いただくものでございます。

なお、あわせてご審議いただくオイルバックスS3については、オイルバックス10と同じサルモネラの3成分のみを含むワクチンであり、あわせて新有効成分含有動物用医薬品としてご審議いただくものです。こちらはオイルバックス10と1接種量当たりの主剤の量~~お~~及び添加剤等は同じとなりますので、今回、製剤の概要につきましては、有効成分の多いオイルバックス10で説明させていただきます。

また、今回は新たな成分としてご審議いただくサルモネラの成分を中心に説明し、サルモネラ以外の成分については、既に承認された製剤の資料と同じものにつきましては、省略させていただきます。

申請品目の開発の経緯についてです。申請品目は既に承認のあるオイルバックス7RとオイルバックスSETiの2製剤分の効果を1回の接種とすることで、鶏へのストレス軽減及び作業者の利便性向上を目指し、開発されたものです。また、申請者は混合化に際し、サルモネラについては従来の菌体を含むワクチンを注射した鶏では、注射反応が認められる場合があることから、注射反応を低減することを試みております。そのため、防御抗原の特定を行い、不活化菌体抗原から防御に関与しない成分を除去することを検討しました。その結果、菌体のO抗原を化学構造とするLPSに防御効果があることを確認し、この成分を有効成分として開発したものです。

LPSの抽出方法として、まず申請者は熱フェノール法を用いていましたが、大量のフェノールを用いる必要があるため、熱フェノール法にかわるLPS抽出法を検討しています。

その結果、ホルマリンで不活化した菌体を○○○○○○○○を用いて菌体を○○後、○○を行い、回収した○○を用いる方法を採用しております。

この抽出方法により、不活化菌液から回収されるLPS量については、エンドトキシン定量試験により確認しておりますが、表概2の1.6.3.1.1.1にありますように、LPS回収量は不活化菌液の○○○○○%のLPSが回収できております。一方、タンパク質の除去率を見ていただきますと、菌体由来タンパク質の量については、抽出を行うことにより不活化菌液よりも約○%減らせることが確認しております。

次に、本方法により抽出した抗原を用いて10種混合ワクチンを試作し、有効性評価を行った成績です。有効性評価につきましては、サルモネラの排菌軽減効果になるのですが、その評価方法としては、まずワクチンで鶏を免疫後、4週目にSE、ST、SIの各攻撃菌液を経口接種し、その5日目の盲腸便から回収された菌数を測定し、確認しております。表の上からSE、ST、SIの10羽の鶏における排菌数を示しておりますが、その平均値の欄をごらんいただいくと、注射をしていない非注射対照群に比べて、10種混合試作ワクチンを接種した群では有意に少なくなっていることが示されております。これらのことから、この抽出抗原に排菌軽減効果があることを確認しております。

次に、本抽出抗原とすることによる注射反応の低減効果について調べた成績です。注射反応につきましては、試作ワクチンを脚部筋肉内に接種後4週目に注射部位側の脚部の太さを計測し、注射をしていないほうの足と比較し、スコア化して評価しています。スコアが1.0は注射部位側と注射していない部位に差がないものです。スコアが1より多くなるほど、注射により腫脹が認められたことを示しております。

図の左側①が菌体抽出抗原を含む試作ワクチンで、右の②が不活化菌体を用いた試作ワクチンの成績ですが、菌体抽出抗原を含む試作ワクチンの注射反応のほうがスコアが低い傾向が確認されております。

また安全性につきましては、資料番号9のGLP試験で確認されております。画面には皮下投与の試験を示していますが、申請製剤の用法である筋肉内投与につきましても、同様な資料がついております。7週齢の鶏で1用量と3用量の接種群を設定して実施していますが、いずれの資料におきましても、ワクチン投与により投与局所の炎症性反応は認められていますが、一般症状等には異常は認められず、安全性が確認されております。

次に、薬理試験を説明いたします。表概10.4.8.3に盲腸便からの菌回収成績がござります。こちらはSEの排菌軽減効果が認められる菌体抽出抗原の最小有効抗原量を検討した成

績です。抗原量として、1羽当たりLPS量を〇〇〇〇EUまでの試作ワクチンを作~~製成~~し、それらのワクチンで免疫し、排菌軽減効果を調べたものです。その結果、〇EU以上の抗原を接種した群で対照群と比べて有意に排菌軽減効果が認められ、〇EUを最小有効抗原量としています。また、その下の表になりますが、ELISA抗体価というのがございます。この〇EU最小有効抗原量を接種した群のELISA抗体価の平均値が0.399を示しています。このことから、少なくとも群としてELISA抗体価0.4以上を保有していれば、排菌軽減効果が期待できると考え、この値をSEの最小有効抗体価として、臨床試験においても有効性の判定基準としています。

また、STにつきましても、同様な方法により、最小有効抗原価は〇EU、最小有効抗体価は0.4以上を確認しております。

また、SIにつきましても、最小有効抗原量につきましては〇EUと同じなんですけれども、ELISA抗体価のほうにつきましては、〇EUのところのELISA抗体価は、0.469ということで、ELISA抗体価0.5を最小有効抗体価としております。

なお、成分及び分量のSE、ST、SIの抗原量につきましては、最小有効抗原量〇EU以上ではなく、臨床試験等で評価した試作ワクチンに含まれる抗原量や実製造を反映し、800EU以上を含むものとなっております。

次に、免疫効果の持続期間について検討した成績です。上から順に、SE、ST、SIの成績がついております。抗体価を調べた成績となりますが、いずれの成分も12カ月目でも最小有効抗体価を上回る抗体を保持していました。また、そのほかのニューカッスル等の成分につきましても、12カ月目まで有効抗体価を維持していることが確認されておりまして、効果の持続期間は少なくとも12カ月間としております。

次に、臨床試験について説明いたします。臨床試験は、皮下接種と筋肉内接種の二つの資料がついてございます。画面に示しておりますのは皮下注射の試験概要となります。治験薬の欄に記載がございますが、被験群には識別記号KD-384として示しているのが申請製剤となります。また、対照群として既承認製剤のオイルバックス7とオイルバックスSETiを同時に異部に接種したものを設定しております。

有効性の評価は、実施施設において対象とする疾病の発生や病原体の浸潤が認められなかったことから、抗体応答で評価しております。SE、ST、SIのELISA抗体価は、注射時は最小有効抗体価未満でしたが、注射後1カ月目より、群の平均値は最小有効抗体価以上となり、また個体別でも最小有効抗体価以上を示す個体の割合も、95%以上であり、対照群

との有意差はなかったことが示されています。

また、安全性については、いずれの群においても注射局所、増体重、育成率及び産卵状況において、異常は認められていません。また、脚部筋肉内接種による臨床試験成績についても、同様な成績となっております。

以上で、オイルバックス10の説明を終わります。

○下田部会長 ありがとうございました。

○事務局 続きまして、オイルバックスS3について簡単にご説明いたします。オイルバックスS3については、接種量がオイルバックス10や既承認のオイルバックスSETiと比べて、0.2mLと少ないのですが、抗原量やアジュバント等の添加量もオイルバックス10と同じで、ほとんど共通の資料がついており、安全試験についてもオイルバックス10の資料が用いられています。

臨床試験については別に実施していますが、オイルバックス10と同様な成績が添付されております。これらの申請品目については、平成29年1月17日の動物用生物学的製剤調査会でご審議いただき、承認を可とされましたので、本部会へ上程するものでございます。

オイルバックス10及びオイルバックスS3について、あわせてご審議のほどよろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問があればお願いいたします。先生方、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで、6年間といたします。

○下田部会長 続きまして、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の①イズオティック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の児玉委員からご説明をお願いいたします。

○児玉委員 イズオティックは、株式会社ビルバックジャパンから申請された犬の点耳剤で、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル、ミコナゾール硝酸塩及びゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とし、犬の感染性外耳炎の治療を効能としています。

本剤は、平成28年11月1日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会において、事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、調査会で審議の結果、本剤は新動物用配合剤であることから、再審査期間は6年とし、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル原薬は毒劇薬に指定せず、ミコナゾール原薬、ゲンタマイシン原薬及び製剤は劇薬に指定することが妥当である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。

○事務局 それでは、ご説明申し上げます。

資料番号3となります。

本製剤は、イズオティック、申請者は株式会社ビルバックジャパンでございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル、ミコナゾール硝酸塩及びゲンタマイシン硫酸塩でございます。それぞれの成分の承認は既にあるものでございますので、新動物用配合剤となります。

