

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6月7日（水）

14:00～16:30

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議事次第

- 1 開会
- 2 動物医薬品検査所長挨拶
- 3 配布資料の確認
- 4 議事

【審議事項】

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

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

①タイラン水溶散

（新効能動物用医薬品）

* 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シンパリカ5、同10、同20、同40及び同80

（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イムレスター

（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）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

【報告事項】

（1）動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

①thinkaユーリンテストストリップ[®]

（測定項目又は原理が新しいもの）

（2）動物用生物由来製品の感染症定期報告について

（3）動物用医薬品の諮問・承認状況について

【その他】

①セフキノム製剤のリスク管理措置（案）について

5 閉会

午後2時00分開会

○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。

初めに、本日の委員の出欠状況を確認いたします。

本日は乾委員、上田委員、小川委員、越久田委員、坂本委員、須永委員から、ご都合によりご欠席との連絡をいただいております。工藤委員については、30分ほど遅れるとのご連絡がありました。また、岩田委員におかれましては、15時頃退室されることになっておりますので、よろしくお願ひいたします。

出席委員数ですけれども、現時点では12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、動物医薬品検査所長からご挨拶をお願いいたします。

○所長 この4月に動物医薬品検査所長に着任をいたしました、小原でございます。

皆様方には、部会でのご審議に感謝申し上げる次第です。

私は、動物薬事行政というのは役人人生の中で1年半ほどしか経験がございませんが、様々な部署でいろいろな経験をしてきておりますので、それらを生かしながら動物薬事行政の推進に努めてまいりたいと思ってございますので、よろしくお願ひをいたします。

今日は動物薬事行政をめぐる話題ということで、先月成立をいたしました農業競争力強化支援法について、話題提供をさせていただきたいと思います。

この法律は、我が国の農業が将来にわたって持続的に発展するためには、農業の構造改革に合わせて良質、低廉な農業資材の供給、それから、農産物流通の合理化が必要だというふうにされてございます。私どもの動物用医薬品についても農業資材の1つということで、この法律の目的を達するよう今後、良質、低廉な農業資材の供給というのを進めていかないといけないと思ってございます。動物用医薬品は、これまでも委員の皆様方の厳正なご審議の下で、有効性ですとか安全性をご確認いただいているわけでございますけれども、さらに低廉というふうになっていますので、コストの低減に向けた取り組みもいかなければならぬと思ってございます。現在、私どもはこの法律に基づきまして、検定の見直しですか、承認審査の国際調和ですか、承認審査の迅速化に今後取り組んでおります。 委員の皆様方にはこのような私どもの取り組みにご理解をいただきながら、引き続き厳正なるご審議をお願いしたいと考えてございます。

本日ですが、審議事項として抗菌性物質調査会の関係が1品目、それから、一般医薬品

調査会の関係が2品目、それから、告示改正案件が1つという審議事項になってございます。そのほか、報告事項がいくつかございます。

このうちで、一番最初にご審議をいただくタイラン水溶散でございますけれども、これは家畜伝染病であるミツバチ腐蛆病の防疫上、特に必要性が高いことから、優先的に審査を進めているものでございます。詳しくは担当からその必要性等につきまして、ご説明をさせていただきますが、ご理解の上、ご審議をお願いいたします。

どうぞ、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、配布資料の確認をお願いいたします。

○事務局 配布資料の確認をさせていただきます。まず、紙の配布資料の確認をさせていただきたいと思います。まず、紙の資料をご用意ください。

配布資料といたしまして、まず、議事次第、配布資料一覧、出欠表、座席表、チェックシート、審議事項タイラン水溶散の資料1の補足資料としましてNo. 1-1から1-4、審議事項イムレスターの資料3の補足資料としまして、No. 3-1として、毒薬・劇薬指定基準について、No. 10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、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を配布させていただいております。

資料の不足はございますでしょうか。

ないようですので、次にタブレットの資料の確認をさせていただきます。タブレットをご覧ください。

タブレット内には、事前配布しました資料1から資料7、また、当日配信資料としまして、資料8と資料9がございます。なお、事前に送付資料としまして資料4をお配りしましたが、動物用生物学的製剤基準の一部改正に関しては、再評価調査会による対応が終了していないことから、本日の部会には上程しないこととなったため、議事次第からは削除しております。ご了承ください。