用法及び用量は、本剤の容器のノズルを外耳道に差し込み、片耳当たり1回につきポンプ1プッシュ、1mLになりますが、を1日1回、連続5日間投与するものでございます。

申請の効能または効果の有効菌種は記載されているとおりで、適応症は犬の感染性外耳炎でございます。

次に内容についてご説明申し上げます。本製剤の配合成分であるヒドロコルチゾンアセポン酸エステルは、皮膚への浸透性に優れ、皮膚内にとどまって効果を発現した後、皮膚内で分解されてわずかに血中に移行します。患部で高い有効性を発現しながら、全身性の副作用の発現のリスクを抑えることを可能にするだけではなく、皮膚内への良好な滞留性は本製剤の投与間隔を延長させ、投与回数を低減することに貢献します。また、ゲンタマイシン、ミコナゾールは、皮膚からの透過が認められず、耳道内にとどまることから、患部への接触時間が長くなり、投与回数を減らすことを可能にしております。このように、耳の皮膚内や耳内への高い滞留性を示す三つの有効成分を配合したイズオティックは、1日1回5日間という用法を実現し、同種・同効薬と比較して、投与回数を減らすことを可能とし、それをもって申請意義としております。

表に示しましたように、同種・同効薬は、いずれも1回投与量は適宜増減するよう設定されておりますが、本製剤は1回投与量1mLが1プッシュで出るように設定されております。

本製剤は、既に海外ではEU及びその他6カ国で承認されているものでございます。

表5－4に、製剤の安定性試験条件を示しております。その結果より長期保存試験の結果は、24カ月安定となっておりますが、その後、自主的に18カ月に変更しております。また、開封後の有効期間は10日間と設定しております。

製剤の毒性につきましては、表の184.03製剤という欄に、製剤の急性毒性を示しております。また、経皮投与であることから、皮膚毒性を検討したところ、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性の惹起は認められませんでした。

安全性についてお示しします。表9－1に約2カ月齢のビーグル犬に本製剤の臨床予定量を1日1回、3回、5回、5日間投与した試験の概要を示しております。結果の欄に示しますように、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステルの既知の作用である視床下部－下垂体－副腎系抑制が全ての投与群において認められましたが、投与終了10日後には回復していることから、問題はないものと判断しております。そのほか、毒性学的な意義が認められるような変化は認められず、犬に対する良好な忍容性が確認されたとしております。

表の下のほうに、本製剤の用量設定試験及び用量確認試験の概要を示しました。用量設定試験の結果から、用量確認試験は1日1回、7日間及びより短縮した5日間投与群を設定し、また1回投与量を1mLに增量して実施しております。

臨床試験の概要を表14－1に示しております。ゲンタマイシン硫酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、クロトリマゾールを含有するオトマックスを対照薬として実施しております。

表14－4に、臨床スコアの改善率及び有効率を示しております。投与終了後、1日及び7日において、対照薬群との間に有意差は認められませんでした。表14－9の微生物学的評価結果に示しますように、試験開始時に分離された真菌あるいは細菌が消失し、陰性化した症例は、投与終了後1日には60.3%となり、細菌学的には有効であると判断されました。また、試験期間中、有害事象は観察されず、副作用は認められなかったことから、本製剤の安全性も確認されております。

以上のような事務局の審査を経まして、平成28年11月1日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会においてご審議いただきました。その結果ですが、製剤の確認試験の方法についての確認をした上で修正するとともに、申請書及び概要書の不適切な記載を整備することというご指摘をいただきました。この修正がなされ、事前の調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。

なお、本製剤につきましては、再審査期間は新動物用配合剤ということで、6年とされ

ております。また、本製剤の配合成分は、いずれも既に動物薬として承認のあるものでございます。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施行規則には、ゲンタマイシン原薬及びミコナゾール原薬は劇薬とあります。また、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル原薬につきましては、劇薬の指定はしておりません。施行規則において、ゲンタマイシンの製剤は劇薬とすることとされていますので、本剤につきましても劇薬とさせていただきました。

事務局からの説明は以上でございます。ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問がございましたらお願ひいたします。委員の先生方、いかがでしょうか。

山田先生、お願ひいたします。

○山田委員 自分でどこに付箋を置いたか、よくわからなくなってしまっているんですけれども、記憶でたしか臨床試験で得たサンプルを使って何か薬効・薬理試験を行っているという記載があったと思うんですけれども、ちょっとそこはここで確認できないんだけれども。もし、そうだとすると何か順序が逆のような気がして、臨床試験の前に薬効・薬理を確認したものを持って臨床試験をやるのが筋だと思うんですけれども、何かそういう記載があったような気がするんですが。

○事務局 先生、よろしいでしょうか。検査第二部の小池と申します。

抗菌性物質の場合については、臨床試験で分離された菌についての抗菌活性を薬理試験で示すこととしております。それ以外に既に分離された菌での微生物学的な試験も実施しますが、臨床試験由来のものについても、実施するということをガイドラインで規定しております。

○山田委員 わかりました。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思います。よろしいですか、先生方。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新動物用配合剤ということで6年間とし、ヒドロコルチゾンアセポン酸エステル原薬は毒劇薬に指定せず、ゲンタマイシン原薬、ミコナゾール原薬及び製

剤は劇薬に指定することいたします。

○下田部会長 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②ビクタス注射液5%、メイビックス注射液5%の製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用抗菌性物質製剤調査会の児玉委員からご説明をお願いいたします。

○児玉委員 ビクタス注射液5%及びメイビックス注射液5%は、D S ファーマアニマルヘルス株式会社が承認を持つオルビフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤です。

今般、新たに牛の静脈内注射の用法を追加するための事項変更承認申請があり、平成28年4月26日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会及び平成28年11月2日及び平成29年1月18日に開催された動物用医薬品残留問題調査会において、事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会での審議の結果、本剤は新投与経路動物用医薬品であることから、再審査期間は6年が妥当である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。

○事務局 それでは、ご説明させていただきます。

資料番号4を用いて説明させていただきます。

本製剤は、D S ファーマアニマルヘルス株式会社から申請されましたビクタス注射液5%でございます。メイビックス注射液5%はビクタス注射液5%の一物多名称の製剤となります。

有効成分は、4番のところ、成分及び分量のところにございますが、オルビフロキサシンでございます。この製剤は既に承認のあるものでございまして、今回、牛の細菌性肺炎に対して、これまでの筋肉内注射に加えて、用法及び用量に「牛の細菌性肺炎に1日1回3日間、体重1kg当たりオルビフロキサシンとして5mgを牛の静脈内に注射する」、を追加する事項変更の申請でございます。

次に概要のほうにまいります。

本製剤は、1993年に筋肉内投与の注射剤の承認を取得し、畜産領域の臨床現場で広く使用されております。しかし、筋肉内投与では、注射部位の腫脹や注射痕の問題が指摘され、体重の重い牛では複数箇所への投与が必要になる点も課題とされておりました。加えて筋肉内投与では、投与局所の薬剤残留も長期にわたるということで休薬期間を短縮する方法として、静脈内投与の用法が強く要望されていました。さらに薬剤耐性菌のリスク管理の

観点から、静脈内投与が筋肉内投与に比べて高い血中濃度が得られる結果、より高い治療効果が期待でき、筋肉内投与と比較しまして、投与期間を短く設定できるとしております。投与期間を短く設定することで、総じて薬剤の使用総量が減らせるので、耐性菌の発現リスクを抑制することにつながるとしております。

110ページになっておりますでしょうか。よって、今回の静脈内投与経路の追加により、投与期間の短縮、注射痕の問題の解決、休薬期間の短縮、オルビフロキサシン使用総量の減少、薬剤耐性菌発現リスクの軽減、これらを申請の利点として挙げております。

こちらは製剤の規格試験の項目を示しております。今回の事項変更申請では、製剤の成分・分量の変更はありませんが、静脈内投与製剤ということで、エンドトキシン試験の規格値を追加しております。また、エンドトキシン試験は、加速試験及び長期試験の結果、いずれにも適合することから、本剤は室温で3年間は安定であるということを確認しております。

毒性試験の資料は、新規承認申請時に添付したもので、今回、新しい試験の追加はしておりません。

対象動物の安全性試験の概要をお示しします。対照群に加えまして、本剤の臨床予定用量5mg/kg及びその7.5倍量の37.5mg/kgを1日1回5日間、要するに臨床投与期間プラス2日間になりますが、それを静脈内投与して検討しております。7.5倍量投与群において、投与3例中の2例で、本剤投与後に軽度の興奮状態が一過性に観察されました。このため、使用上の注意において、注意喚起しております。

また、注射処置に伴う投与部位の反応として、本剤投与群に肉芽腫様の変化が認められましたので、薬液の血管外への漏れとあわせて、使用上の注意に追加しております。

薬効・薬理試験の用量設定試験の概要をお示しします。動物用抗菌剤研究会の臨床試験実施基準試案に従い、細菌性肺炎の症例を選定し、投与回数、投与量の異なる7試験群による治療を行い、その有効性を評価しております。

試験群ごとの有効率、再発率、細菌学的な有効率をお示ししております。有効率、細菌学的有効率、再発率を考慮して、5mg/kgの1日1回3日間投与を本製剤の至適投与量として設定しております。

臨床試験の概要についてお示しします。牛の細菌性肺炎に対する本製剤の有効性と安全性を実薬対照無作為化比較試験で検討しております。用量設定試験と同様に、動物用抗菌剤研究会の臨床試験実施基準試案に従い、牛の細菌性肺炎症例を選定し、静脈内投与群と

筋肉内投与群に無作為に割り付けました。静脈内投与群では、5 mg/kgの3日間投与、筋肉内投与では、5 mg/kgを3～5日間投与を行い、合計臨床スコアの改善率から治療の有効性を検討しております。また、投与開始後、10～14日程度を目安に臨床症状の再観察を行い、症状の再発についても評価しております。あわせて菌分離、薬剤感受性の検討も行い、また、投与症例を対象に安全性・有害性事象の有無についても検討しております。

なお、本剤が二次選択薬ということで、臨床試験への組み入れについては一次選択薬無効症例のみでやっております。

臨床症状の合計スコアの改善率から算出しました有効率ですが、静脈内投与群で78.6%、筋肉内投与群で80.6%であり、同等の有効性が確認しております。再発率につきましては、静脈内投与群で31.5%、筋肉内投与群で41.4%で、静脈内投与群の再発率が低くなっています。

安全性評価ですが、静脈内投与群、筋肉内投与群とも、有害事象の発生はなく、注射に対する投与部位の反応としましては、両群ともに同様に認められていますが、静脈内投与の場合、いずれも一過性で多くは翌日、残りの症例でも投与後4日には消失しました。

残留試験は、静脈内投与時の臓器残留試験と乳汁残留試験の二つの試験を実施しております。まず、組織残留試験の結果についてお示しします。2機関で実施しています。静脈内注射による臨床予定量投与後に、臓器組織中のオルビフロキサシン濃度をHPLCにて測定しております。その結果、最終投与後1日では、ほぼ全ての検体からオルビフロキサシンを検出しておりますが、2回目の測定時点投与後3日では、筋肉・脂肪で定量下限値未満となりました。また、投与後14日では、全個体が定量下限値未満となりました。

続きまして、乳汁残留試験の概要をお示しします。静脈内注射による予定用法・用量で、投与後の各時点における乳汁中のオルビフロキサシン濃度を、HPLCで測定しております。最終投与後12時間ごとに、乳汁の残留を検討し、投与後48時間まで全検体からの検出を確認しております。

続いて休薬期間についてご説明いたします。この図1の手順に沿いまして、休薬期間及び残留基準値案を設定しております。まず、休薬期間案ですが、畜産の現場では生産性の観点から休薬期間の短い薬剤が強く求められております。静脈内投与は筋肉内投与に比較しまして、投与局所における薬剤残留のリスクは低いと考えられることから、本剤の静脈内投与の休薬期間案として、臓器・組織の可食部位は2日間、乳は24時間に設定しました。表に休薬期間案における各試料中の残留上限値を示しました。腎臓や肝臓の一部、乳汁で

は、統計学的に算出した回帰式から上限値を算出しております。その他の筋肉、脂肪、小腸につきましては、回帰式の算定ができなかったために、J E C F Aが提案する方法にて実測値から算出しております。表の右端に、残留基準値案についてお示ししておりますが、2施設の残留上限値のうち、より高い値を選択して、有効数字1桁の残留基準案として記載しております。

下段の表の3をご参照ください。暴露評価といたしまして、TMDI及びADI比を算出しました。その結果、一番下の段にADI比をお示ししておりますが、国民平均、高齢者、妊婦、幼少児全ての区分において、ADI比は80%以内におさまることを確認しております。したがいまして、今回算出した残留基準案は、安全性の観点からも妥当と考えられます。

表の5をごらんください。「動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析」に、今回の残留基準値案を適用しまして、算出した休薬期間を示しております。各臓器、組織において、休薬期間案を超えないことを確認いたしております。したがいまして、休薬期間案のとおり、臓器・組織の休薬期間は2日間、乳は24時間に設定できると考えております。なお、この休薬期間案につきまして、生乳中の抗菌性物質検出のために実施します生乳検査においても適合することを参考資料4として確認しております。

審議経過票に戻ります。このような成績をもちまして、まず平成28年4月26日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会におきましてご審議いただきました。その結果、概要書の記載について整備するよう幾つかご指摘をいただき、修正がなされました。

次に平成28年11月2日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会におきましてご審議いただきました。その結果、概要書の記載整備とともに、分析法の記載整備及び方法の妥当性の確認をするというご指摘をいただき、継続審議となりました。申請者からの回答をもとに、その次、平成29年1月18日の同調査会におきましてご審議をいただきました。追加での記載整備のご指摘はありましたが、整備した上で調査会における承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。また、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで、6年とするとの結果をいただきました。

事務局からの説明は以上です。よろしくご審議をお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問があればお願いいいたします。

越久田先生どうぞ。

○越久田委員 2点ほどお願ひしたいんですけれども。

まず、メリットの中で投与量がかなり減るというのを前提に考えているようなんですが、量的にどの程度減るのかどうか。それともう一つ、投与量の際の投与速度といいますか、それ静脈注射ですのでかなりの影響が出るのではないかと思うんですが、その辺の注意については、何か記載されている部分があるのかどうか。以上、2点をお願いいたします。

○下田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 それでは、今の件について回答させていただきたいと思いますが、指摘事項の中で、筋注と静注についての投与量について指摘しているところがございまして。

○事務局 投与速度につきましては、使用上の注意の副作用の（3）のところにありますて、牛への静脈注射により一過性の軽度な興奮が見られることがあります、またショック反応を起こすおそれがあることから、注射速度は遅くするということにしております。

○事務局 事務局でございます。43ページをお願いします。43ページの指摘事項14のところでございますけれども、そこに使用総量を減らせるという記載がありますが、根拠を示してくださいという指摘をして、それに対する回答ですけれども、そこに書いてございますように、臨床現場の獣医師さんに聞き取り調査をしたところ、本剤は第一次選択薬無効症例に使用されることから、迅速かつ確実に治癒させることが求められていて、投与量は上限量を選択するのが一般的と聞いている。したがって臨床現場で一般的に選択される上限量の5mg/kgを基準とし、3～5日間投与すると、総量は15～25mgとなることから、総使用量は減らせるということで追記したという回答を得ております。

○下田部会長 越久田先生。

○越久田委員 結構なんですけれども、一つ、排泄を早くするというのはすごく静脈注射のいいところでもあるし、効果が早く効くというのも、これは小動物のところでも承認外使用になるんですけども使うことはあります。ただ、確かに効くし、量も少なくて済みます。ただ、問題はやはり速度によってかなり頻繁に異常状態というのか、出る可能性が高いので、特にこういう動物について投与量がすごく多いと思いますので、その辺の注意をちょっと喚起しておいていただかないと、せっかくの利点が逆に害になる可能性があると思います。

○下田部会長 その点に関しては、使用上の注意のああいう形でよろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。

山田先生。

○山田委員 参考までにお聞きしたいんですけども、最初の開発の当初にそもそも静脈内接種というルートを採用しなかった理由というのは、何かあるんだと気味が悪いなと思うんですけども、その辺は特にないんですか。

○事務局 その点につきましては、申請者から聞いていないのでわからないんですが。すみません。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか、先生方。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで、6年とさせていただきます。

○下田部会長 続きまして、関連する審議事項（3）の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について。オルビフロキサシンを有効成分とする注意剤に関して、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 ただいまご審議いただきましたビクタス注射液5%及びメイビックス注射液5%について、使用規制省令の一部改正案についてご説明させていただきます。画面の左上の「書棚」というボタンを押していただき、最初の茶色い「書棚」の画面にお戻りください。資料No. 8の資料でご説明させていただきます。

申請製剤は、オルビフロキサシンを有効成分とする注射剤に該当します。今回の申請では現在承認されている牛の筋肉内注射の用法に、新たに牛の静脈内注射の用法を追加するものになります。そのため、既に定められているオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤の項目の用法及び用量の欄に、1日量として体重1kg当たり5mg以下の量を静脈内に注射すること及び使用禁止期間に食用に供するために屠殺する前2日間、または食用に供するために搾乳する前24時間を追記します。

説明は以上です。ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまの説明について、先生方、ご意見あるいはご質問あればお願いいたします。よろしいですか。

では、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、先生方、

よろしいですか。

○事務局 では、ありがとうございます。

それでは、本件につきまして、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、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。

○下田部会長 それでは、ただいま3時50分ちょっと過ぎているんですけども、向こうの時計で4時まで休憩ということにさせていただきます。

○下田部会長 それでは、4時になりましたので、また再開をさせていただきます。

次は、動物用一般医薬品調査会関係の①チモバール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、動物用一般薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 チモバールは、アリストヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社から申請されましたミツバチ用の医薬品であり、ミツバチの巣箱内部で蒸散させる製剤であります。チモールを有効成分とし、ミツバチへギイタダニ、ダニの駆除を効能といたしております。

本剤は平成29年1月20日に開催されました動物用一般医薬品調査会において、事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。なお、調査会での審議の結果、本剤は新有効成分含有動物用医薬品であることから、再審査期間は6年とすること、また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当であると判断いたしました。

詳細につきましては、事務局からご説明があります。お願いいいたします。

○事務局 チモバールの説明をさせていただく前に、ミツバチについては余り審議の機会がないかと思いますので、簡単にミツバチについて説明をさせていただきます。

ミツバチについてと書かれた当日配布資料をご用意ください。No. 6-1となります。よろしいでしょうか。各スライドの左下のほうにページ番号を入れておりますので、その番号で説明をさせていただきます。