タブレット内での配布資料の不足はございますでしょうか。

それでは、タブレットについて説明させていただきます。審議中は、出席者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。画面をご自身で操作されたい方は、画面右上の聴講者と表示されているところをタップし、自由を選択してください。再度、聴講モードに戻したい場合は、同様に聴講者を選択してください。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おりませんが、クリアファイル内に動物用医薬品等部会の予定についてを、該当する委員にお配りしております。旅程100キロ未満の場合、交通費の実費を支給することになっていることから、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と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ります薬事分科会審議参加の際の注意事項、チェックシートについては、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。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

次に、申請資料作成関与者等、利益相反等に関する報告について、事務局からお願ひいたします。

○事務局 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、あわせて説明させていただきます。

当日配布参考資料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、審議参加に関する確認事項をお手元にご用意ください。

参考資料1－1、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定められています。

第5条及び第7条では、審議品目及び競合品目において、申請資料の作成に密接に関与した、申請資料作成関与者に該当する方が委員である場合には、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おります。

第11条では、寄附金・契約金等の定義がなされており、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条及び第13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、その金額が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います。

続きまして、当日配布参考資料No. 1 – 2、審議参加に関する確認事項についてですが、審議参加に関する確認事項には、寄附金・契約金等に含まれるそのほかのものや、生計を一にする者とみなす場合の詳細な説明に加え、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いること等の説明が記載されています。

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本部会の競合品目・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説明いたします。資料No. 10をお手元にご用意ください。

それでは、説明させていただきます。まず、1ページをお開きください。

申請品目、タイラン水溶散、申請者名、日本イーライリリー株式会社。こちらの競合品目は、ミツバチ用アピテン、競合企業名は、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でございます。

競合品目を選定した理由は、ミツバチに使用できる唯一の抗菌性物質製剤であり、かつ、効能も同様のものであるということです。

2ページをご覧ください。

申請品目、シンパリカ5、同10、同20、同40及び同80です。申請者名は、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

競合品目1は、ネクスガード11.3、同28.3、同68、同136で、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2は、ブラベクト錠112.5mg、同250mg、同500mg、同1,000mgで、競合企業名は、株式会社インターベットでございます。競合品目3は、コンフォティス錠140mg、同270mg、同560mg、同810mg、同1620mgでございまして、競合企業名は、日本イーライリリー株式会社でございます。

競合品目を選定した理由は、シンパリカと同じく、犬のノミ及びダニの駆除を効能効果とする経口剤であるためでございます。

3ページをお開きください。

申請品目、イムレスター、申請者名は日本イーライリリー株式会社でございます。

競合品目1は、スタートバック、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は、乾乳期用セプラビン、競合企業名はナガセ医薬品株式会社でございます。競合品目3は、セファメジンDC、競合企業名は日本全薬工業株式会社でございます。

競合品目を選定した理由は、本品の同種・同効品ではないが、本品と同じ対象動物において同じ時期に使用され、泌乳期における乳房炎を軽減させるために使用される薬剤として3つを選定した。スタートバックは臨床型乳房炎の症状軽減に使用されるワクチンであり、そのほかの2つの薬剤は乾乳期用の軟膏剤であり、乾乳期に乳房炎を治療することにより、次の泌乳期における乳房炎を軽減させるものである。なお、乾乳期用の軟膏剤については、売り上げ上位2品目について選定したということでございます。

次に、4ページをお開きください。

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の一部改正についてにより、影響を受ける企業等リストでございます。

影響を受ける企業は、株式会社マックスインポート、株式会社川崎生物科学研究所、公益財団法人結核予防会新山手病院臨床医用工学研究室室長、小山義之でございます。

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、何かご質問、あるいはご意見はございますでしょうか。

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、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 各委員の先生方からの申し出状況についてご説明いたします。

ご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の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、議事に入ります。

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並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の①タイラン水溶散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岩田委員から、ご説明をお願いいたします。

○岩田委員 タイラン水溶散は、日本イーライリリー株式会社が承認を持つ16員環マクロライド系抗生物質であります、タイロシン酒石酸塩を有効成分とする牛、豚、鶏の経口投与剤です。

今般、新たにミツバチのアメリカ腐蝕病に対する効能を追加するための事項変更承認申請がありまして、平成29年5月1日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会及び平成29年5月2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ございます。

なお、調査会での審議の結果、本剤は新効能動物用医薬品であることから、再審査期間は2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、事務局から説明がございます。

○事務局 それでは、まず今回、このミツバチの薬ですけれども、先生方はミツバチの状況に関しては情報はないかと思いますので、事務局のほうで資料No.1-1及び1-2ということで、ミツバチに関する一般的な状況についての資料をご用意させていただきましたので、まずはこちらで説明をさせていただきます。