2ページ目に、養蜂のライフサイクルを示しております。左下のページ、スライドの左のところにページが振ってあります。2ページ目にこの養蜂の飼育ライフサイクルというところになります。よろしいでしょうか。

そうしましたら、1ページ目の下のところですが、2ページ目に養蜂のライフサイクルを示しております。ミツバチは大きく3種類に分かれます。産卵を行う女王蜂、女王蜂と交尾を行うことが目的の雄蜂、女王蜂の世話をや巣の外に出て蜜の採取等、さまざまな任務

をこなす働き蜂です。そのライフサイクルを図に示しておりますが、その種類によって成長、あるいは生存期間というものが異なっております。ミツバチは1匹の女王蜂と数千から数万の働き蜂を中心に、一つの群、蜂群というものを形成しております。

ミツバチの年間を通した活動の流れを、3～4ページ目にまとめました。養蜂というのは各地で行われておりますが、ここでは関東のケースを例として掲載させていただいております。1月は越冬の時期でありますと、働き蜂たちは巣の外には出ないものの、巣箱内で動き回ることである程度、巣内の温度を維持しております。そして大体2月の後半、3月に入っていきますと動き出すということで、養蜂家の皆さんは実際に春先からの蜜を取りに行く前に、巣内で蜂たちが栄養のために蓄えていた蜜を1回絞り出すという作業をします。というのは、蜂たちが越冬をしている間にとった栄養、砂糖液などが蜂蜜の中に混じってしまっているためです。そうやって蜜を取り除く行為を掃除蜜というように呼んでおります。

この掃除蜜が終わった後に、蜂たちが本格的に外に出て、各種花の蜜をとることを行っております。関東のケースですと、大体ピークになってくるのは6月から7月ぐらいと言われております。この期間というのは、大体8月ごろまで続きまして、また秋以降は徐々に越冬に向けての準備などに入ってまいります。

ミツバチには幾つかの病気が知られておりますが、ダニの薬としては現在、2種類が承認されており、ダニの発生が本格化する前、時期としては秋口あるいは冬、春の採蜜が始まる前に使用しております。

今回、申請のチモバールも、ほかのダニ剤と同じく蜂の巣箱に設置するため、巣箱の構造を5ページ目で紹介いたします。一つの巣箱には、蜂が出入りする巣門という場所を1カ所設けております。そして巣箱内には、8～9枚の巣枠、その枠の中に張られているもの、巣板ということで指すこともありますけれども、この巣枠が入っておりまして、ミツバチはそこに巣脾と呼ばれるものをつくり、ここに産卵や蜜の貯蓄を行っております。なお、図の巣枠は、それぞれ用途を書いておりますけれども、巣箱において蜂群は枠ごとにある程度蜂を育てるところ、蜜を貯めるところといった役割を決めております。

さて、養蜂の流れの説明の中で、ミツバチにつくダニのことについて触れましたけれども、6ページでもう少し詳細を説明します。

ミツバチにつくダニは、ミツバチヘギイタダニと呼ばれ、ミツバチヘギイタダニによって引き起こされる病気がバロア病です。ダニによる主な被害は、寄生してのミツバチ体液

の吸収ですが、ほかにもミツバチの羽を縮れさせ、飛べなくするチヂレバネウイルスというウイルスも媒介するとされております。

ミツバチヘギイタダニの拡大写真を7ページに入れておりますのでご覧ください。3枚写真が並んでおりますが、ミツバチヘギイタダニは右に示した2枚の写真のように、蜂の幼虫あるいは成虫に寄生いたします。一番右の写真で写っている中央にいる蜂の成虫の胴体に赤い点が見えるかと思いますけれども、こちらがミツバチヘギイタダニです。

8ページにミツバチヘギイタダニの生活環を時計回りに1枚にまとめました。赤い丸で囲っている部分、こちらから開始として見ていただきたいと思います。成虫についていたダニは、幼虫のいる巣内に入ると、餌などに潜り込んで幼虫に寄生し、子孫をふやしていきます。そして最大限にふえて交尾をした後に、蜂がサナギから羽化して成虫が巣から出るときに、ヘギイタダニの雌のみが取りついて外に出でていきます。そしてまたほかの巣にダニを落としていくということで回ってまいります。

引き続きまして、チモバールの申請内容についてご説明させていただきます。資料番号の6となります。本製剤はアリスタヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社から申請されましたチモバールでございます。

有効成分はチモールでございます。食用動物用のものとしては、初めてとなりますので、新有効成分含有動物用医薬品となります。

効能または効果は、ミツバチ寄生ダニ、ミツバチヘギイタダニの駆除でございます。用法及び用量は、その上のところにありますが、ミツバチの巣箱内の巣板の上に設置し、有効成分を蒸散させて使用するものでございます。チモバールの外観及び形状をお示しします。図に示したものになります。

次に概要を説明させていただきます。チモバールは、チモールを支持体に含有させた製剤です。主成分であるチモールは、植物オイル成分由来の化合物です。チモバールは現在、世界28カ国で承認・使用されております。現在、日本におけるミツバチヘギイタダニの駆除剤は、日農アピスタンとアピバールの2製剤がありますが、ミツバチヘギイタダニは殺虫剤に対して薬剤耐性を獲得しやすいため、長期間にわたり同じ薬剤を使用することは好ましくなく、新しい製剤の承認が養蜂業界から望まれております。チモバールが承認されれば、新たな選択肢がふえ、ミツバチヘギイタダニの耐性獲得を遅らせることも期待できます。

また、チモバールはチモールが巣箱内に拡散しますので、他の2製剤のように蜂が製剤

に直接触れなくても有効であると考えられます。さらに、他の2製剤に比べて毒性が低く、現場の養蜂家も廃棄など取扱いやすいとも考えられます。

安定性試験の結果を示します。原薬については3年間、製剤については4年間を設定しております。

続きまして、チモバールの安全性試験の内容につきまして説明します。本試験はプラセボ対照群、常用量群及び3倍量群を割り当てて行いました。チモバールは4週間×2回、計8週間連続投与し、ミツバチの行動等を検査・計測いたしました。本試験期間中に対照群で分蜂によると思われる1群、3倍量群で3群全ての女王蜂が消失しました。3倍量群については、被験物質に対する忌避行動と考えられました。ほかの項目も考慮して、チモバールは3倍量で蜂に対する影響が認められたものの、常用量ならば蜂に対する影響は認められないと結論づけました。

効力を裏づける資料となります。実験室内データですと、空気中のチモールの蒸気が5 $\mu\text{g}/\text{L}$ の濃度では、ミツバチへギイタダニに対して毒性を示し、15 $\mu\text{g}/\text{L}$ を超えると、ミツバチの忍容性減少が確認されました。温度については、30°C以上でミツバチの幼虫がダメージを受けることがあります、12°C以下の気温では作用しないとされています。

臨床試験の試験成績を説明いたします。臨床試験は二度実施しております。一度目は2012年で、春季に1カ所、秋に2カ所の計3カ所で行いました。対照薬として、同じダニ剤であるフルバリネットを主剤とするアピスタンを用い、無投薬対照群とともに効果を比較しました。計8週間連続投与して、ミツバチへギイタダニの寄生率、成蜂の形態異常、成蜂数や蜂群の勢いを示す指標となる蜂児圏面積などを測定しました。

有効性の評価は、ダニ寄生数で行っており、気温が15°C以上の条件の施設では、チモバールはミツバチへギイタダニの駆除に有効であることが認められました。

この結果を踏まえ、再度2014年に臨床試験を実施しました。今回は前回の試験で成績の著しくなかった秋に2カ所で行いました。その結果、外気温が15°Cを上回っている時期に使用することで、秋季でもミツバチへギイタダニの寄生に対して無投与対照群と比べて有意な成績を示し、チモバールの有効性を確認しております。また、施設2では、対照薬であるアピスタンの効果がやや弱く、ミツバチへギイタダニの耐性が示唆されました。

残留試験についてです。残留試験はチモバール使用後の蜂蜜等におけるチモール濃度の確認、チモバールの休薬期間推定に当たり2回実施しました。休薬期間の推定は、EUにおいて蜂蜜の味に影響を与えることを避けるため設定された基準値、0.8ppmを用いて試み

ました。その結果、1回目の残留試験では休薬期間の推定はできませんでしたが、チモバールの投与終了後、2週間以降での蜂蜜残留濃度はいずれも0.8ppmを下回ることを確認しました。2回目の残留試験については、得られたデータをもとに休薬期間を推定した結果、残留濃度が直線的減衰傾向を示し、等分散性の検定において直線性は有意であると判定されました。統計学的解析から休薬期間は21日と推定しました。

チモバールは現在、世界30カ国において使用されておりますが、イギリス、カナダ、ニュージーランドの3カ国はにおいの観点から採蜜前及び採蜜中は使用しないことと記載しております。その他の国は同様の記載がなく、全ての国で残留基準値及び休薬期間が設定されていないことから、チモバールの休薬期間をゼロ日とする必要があると考えられました。