まず、資料No.、赤の1-1をお手元にご用意ください。

こちらはミツバチについての、ミツバチのライフサイクルですとか、それから養蜂のサイクルですね。これが1ページ目、2ページ目のところに記載してございます。

ミツバチに関しては、働きバチは大体1カ月程度の寿命ということで、これが1群2万匹～4万匹ぐらいの形で、1つの巣箱に入っているという形で養蜂が行われています。

2ページ目のところ、養蜂歴ということで、1月から12月まで、季節によりましてこのような形で養蜂が行われますというスケジュールを、東海の場合ということで例示しておりますが、この中でご注目いただきたいのは、一番下の薬剤の欄のところです。ピンクで

マル抗と書いてあるのが2月のところと、あと、9月のところにございますけれども、今、現状としてミツバチ用の抗生物質製剤として承認されているのは1剤、ミロサマイシンというものがございます。アリスト社というところがアピテンという製剤を販売しておりますけれども、これを使う場合には、大体その2月、9月です。これは採蜜シーズンじゃないときにこういうお薬を蜂児にやって、採蜜シーズンの前、4月ぐらいのところですね。このあたりぐらいに掃除蜜という、ちょっと不明瞭な字ですけれども書いてありますけれども、基本的には採蜜シーズンが終わりますと蜂には人工花粉ですとか、糖蜜というような砂糖水のようなものをあげて、要は花の蜜ではないものでミツバチを養って越冬させる。その採蜜シーズンの前にはそういう純粋な蜂蜜の原料にならないようなものというのは一度、掃除蜜といいまして、捨て蜜というんですけれども、蜜を捨てるんです。そういうようなことをしますので、この時点で蜂蜜の中にお薬が残留しているようなものも、基本的には捨てられるという形になっています。

それ以降、4月から9月ぐらいまでの間、花の時期を追って、定置で養蜂される方もいらっしゃいますけれども、転飼といいまして巣箱をトラックに積んで、花をずっと追っかけて採蜜をする、養蜂をするというような形で日本では養蜂がされているような状況です。

3ページ目のところ、巣箱の概略図ということで載っておりますけれども、巣箱の中は基本的にこういう巣枠の中に蜂が子供を、ウジを育てたり、蜜をためたりということで、基本的に蜂児、蜂の子がいるところと、蜜のある巣枠というのは分かれておりまして、これがその蜂の勢いがどんどん増していくって、採蜜の最盛期になると、巣箱が1段では足りなくなるので、2段、3段という形で巣箱を足していくって、その巣箱丸々1個が蜜がたまっているというような状況になっていきます。

今回、承認をいただきます腐蛆病、病気のことについての概略を下のスライドにまとめてございますけれども、この腐蛆病、ミツバチのウジにグラム陽性の有芽胞桿菌もしくはそのグラム陽性のレンサ球菌のアメリカ腐蛆病もしくはヨーロッパ腐蛆病菌が感染して起ころ、ウジを腐らせてしまう病気ということです。

こちらは非常に感染力、伝染力が強いので、家畜伝染病予防法上の法定伝染病になってございまして、毎年の病気の発生率とかを動物衛生課がモニタリングをしています。

基本的にはその芽胞、ミツバチの幼蛆に経口感染しまして、ウジが腐って死んでしまうということで、ウジがいる時期には、一旦入ると必ず発生してしまうという状況です。

これに対しては、基本的に法定伝染病ですので、見つかると焼却して本病の蔓延を防止

するということになっているんですが、予防薬ということで抗生物質、そのミロサマイシンというものが1剤承認をされている状況です。

次のページにまいりますけれども、アメリカ腐蛆病、やはり、アメリカ大陸中心なんですが、アメリカ、ヨーロッパ、要は、蜂がいるようなところにはほぼ全域にわたって常在、発生しているというような状況。

下のグラフは、動物衛生課がまとめています法定伝染病の腐蛆病の国内発生状況ですけれども、近年は大体100群程度の発生で推移をしておりまして、発生率としては蜂群数は少し今少なくなっているものですから、発生率として見ると大体0.1%ぐらいかなというような状況でございます。

次の5ページ目のところですけれども、腐蛆病が幼蛆を世話をする働きバチとか、それから、養蜂家の皆さん、資材、それから、蜂というのはウジを近くの蜂群、近くの巣箱からとってきてたりするんですね。そういうようなことで、かなり、いろんなところから感染が起こってしまうということで、また、アメリカ腐蛆病については芽胞菌ですので、抵抗性が非常に強くて、基本的には土壌に常在してしまっているような状態ということです。