1回目、2回目の残留試験の実測値から、残留基準値MRL案、1日許容摂取量ADI及び理論1日最大摂取量TMDIを推定しました。計算した結果、国民平均、高齢者、妊婦及び1～6歳の小児いずれにおいても、食品を介したチモールの摂取量は、1人当たりの許容1日摂取量を超えないことを確認しました。また、ここで算出したTMDI及び許容1日摂取量から、ADI比を算出しました。結果、ADI比が最大となる小児であっても、1.17%でした。そのため、算出したMRL案31ppmは十分許容されるものであると考えました。

結論として、休薬期間を0日とすることは妥当であるとしております。

最初の審議経過票に戻ります。以上のような事務局の審査を経まして、平成29年1月18日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会におきましてご審議いただきました。その結果、概要書の記載について、幾つか整備するようご指摘をいただきました。こちらにつきましては、申請者から修正がなされております。また、本剤を15°C～30°Cにおいて投与することとした根拠の説明を求めるものがございましたが、こちらはチモバールの飽和度と温度に関するデータはありませんでしたが、文献を示すとともに、臨床試験の結果から、15～30°Cでの使用が適切であるとの回答を得ております。

また、引き続き平成29年1月20日に動物用一般医薬品調査会にてご審議いただきました。18日に行われました残留問題調査会において、用法及び用量についてチモールの独特の風味が蜂蜜に残った場合に、事故品と誤解される可能性も考えられることから、採蜜前及び採蜜後に限定して使用するよう変更すべきではないかという意見がございました。用法及び用量の審議は一般医薬品調査会でのものとなることから、一般医薬品調査会でご審議をいただきました。本剤を採蜜期に使用した場合、チモール独特の風味が蜂蜜に残る場合が

あることについては、使用上の注意において情報提供していること、風味を考慮した上で、なお本剤を使用しようとする養蜂家がいれば、本剤の有効性及び安全性の観点からは使用を妨げる必要はないだろうということから、特に採蜜前、採蜜後といった使用を限定する必要はないという結論になりました。

その他、別紙1に示しますように、使用上の注意の記載充実、用法及び用量の記載の整備などのご指摘をいただきました。これらの修正をもとに、調査会における承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。また、原薬チモール及び製剤は、毒劇薬には指定しない。再審査期間は6年とするとの審議結果をいただきました。

事務局からの説明は以上でございます。よろしくご審議をお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、あるいはご質問等がございましたらお願いいたします。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 ちょっと読んで基本的なことを2点教えてください。1点は、今回のチモバールという当該薬については、これは薬機法に基づいて、これは養蜂家が直接自分で使えるということ、誰か専門家が関与するということはないんでしょうかというのが1点と、それから2点目は、これも今までのものと同じように審議されているとは思うんですけれども、国民平均摂取量が今回0.8gというふうになっていたんですが、多分、子どもとか蜂蜜を食べるのはそんな量ではなくて、いわゆる高摂取量群というか、そういう人たちは考慮する必要はないのかという、この2点をちょっと教えてください。

○下田部会長 事務局、お願ひいたします。

○事務局 ただいまのご質問に対してのお答えになります。

チモバールに関しましては、使用上の注意のほうに本剤を獣医師の指導のもとで使用することと書いてはございますけれども、獣医師の指示が必要な要指示医薬品ということではなくて、養蜂家の方が使用するものになります。このことについて、申請者は十分な情報提供をするということを申しておりました。

あと、2点目の摂取量の話でございますけれども、この申請書は厚生労働省のほうで審議されます残留基準の際の摂取量の評価と同じ評価をしておりますので、厚生労働省のほうで残留基準を設定するときに使用する食品摂取量の値を用いております。

ただ、この値でございますけれども、何ページだったか、かなりADI比が低いというデータが179ページだったかなと思うんですけれども、そこにADI比の算出のところで、⑥ADI比の算出というところで、小児であってもADI比は1.17%ということになりますので、この値であればたくさん消費される場合であっても大丈夫ではないかということを事務局としては考えております。

以上です。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。児玉先生、どうぞ。

○児玉委員 蜂蜜を摂取する消費者の立場からみると、カナダなんかでは出荷が21日停止されているということで、チモールというのは非常ににおいのきつい薬剤ですけれども、そういうことから、蜂蜜に残留するからということで、使用禁止期間が設けられていると思います。今回の場合は、においが蜂蜜についていたとしても、それを注意喚起することでそれは避けられるだろうということですけれども、一般消費者からみると、蜂蜜にチモールのにおいがするということは、事故品と勘違いされるかもしれない。でも科学的に1.7%ですか、ということで十分許容できる範囲だということですけれども、この辺の懸念というか、一旦チモールが蜂蜜に入ったものを出荷して消費者に届けるということで、それは科学的に正しいという判断なんでしょうけれども、消費者としてはそれでいいんでしょうか。ちょっと懸念しているんですけども。

○下田部会長 事務局いかがでしょうか。

○事務局 事務局といたしまして、今のご懸念はもっともなことでございまして、消費者の方においがつくという情報提供をきちんとして、それでもそのにおいというのは人によっても違うものでございますので、それを感じない、それでも大丈夫という消費者もいらっしゃることですので、一律的に使用制限をかけるのではなく、その情報を十分提示した上で、消費者のご判断に任せるというほうが、食品の安全性の観点からは安全だという今のADI比の形もございますので、そういう情報提供で使用者に十分な情報を持っていただいて、選択していただくというのが適切ではないかと考えております。

養蜂家に対しての情報提供も、そのような形で、使用上の注意にもございますように、また製造販売業者のほうもきちんと情報提供すると申しているので、それで消費者のご懸念はないのではないかということを事務局としては考えております。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 多分、この審議会の役割ではないかと思いますが、今の多分商品として流通販売されているもので、やはりにおいがあるということのその原因が、注意喚起なり、そこに書かれてあつたら、多分消費者はそういうものを選択、たぶんしないと思いますので、多分、今の説明が製造する側なり販売者がしても、多分、養蜂家もまたそれはあえてそういうものは使わないということにはなると思いますので、別の審議会でもいいですけれども、ぜひそういう懸念はやっぱりあるという認識をしておいたほうが、表示でしたり何かということでは多分これは解決は私もできないというふうには理解しています。

すみません。これは別に審議の直接のテーマではないんですけども、そういうふうに思います。

以上です。

○下田部会長 ありがとうございました。

ほかにいかがでしょうか。

越久田先生、お願いします。

○越久田委員 先ほど獣医師の指導——相談ですか、指導ですか——のもとという表現があったと思うんですが、実際に濃度設定とかそういうのをどこまで管理できるのか。要するに養蜂家の方がですね。さらにそこの濃度による影響が何か出たら、どこが責任を持つのかという話まで行く可能性はありませんかね。

○事務局 それでは、用法・用量と使用上の注意のところを出していただけますでしょうか。

今、用法・用量のところが出ておりますけれども、ここに書かれていますように、3～4週間、投与2回繰り返すところあります。そしてその下のほうにもう少し下げていただきまして、初回投与後3～4週間後に取り除いて新しいものを入れると。標準巣箱当たりこれの量でということが書いてあります。場所的にも蜂児に直接触れることなく、その巣板の上に設置してくださいということが書いてあります。投与期間終了後は必ず巣箱から取り去ることということが書いてあります。

次に使用上の注意のところを開けていただけますでしょうか。そこに一般的注意の一番上が、本剤は獣医師の指導のもとでと書いてあるものなんですけれども、その下に本剤の使用に当たっては定められた投与期間後に、必ず巣箱から取り去り、それからその下に外

気温が1日を通して15~30°Cとなる期間において投与。投与期間中に外気温が30°Cを超えた場合は、投与を中止すること。その下が先ほどの風味の話がありまして、本剤を使用した蜂群のローヤルゼリー、プロポリス、蜂体は食用に供さないこととあります。

その下、もう少し下を表示していただきますと、さらに使用者に対する注意の後に、ミツバチに関する注意ということがありまして、ダニの寄生が認められることを確認し、これ以外の異常が認められる場合は投与しないこと、それから翌年の春の話がございまして、ウエハース小板を砂糖の給餌機の近くに置かないことですとか、細かい使用上の注意がついておりまして、もう少し下をお願いします。

その下ですけれども、高い気温と何らかの原因で、巣箱内の有効成分が高濃度に、これは蒸散しますものですから温度が高いと高濃度になるんですけども、蜂群が忌避的行動をとります。3倍量群で女王蜂の消失があったということなので、その使用上の注意にもそう書いてございまして、これを避けるため、忌避行動の有無を観察してください、あと巣箱内の温度上昇を防ぐ措置をしてくださいというようなことも書いてあります。

巣箱内上部の温度は変動して温度が高くなる可能性がありますというようなことが書いてありますと、移動のときの注意もここへ書いてございまして、先ほどの安全性試験の注意も書いてあります。その次のページもありましたか。高濃度の投与は行わないことと書いてあります。このぐらいの使用上の注意が設定されていて、また販売に当たりましては承認申請者はこれとは別にパンフレットのようなもので十分に情報提供をして、事故のないようにしますということですので、安全に使っていただけるのではないかと事務局は考えております。

以上です。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。特に反対の意見はないようですので、ご了解いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年間とし、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととします。

○下田部会長 続きまして、関連する審議事項（3）の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、チモールを有効成分とする蒸散剤に関して、事務

局から説明をお願いいたします。

○事務局 ただいまご審議いただきましたチモバールについて、使用規制省令の一部改正案についてご説明させていただきます。ただいまNo. 9の資料を出していますが、出ていますでしょうか。

申請製剤は、チモールを含有する板をミツバチの巣箱内にある巣板の上に設置して、有効成分が巣箱内に蒸散することで効果を発揮する製剤となります。そのため、本省令に新たにチモールを有効成分とする蒸散剤という項目を追加し、対象動物欄についてはミツバチとし、用法及び用量欄には、ミツバチの巣板8枚当たり15g以下の量を巣箱内に設置することとし、使用禁止期間は設定しないこととします。

また、本省令では、本剤のように巣箱内に設置し、有効成分が蒸散することによりその効果を発揮する製剤については定められていませんので、本票の最後に、蒸散剤とは巣箱内に設置し蒸散させる方法により投与する動物用医薬品を言うという定義を新たに追加したいと考えております。

説明は以上です。ご審議のほどよろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問等があればお願ひいたします。いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご承認いただいたということでおろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本件につきましては、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、改廃に当たっては、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。

○下田部会長 続きまして、審議事項（2）の動物用生物学的製剤基準の一部改正について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 画面のほうが資料番号No. 7、動物用生物学的製剤基準の一部改正についてが表示されていますでしょうか。

今回、再審査の終了に伴い、動物用生物学的製剤基準に各条を追加するものとして、二つ、また既にある各条の一部を改正するものが一つございます。

まず一つ目です。豚サーコウイルス（2型）感染症（1型－2型キメラ）（デキストリン誘導体アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

1の定義ですが、本剤は組換えDNA技術を応用して製造された豚サーコウイルス1型オープンリーディングフレーム2遺伝子を2型ウイルスの当該遺伝子に置換したウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化し、デキストリン誘導体アジュバントを添加したワクチンでございます。

2の製法には、2.1製造用株として、名称、性状、継代や保存方法が、また2.2製造用材料として、培養細胞や培養液が規定され、2.3以降に原液から小分け製品までの製法が規定されております。

次のページ、3、試験法では、3.1にウイルス培養液、3.2に原液での試験が規定され、3.3以降に小分け製品の試験が規定されております。小分け製品の試験としましては、特性試験、無菌試験、チメロサール定量試験、安全試験、不活化試験及び力価試験が設定されております。

二つ目の基準にまいります。豚パルボウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

1の定義です。こちらは豚パルボウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化し、油性アジュバントを添加したワクチンでございます。先ほどと同じく、2の製法には、2.1に製造用株、2.2に製造用材料、2.3以降に原液から小分け製品までの製法が規定されております。

3の試験法として、ウイルス浮遊液や原液等の製造工程中の試験と、3.5からは小分け製品の試験として、特性試験、無菌試験、毒性限度確認試験、力価試験が設定されております。

次に、既にある基準の一部を改正するものについて、ご説明いたします。基準はイリドウイルス病不活化ワクチンでございます。こちら新たな製剤が承認されることに伴い、既にある各条の一部を改正するものでございます。改正部分を赤で示しております。改正案が左側になります。

新たに承認される製剤の製法として、不活化ウイルスを混合したものを原液とし、不活化ウイルス液で不活化試験を行うことから、このような内容も含めた改正案となっております。

また、安全試験については、新たに承認される製剤の用法は、筋肉内注射で評価するものですので、既にある安全試験と併記した形としております。そのほか、ウイルス含有量試験に用いる培地等の追加や、記載整備を行うものです。

以上になります。ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、あるいはご質問ありましたらお願ひいたします。いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご承認いただいたということでよろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○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。

○下田部会長 続きまして、審議事項（4）の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二条第五項から第七項までの規定により農林水産省大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正についてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正について」、ご説明させていただきます。

本部会におきましては、医療機器についてもご審議いただいているところでございますけれども、医療機器をご審議いただく機会が少ないとから、動物用医療機器に関する制度等について、初めにご説明させていただきます。

当日配布資料のNo. 10-1をご用意ください。1枚紙で動物用医療機器とはと書いてある紙でございます。よろしいでしょうか。

上の囲みでございますが、医療機器とは法律上において「人もしくは動物の疾病的診断、治療もしくは予防に使用されること、または人もしくは動物の身体の構造もしくは機能に影響を及ぼすことが目的とされる機械器具等であって、政令で定めるものをいう」と定義しております。

この政令によりまして、具体的な医療機器の種類が類別というようなカテゴリーで設定されているものでございます。これに該当するものが医療機器とされるものでございます。

また、下の囲みにございますが、医療機器については、副作用または機能の障害が生じた場合の動物の生命及び健康への影響の程度、すなわちリスクの程度によって高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器というクラスに分類されておりまして、一般医療

機器については、最もリスクの程度が低いものとされ、承認不要で届出のみで製造販売が可能となっております。

どの医療機器がどの区分に当たるのかというのを一般的な名称として指定しているのが表題にあります告示第2217号でございます。こちらのほう、改正に当たりましては薬事・食品衛生審議会に意見を聞くこととされておりますので、今回、ご審議いただくものでございます。

今般、○○○○○○○○○○より、人用で既に製造販売している医療用スポンジについて、動物用として製造販売する場合の一般的な名称及びクラス分類について、動物用医薬品等の承認申請に関する相談申込書の提出がございました。

このスライドをごらんいただきたいのですが、スティックの先端にスポンジがついており、手術等の際に体に薬液の塗布または除去する際に使用するものでございます。当該品目のような医療用スポンジは、人用では医療用スポンジという一般的な名称で最もリスクの程度の低い一般医療機器に分類されております。しかしながら、動物用においては、医療用スポンジに該当する一般的な名称及びクラス分類が指定されておりません。一般医療機器に指定されていないものについては、法律上、承認を受ける必要がございますが、この医療用スポンジについては動物の体に一時的に使用するもので、侵襲性も低く、リスクの程度も低いと考えられることから、人用同様、動物用においても一般医療機器として指定することとし、医療用スポンジを承認不要の届出品目として取り扱いたいと考えております。

具体的な改正内容につきましては、新旧対照表にございますが、告示の別表第3は、一般医療機器を定めているところでございまして、このうちの「77の整形用品のうち、次に掲げるもの」の項の初めに、「医療用スポンジ」を設定したいと考えております。

説明は以上でございます。よろしくご審議をお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、あるいはご質問があればお願ひいたします。委員の先生方、いかがでしょうか。

特になければ、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○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。

○下田部会長 それでは、次は報告事項に入らせていただきます。

まず、（1）の動物用医薬品の諮問状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、画面のほうが資料番号No. 13、動物用医薬品の諮問、承認状況の画面が表示されていますでしょうか。

それでは、ご報告申し上げます。前回の本部会、平成28年11月30日から本日平成29年2月20日までの間に、薬事・食品衛生審議会のほうに諮問されている諮問状況について、御報告申し上げます。

現在、諮問されております品目は、本日ご審議いただきました5品目でございます。オイルバックスS3、申請者名、一般財団法人化学及血清療法研究所。同じくオイルバックス10、申請者は同じです。チモバール、アリストヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社。イズオティック、株式会社ビルバックジャパン。ビクタス注射液5%、メイビックス注射液5%、DSファーマアニマルヘルス株式会社でございます。

いずれも諮問年月日は平成29年2月17日でございます。

続きまして、この間に承認された品目についてご報告申し上げます。調査会審議以上のもので、5製剤ございまして、いずれも動物用一般医薬品調査会関係となります。

一つ目、ヘマブロック、こちらは医療機器になります。申請者名共立製薬株式会社。原料は微小孔デンプン球及びカルボキシメチルセルロースナトリウム。性能または効果は、犬の各種手術時における圧迫法または結紮法による通常の外科的処置の補助的な止血。承認は平成28年12月26日でございます。

2製剤目、プロコックス、申請者名バイエル薬品株式会社。有効成分は、エモデプシド及びトルトラズリル、効能効果は犬回虫、犬鉤虫、犬鞭虫及びコクシジウムの駆除です。平成29年1月5日に承認されております。

3製剤目がアトピカ10mgカプセル、同25mgカプセル、同50mgカプセル、同100mgカプセルで、申請者名はエランコジャパン株式会社です。有効成分はシクロスボリンで、犬の難治性のアトピー性皮膚炎における症状の緩和となります。こちらも平成29年1月11日に承認しております。

4製剤目、アントリンR10・AI、共立製薬株式会社。有効成分は、豚前葉性卵胞刺激ホルモン（FSH）。効能効果は、牛（雌）過剰排卵誘起となっております。承認年月日は平成29年1月23日です。