蜂群が0.1%程度減少しますと、年間2億円の生産額の減少可能性、これは蜂蜜をとるということだけではなくて、ミツバチのポリネーション、受粉とかにも使われますので、そういったことで蜂が使えなくなった場合の被害ということも勘案すると、その生産額が果樹ですか、野菜ですかというところにも及んで、非常に経済的な影響が大きいということでございます。

このタイラン水溶散ですけれども、基本的にはこれからお話ししますけれども、豚ですか、鶏に今使われている製剤をミツバチに効能拡大をするとということで、散剤でございます。これを200mgとりまして、これを20gの粉糖ですね。よくお菓子に振りかけるような細かいお砂糖がありますけれども、それによく混ぜて、それを直ちにこのような形で巣箱の上から振りかけて食べさせる。

そうしますと、蜂というのは非常にきれい好きなものですから、こうやって振りかけると数日おかげで直ちに蜂がきれいになめて、その巣箱の中には残らないというような状況になるそうです。というような状況でございます。

それから、資料No.1-2のほうですけれども、こちらは今現在、養蜂をめぐる情勢というのを農林水産省の生産局畜産部が毎年取りまとめているもので、その中から1番から8番までの内容を抜粋したものです。

基本的に、日本で飼われている養蜂としましては、飼育戸数が、1番のところですけれども、約1万戸弱。養蜂群としては21万ぐらいおります。というようなことで、最近、趣味の養蜂も少し増えてきてはいますけれども、非常に減少傾向ではあるということでございます。

蜂蜜の需要ですけれども、1ページ飛ばしまして、3番のところですね。蜂蜜の流通というところでお示しをしたいと思いますけれども、基本的には輸入の蜂蜜が非常に多い、9割以上輸入の蜂蜜で、そのうちの7割程度、中国から輸入されているという状況。国内の蜂蜜に関しては約7%ということで、これらはほとんどそのまま蜂蜜として家庭用、あるいは少し輸出用に回ったりしますけれども、家庭で消費されるということで、輸入蜂蜜は家庭用で消費されるほか、業務加工用とかにも使われるということで、4番のところの価格のところにありますけれども、国産蜂蜜というのは非常に人件費もかかりますので、キロ1,000円～2,000円ということで、これは外国産の蜂蜜に比べますと5倍ぐらいの値段ということで、かなり輸入ものとの価格差はあるというようなこと。

それから、次のページめくっていただきまして、5番にはミツバチ以外に蜜ろうですか、ローヤルゼリーといったものもミツバチ産品として生産されますよというお話。それから、6枚目のところですね。ミツバチの転飼、採蜜ですとか越冬のために日本全国を移動して飼育をされているというような状況について、これは基本的には養蜂振興法で県をまたいで移動するときには届け出をしなければならないということで、こういう移動の状況等も当局では把握しておりますけれども、その概略をまとめたものが6番、7番ということになっております。

それから、8番目のところでは、先ほど申し上げたようなポリネーションです。花粉交配ミツバチの利用状況ということで、こういうものも非常にあるということをお示ししているものでございます。

概略については以上でございますけれども、今回、このタイロシンを緊急的に承認をしていただきたいということでお願いをしました経緯としましては、今現在、既承認でありますミロサマイシンの製剤が、実はこのミロサマイシン、原料としても、今、この日本でのミツバチの製剤としてしか製品がないということで、ヨーロッパの製造所さんがミロサマイシンをつくれません、やめますということを言われまして、それで私も非常に慌てたんですけれども、一応、そこではない製造所でミロサマイシンを新たにつくってもらえるところを探して、そこでの製造についてのいろいろ、今、試行錯誤をしているところなん

ですが、発酵培養ですので、これはやはり製造所が変わって、うまくいくかどうかというのは、今の状況で皆目分からぬ状況。そういう中で、既存の原料を使った製品というのは、私どもの試算では、この夏から秋には枯渇をしてしまうという状況でございます。

そうなりますと、蜂に使える腐蝕病の予防薬というのが全くなくなってしまうものですから、この状況に関して日本養蜂協会さん等も非常にご懸念を示されておられまして、現場からのたっての要望ということもありまして、私どもの方でも、今般 このタイロシンのミツバチへの効能拡大ということで、緊急に何とか市場供給を継続したいということで業者さんにも承認審査をお願いしたというような状況でございます。