最後の製剤、ラプロスです。申請者名東レ株式会社、有効成分はベラプロストナトリウ

ム。効能効果は猫のIRISステージ2～3の慢性腎臓病における腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善です。平成29年1月13日に承認されております。

以上、ご報告申し上げます。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご質問等があればお願ひいたします。先生方、よろしいでしょうか。

それでは、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 続きまして、これは文書報告ですけれども、動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間について。マリンジェンナー イリド及び平成29年度定期再評価スクリーニングについてですが、こちらは文書配布というふうになっております。

それから次はその他ですね。その他の事項としまして、農林水産省消費安全局畜水産安全管理課から説明をお願いいたします。

○事務局 そうしましたら、その他の項目で、コリスチン製剤のリスク管理措置（案）というところで、お手元にお配りしております紙の資料のNo.14、それから14の次に、コリスチンとはというふうに大きな字で書いてある資料、この二つを用いましてご説明させていただきます。よろしいでしょうか。

薬剤耐性菌に関して、非常に今、世界的にも関心が高まっているというか、世界的な課題として認識されております。例えば、昨年の9月には国連総会のハイレベル会合というのがありますと、そこで薬剤耐性菌の対策、これは人の分野、それから動物の分野、その抗菌剤を使うといった分野、それから環境とかも含めて、世界で取り組まなければいけないという課題だということが認識されております。

以前にもご紹介させていただいたかと思いますけれども、昨年の4月に我が国でも薬剤耐性対策アクションプランというものを分野横断的に、人の分野、動物の分野も含めて、我が国で今後5年間で取り組んでいく薬剤耐性対策というのを関係閣僚会議で決定をしたところでございます。

そういう中、薬剤耐性菌のリスクに関しては、動物用医薬品の抗菌剤の使用について食品安全委員会が評価をすることと、その評価結果に基づいて農林水産省がリスク管理措置、いろいろな規制をするという仕組みになってございます。これまでにも幾つかの製剤について、こちらでご報告をさせていただいております。

今回ですがこの別冊になっておりますほうの資料のコリスチンという製剤の薬剤耐性菌に関するリスク評価、食品健康影響評価が食品安全委員会でされて、その結果が1月17日、先月の17日に出ております。

まず、コリスチンとはということで、ご存じの先生方もいらっしゃると思いますけれども、説明させていただきますと、家畜分野におけるコリスチンとしましては、動物用医薬品、医薬品医療機器等法に基づく承認を受けたものとして、飼料添加、飲水添加で投与するもので、これは有効菌種としては、大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクター、緑膿菌で、適応症としては、細菌性下痢症ですね。豚と牛ということになっております。

それから、このコリスチンについては、飼料安全法に基づく飼料添加物というのも、これは農林水産大臣が指定するという仕組みになってございます。これはこちらの薬事・食品衛生審議会のほうのご審議ではなくて、また別の農業資材審議会というところがありまして、そちらでご審議をいただくものなんですけれども、この二つがございます。

コリスチンについては、下にありますように、人では副作用が強いということで、腎臓に副作用が高いということで、余り使用されなくなっていたんですけども、近年、人のほうの医療でカルバペネム耐性の腸内細菌科の細菌、これに最終的な切り札として使うということに今見直されて、人の分野で見直されて、我が国でも2015年にこの耐性菌に対する治療薬として、人用の注射剤が承認をされております。

こういった人の分野での重要性が増しているというものでございます。また、さらに新しい科学的な知見としてコリスチンに関しましては、薬剤耐性の性質を細菌に付与する遺伝子がございまして、mcr-1遺伝子、このmcr-1という遺伝子がプラスミド上にあるということで、そうしますとプラスミド上にある遺伝子というのは、ほかの細菌に耐性の性質を拡散しやすいと言われております。そういった新しい知見が出てきている中でございますので、そういった人の分野での重要性が高まっている。それからmcr-1という遺伝子の新しい科学的知見を含めて、食品安全委員会で今回評価がされております。

No. 14のほうをごらんいただければと思いますが、食品安全委員会が評価結果を出しておりまして、この（2）にありますけれども、コリスチン耐性の大腸菌がハザードとして特定されまして、リスクの程度は中程度ということになりました。中等度ということですけれども、また飛んでしまって申しあげございません。別冊のほうの最後の1枚です。下に7ページと書いてあるものでありますけれども、この中等度というものはリスク評価の結果でありますけれども、右側にこれまでの事例ということで、同じ中等度としてはフルオロキノロン

とか、これは新しい製剤のマクロライドのツラスロマイシン、それから第三世代セファロスボリンのセフチオフルと、こういった人で重要な抗菌剤、これらが中等度となっております。

今回もこの中等度ということを受けて、これまでの事例も参考にしながら、リスク管理措置を検討しております。

さらにまたNo. 14の資料に戻っていただきまして、この中等度という評価結果ですけれども、食品安全委員会は評価を出すときに、その他の考察というところで、リスク管理機関の農林水産省に対して、提言をするようになっております。それがNo. 14の資料の1の(3)に書かれておるもので、これがまず適応症や有効菌種を適切に設定するということ、それからより一層の慎重使用の徹底等、リスク管理措置の強化、それからコリスチン耐性及びmcr-1遺伝子の発現状況の的確なモニタリングが必要という提言がされております。

これを受けまして、農林水産省としての対応ということで、リスク管理措置（案）ということで下に書かせていただいております。これまで食品安全委員会が中等度と評価した医療上重要度の高いフルオロキノロン製剤等と同様に、コリスチンを第二次選択薬として位置づけたいと考えております。

具体的には、適応症がありますけれども、これが今現在は細菌性下痢症ということですけれども、第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症ということで限定をしたいと考えております。これが先ほどのきちんと適応症をこの上の1の(3)の①あるいは③に対する対応として考えております。

それから第二次選択薬として位置づけられたものについては、用法・用量のところにきちんと一定期間で治療効果を確認して、効果が見られない場合には獣医師の判断に基づいて薬剤を適切に変更するという言葉が書いておりますので、それをつけていただく。それから第二次選択薬として使っていただくということを徹底するためにも、もちろん添付文書とかには第二次選択薬ですよということが書いてあるんですが、直接の容器、実際の容器自体にも第二次選択薬ということを明示するという対応です。

それから次のページですけれども、有効菌種から緑膿菌を削除。先ほどご説明いたしました有効菌種の中に、緑膿菌というのがあったんですけども、これは細菌性の下痢症の原因菌として妥当性が確認できない。ちょっと古い承認ということもありまして、当時は広目に有効菌種を設定したようですが、これは現在の知見から言うと、妥当性が確

認できないということですので、これを有効菌種から削除したいと考えております。

また、モニタリング調査の強化、これはどのぐらい耐性菌が出ているかということなんですけれども、コリスチンの製剤を使用した農場において薬剤耐性の動向調査、薬剤耐性菌がどのぐらい出ているかということを調査ということで、これは製造販売業者の方に第二次選択薬については義務が課せられますので、これを定期的に報告をしていただくということになります。

それから、これは国の方ですけれども、(3)のイの方ですけれども、コリスチンの耐性の全国の動向というのは、JVARMという薬剤耐性モニタリングシステムがございまして、これは動物医薬品検査所が主体となってやっておりますけれども、これの中できちんと先ほど申し上げた耐性の遺伝子、mcr-1の調査も現在も始めているんですけども、きちんとした形で継続して行っていくということで考えております。これらの措置をとるということで、動物用医薬品の方は考えていると。

先ほど冒頭に申し上げました飼料添加物の方についてもご紹介したいんですけども、飼料安全法に基づく飼料添加物は、獣医さんの関与がなくて、飼料に添加したものが使用されております。それはきちんとした使用基準がありまして、決められた餌にしかませられないようになっているんですけども、やはりこういったものについてコリスチンのような人への影響が中等度と評価されたものについてはどうかということで、別途、農業資材審議会の方で検討がされますけれども、非常に厳しい内容になるかと。具体的には使用の取消しという方向も含めて検討がされることになっております。そういう中で、動物薬については先ほどのご説明した二次選択薬ということなんですけれども、先ほどの資料の続きですけれども、代替薬の検討ということで、(4)にございますけれども、この大腸菌による疾病、特に豚なんですけれども、コリスチンはほとんど豚で使用されておりますけれども、この豚で使用するコリスチンのかわりになる代替薬についても、検討していかなければいけないということで、同じ大腸菌、あるいはここに書いてある有効菌種の細菌性下痢症を対象とした抗菌剤というのは結構あるんですけども、ただ、実際にコリスチンに直接の代替薬となるというものはなかなかなくて、アミノグリコシド系のゲンタマイシンとか、あるいはアラマイシンといった、そういうものも考えられておりますので、そういうものの安定供給等も含めて、並行して考えながら抗菌剤だけではなくて、代替となるそういう資材の検討も並行してやっていきたいと考えております。

この第二次選択薬にするのは承認内容を変更していただくということで、これは届出で

済むということなんですかけれども、そういう手続に時間がかかるということであれば、まず第一次選択薬として使用しないでくださいということで自粛していただくというのも必要かと考えております。これは手続にどのくらいかかるかということ、それから先ほど申し上げました飼料添加物の対応、そちらとも歩調を合わせながらということになりますけれども、そういうことも考えております。

今後の手続としては承認事項の変更ということになります。実際に例えばコリスチン製剤が第二次選択薬になると、そのかわりに例えば同じ二次選択薬のフルオロキノロン剤の使用がふえてしまうとかということは避けなければいけないということなので、もちろん二次選択薬として使わなければいけないものなので、そもそも代替薬にはならないんですけども、実際にこの第二次選択薬にするということではありますけれども、やはり実効性を担保しなければいけないというふうに考えておりますので、そのかわりに使われるもののチェックとか、コリスチンそのものが動物薬のほうがふえていかないようにとか、そういうところをよくよく監視しながら進めていきたいと考えております。

この14の資料の最後に、今、ご説明した内容が大体載っておりますけれども、左下のほうにリスク管理措置、今回措置しようとしているものがありますけれども、やはりこの管理措置がきちんと効果があるかどうかを確認をしながら、検証をしながら、あるいは二次的リスクと書いてありますけれども、動物衛生上の病気がたくさんになってしまったりということも、もしあってはいけないので、そういうところもよく現場との生産者の方々、獣医さんとも意見交換しながら進めていきたいと思いますし、またリスク管理措置も場合によっては見直していくことも、今後あり得るというふうに考えております。

私からは以上でございます。よろしくお願いします。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご質問等がありましたらお願ひいたします。
鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 消費・安全局の畜産安全管理課の措置について、機敏に食品安全委員会と呼応してやっているということについては、非常にいい取り組みだというふうに思っております。

それで、一つお尋ねしたいのは、No.14の資料のこれは農林水産省のリスク管理措置の選択のための要素ということで、動物薬としては豚と牛という2畜種について承認が今されていて、薬剤耐性菌、ミニマライズというか、最小化したり封じ込めするためには、や

やっぱりそういう量なり、畜種なりを制限するという必要性はあると思うんですけども、そういう際にここに書いてある牛はもう使用実績がほとんどないという、こういうものを例えば取消しを、牛にはもう適応しないとかそういうことは例えば申請者のほうからないとできないのか、それとも農林水産省のほうがそういうことが、今、先ほど第二次選択薬がまたほかのがふえたらいけないということがあるという話がある上で聞いているんですけども、牛としてもこの薬剤が第二次選択薬としても必要ないということであれば、それを取り消したりということも可能性はあるんでしょうか。ちょっとその辺は、すみません、素人考えなものですから教えてください。

○下田部会長 お願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。実際、今現状としては牛は販売実績がほとんどないようです。ただ、やはりなかなか抗菌剤も新しいものが出てこないという実情もあるので、たくさん使われない場合にきちんと管理されていれば、その選択肢を現状でこの場合だと牛を取り消してしまおうということは、ちょっと今のところは考えておりませんで、この牛の使用量がどんどん多くなってしまうというようなことがあれば別なんですが、やはりどうしてもというときのために、やはり限定的に使うものに関しては、それほどの問題にはならないのかなと。逆に豚でたくさん使っていますので、豚のほうは先ほど申し上げたように、飼料添加物というものがありまして、そちらで全体の3分の2ぐらい使っているんですね。ですからそこを今後使えない方向になるかと思いますけれども、それがまずカットされるというようなことで、使用されている量が多いところをまず措置をしようという考えをしております。

○鬼武委員 ありがとうございました。考え方については非常によくわかりましたので、引き続きよろしくお願いいたします。

○下田部会長 どうも。

ほかにいかがでしょうか。では小川先生、どうぞ。

○小川委員 ちょっとよくわかっていないか、聞き漏らしたのかもしれないんですけども、コリスチンの鶏用の飼料というもののほうは、これはどういう扱い。添加物なので全くことは関係ないということになるということなんですか。

○事務局 はい。ちょっと複雑で申しわけございません。

この薬事・食品衛生審議会というのは、旧薬事法の医薬品医療機器等法の動物用医薬品についてご審議をいただいております。一方飼料添加物というものは、飼料安全法という

また別の法律がありまして、その中で飼料にまぜられる抗菌剤というのが指定をされているんですね。それはコリスチンも指定をされておりまして、その中に使える飼料、コリスチンを添加していい飼料が基準として決まっていて、その中でこちらの先ほどの別冊のほうの1枚目に表がありますけれども、飼料添加物ということで、対象飼料でこれは鶏とかブロイラーに今は使えるようになっているんですね。使用量は豚に比べて少ないということですけれども、やはりこれも飼料添加物として獣医さんの関与なしにということありますので、ここは先ほど申し上げたように、飼料添加物としての措置を鶏のほうもとついくということになります。

動物用医薬品としては、鶏の効能はもともと承認されたものはありませんので、それは引き続かないということにはなります。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

それでは、ないようですので、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

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

特にないようですので、事務局からご報告があるということでお願いいたします。

○事務局 それでは、既にご案内の委員の方もいらっしゃるとは思いますが、改めてちょっと残念なご報告でございますが、事務局のほうからご報告をさせていただきたいと思ってございます。

資料でございますが、当日配布資料になります。右肩にNo. 17というものが書いてある資料になります。農林水産省プレスリリース、動物用医薬品等製造販売業者等に対する行政処分についてという資料をごらんいただければと思ってございます。

昨年12月16日になりますけれども、当省は微生物化学研究所、通称、京都微研というふうに呼ばれている業者になりますけれども、そちらに対しまして、同社が製造販売しております67製剤のうち55製剤について、2点問題があったということで行政処分をしたというものでございます。

1点が承認した製造方法と異なる方法で製造していたことでございます。それからもう一点、2点目でございますが、こちらは品質管理試験を適切に実施していなかったことということでございます。こういう2点を確認いたしましたので、昨年の12月21日から先月

になりますけれども、29日までの40日間業務停止ということが1点、これは資料のほうの1枚目の2の(1)の①というところに書いてございますけれども、業務停止ということになってございます。その業務停止の内容というのは、この①のアイウの3点になります。

動物用医薬品の製造販売業、それから動物用医薬品の製造業、それから動物用体外診断用医薬品の製造販売業、この3業態について、業務の停止40日間というものでございます。

それからめくっていただきて、裏をごらんいただければと思ひますけれども、上のほうに業務改善ということで、製造管理、それから品質管理に関する業務改善命令ということで、試験がしっかりとされていなかったということで、GMPの観点のところの業務改善ということで、このような形のプレスリリースをさせていただいたというものでございます。

それから資料の2枚目一番後ろのページをごらんいただければと思ひます。右肩に別添1というふうに書いてある資料になりますけれども、業務停止除外の対象製剤ということで、ここに17製剤が記載されてございます。こちらにつきましては、ほかの製造販売業者の方でかわるような品物がないということで、これを停止してしまうと現場の方で混乱が生じる可能性が懸念されるということで、この業務停止の対象からはこの時点では除外をさせていただいたというふうな製剤になってございます。

本件につきましては、ご記憶にあるかと思ひますけれども、昨年の1月、同じように一般財団法人化学及血清療法研究所という業者の方が同じような事案で製造販売を承認のとおりしていなかったという事案がございましたが、そういうことがございましたので、我々といたしましては動物用医薬品の全製造販売業者に対しまして、点検を行わせるということをさせていただきました。その中で、実際に京都微研につきましては実地の調査が必要であるという判断をして、9月16日になりますが、無通告での立入検査を実施させていただいたというところでございます。その結果、承認内容と異なる方法で製造していた記録などを確認しまして、京都微研に対しましてその場で製造販売している全製剤について、実態をちゃんと点検して報告するようにというような指示をさせていただいたところでございます。その結果がこういう形のプレスリリースになったということでございます。

当省といたしましては、今回の事案を踏まえまして、再度、動物用医薬品の製造販売業者に対しまして、もちろん法令の順守を徹底するようにということを求めさせていただきました。

また、無通告での立入調査、それから製造管理者に対する講習会、これは先ほどお話し

しましたように、GMPのところがしっかりできていなかつたということで、改めてGMPといふのをしっかり認識していただこうという形の講習会になりますけれども、こういうのを既に開催してございますし、引き続きやっていこうということで、このようなことが二度と起こらないように再発防止を徹底してまいりたいと思っているところでございます。

事務局からは以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

以上で本日の議事を終了いたしましたが、次回の部会開催日について、事務局から報告があります。

お願いいいたします。

○事務局 次回の開催日につきましては、委員の皆様からご連絡をいただいた結果をまとめたところ、部会長の出席が可能であり、多くの委員が出席可能な日であります平成29年6月9日金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。

○下田部会長 それでは、次回開催予定は、平成29年6月9日の金曜日の午後といたします。

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○事務局 特にございません。

○下田部会長 それでは、本日は5時過ぎてしましましたけれども、長い間ご審議いただき、ありがとうございます。

これで閉会させていただきます。

閉会