なお、この欠品の状況ですとか、今後の供給状況については、まだ対外的には明らかになつていらない情報ですので、この審議会限りということで、この供給が継続されることになった暁には、もちろん、議事録等でお示しをすることになりますけれども、それまでの間は現場の供給不足パニック等を、買い占め等を避けるために、対外的にはちょっと伏せておいていただければという状況でございます。

この薬の必要性については、以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

○事務局 それでは、続きまして、申請内容についてご説明申し上げます。

それでは、タブレットの方で茶色の書棚の方に入っていただきまして、資料の1の方をタップして開いていただけますでしょうか。開いていただきましたら、右上の自由と書かれたところをタップして、聴講者というモードに切りかえていただければと思います。枠が青色に変わりまして、聴講者というモードに入ったかと思います。こちらの方に入りましたら、事務局の方でページをめくりますと、それに同期をしてページが変わるようになっております。今、1ページ目が開いているかと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、ご説明申し上げます。

本品目は、日本イーライリリー株式会社から申請されました、タイラン水溶散でございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、タイロシン酒石酸塩でございます。

この製剤は、もともと牛、豚、鶏の経口投与剤として承認があるものでございますが、今回、ミツバチへの効能を追加する事項変更の申請でございます。

追加する用法・用量は、粉砂糖と混合し、週1回3週間、育児箱の上から散布するものでございます。

追加する効能・効果は、ミツバチのアメリカ腐蛆病の予防となっております。

この製剤につきましては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第一四条第七項により、獣医療上特にその必要性が高いと認められる動物用医薬品ということで、優先審査を適用しております。

これは優先審査の対象となる動物用医薬品の効能の中に、家畜伝染病予防法第二条に規定する家畜伝染病があり、その中にミツバチの腐蛆病があることによるものです。

また、この製剤は承認後に残留試験を実施することとしており、その試験成績に基づいて使用基準を設定することから、今回は休薬期間のみ設定することとしております。

次に、概要を説明させていただきます。

本品は16員環マクロライド系抗生物質であります、タイロシン酒石酸塩を含む製剤で、牛、豚、鶏用の飲水添加剤として承認され、多くの国でマイコプラズマ等に起因する主に肺炎を効能として使用されております。

また、米国及びカナダにおきましては、ミツバチのアメリカ腐蛆病対策としても使用されております。

日本国内では、アメリカ腐蛆病の予防薬として承認されているものは1製剤のみであり、アメリカ腐蛆病対策薬としての市場からの要望等も高いことから、米国及びカナダの申請資料をもとに書類を整備し、今回、承認申請を行ったものでございます。

ミツバチのアメリカ腐蛆病対策薬としての開発は、米国の政府機関でありますU S D Aが主体となって試験を行い、その試験結果をもとにエランコ社が効能追加の承認を受けており、カナダでも米国と同じような形で承認を受けております。

日本における今回の申請は、米国で実施された資料を用いて取りまとめており、起源及び開発の経緯、対象動物の安全性、効果を裏づける資料、臨床試験、残留試験資料によりなされております。不足する部分につきましては、公表されている文献等を用いて補完という形をとっております。

対象動物の安全性についてです。

本試験では、1倍量、3倍量、5倍量を、通常の3倍の期間である9週間にわたり投与して、成虫、蜂児、女王蜂に対する作用を観察し、その安全性を確認しております。

薬効薬理試験についてです。

*in vitro*試験として、日本及び世界各国におけるアメリカ腐蛆病の起因菌である *Paenibacillus larvae*に対するタイロシンのM I Cを調べております。

表10-1-1に日本の結果を、図の10-1-2-1に世界各国の結果を示しておりますが、良好なMICを有することが示されております。

野外試験はアメリカのU S D Aで実施しております。*Paenibacillus larvae*の芽胞懸濁液を5週間隔で2回に渡り人工感染させ、発症確認後に投薬を開始したという形の試験でございます。

1コロニー当たり約4万匹に対しまして、タイロシンとして200mg、あるいはその半量の100mgを粉砂糖20gに混ぜて、週1回3週間投与を行っております。

各試験群の各コロニーの感染状態を、スコア化して評価しております。試験59日、66日、73日と3回投与し、投与前、最終投与時、73日及び試験119日、最終投与から46日目の結果を表14-1-1に示しました。200mgでは、全てのコロニーで疾病症状が認められなかったことから、十分な効果が確認されたとしております。

残留性についてです。

残留物の代謝性につきましては、主に物理化学的分解を受けると考えられることから、まずタイロシンの酸性、中性、アルカリ性下、または加熱条件下での安定性ということで確認しております。

次に、蜂蜜中での分解性を見た試験では、タイロシンを添加した蜂蜜を巣箱中のおおよその温度である34°Cでインキュベートするという試験を行いました。

次に、タイロシン300mgを粉砂糖に混ぜて週1回3週間、または、300、900、1,500mgを花粉パテに混ぜて週1回3回投与という形で投与して、タイロシンA、BをLC-MS/MSで測定した結果では、集蜜終了後の9月に投与して、翌年の集蜜開始直後に蜂蜜を採取して確認した結果、300mgの粉砂糖投与では余剩蜜のタイロシン残留量は117 μ g/kgであり、現在の残留基準値の200 μ g/kgを下回っておりました。

また、花粉パテを用いた場合には、この3倍量の900mgを用いた場合でも、余剩蜜中の残留量は44 μ g/kgと、十分に低い値になっております。

最後に、バイオアッセイによる残留試験の結果を示します。

こちらでは、タイロシン200mgを粉砂糖に混ぜまして、週1回3週間及びその5倍量の1,000mgを投与する群を設定して、3回の投与後3週間にわたり蜂蜜を採取して残留濃度測定を行っております。

その結果、最終投与3週目には5倍量投与群においても余剩蜜中の濃度は160 μ g/kgに減少し、残留基準値200 μ g/kgを下回りました。

以上の結果から、タイロシン酒石酸塩200mg（タイロシンとしての力価）を粉砂糖20gに混ぜて3週間投与した場合の残留濃度は、現在審議中の残留基準値案200 μ g/kgを下回ることから、集蜜期に入る前の投薬と、投薬終了後に継ぎ箱を置く前に育児箱内の貯蜜を取り除くこと、また、米国の使用法では、投与は本格的な集蜜期開始の少なくとも4週間前に終了することを参考とし、休薬期間を米国と同じ28日間とすることとしております。

以上のような事務局の審査を経まして、平成29年5月1日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会、及び平成29年5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。

その結果でございますが、申請書及び概要書の不適切な記載について、いくつか整備するようご指摘をいただきました。これらの修正がなされ、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、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年とされております。

続きまして、蜂蜜の休薬期間の考え方について、事務局より補足で説明をさせていただきます。

○事務局 事務局で審査を担当いたしました担当者より、本剤の蜂蜜の休薬期間の考え方について、若干、ご説明申し上げます。

それでは、事前にお送りしておりますが、赤のNo. 1 – 3 の資料をお手元にご用意ください。よろしいでしょうか。

まず、蜂蜜の休薬期間の考え方というところでございますけれども、まず1ページ目ですが、上と下のスライドになっているものをあわせてご覧いただければと思いますが、通常、動物用医薬品の残留試験等を行いまして、その可食部位の消長を見まして、それによりまして休薬期間等を決定するわけでございますけれども、通常の動物の場合は下の方の図の方にもございますけれども、投与等を行いまして、それから、投与を受けた医薬品は動物の体の中で代謝・排泄を受けまして、だんだんとその可食部位等の濃度が下がってまいりまして、一定の休薬期間をおいた後に残留基準値以下になる、こういった経緯をたどるわけでございます。

こういった場合におきましては、上方にございますが、残留試験成績から減衰曲線を描いて、そこからMR L（残留基準）以下になる点をもちまして休薬期間を算定する、こういった形をとりまして、これまで休薬期間等を決定してまいりました。これにつきまして、当部会でもご審議をいただいたところでございます。

しかしながら、今回ご審議をいただいている蜜に関してでございますけれども、上方のスライド、真ん中赤字で端的に書いておりますけれども、この製剤の残留が起こる場所というのが生きている蜂ではなくて、蜂蜜であるというところがポイントでございます。

蜂蜜というのは無生物でございますので、基本的にその中で代謝・排泄というのは起こらないというのが1つ、通常の残留の考え方と大きく違うところでございます。

すなわち、一度蜂蜜中に入った有効成分は、化学的な分解、失活を受けない限りは、そのままずっと蜂蜜中にとどまってしまうということになるわけでございます。

すなわち、期間をわけそのまま減衰していくというものではなく、減衰曲線をつくつてそこから一定期間をおく、休薬期間を作るというのは、こういった考え方は適用できないものでございます。

下方の図で、蜂蜜の場合というところをご覧いただければと思いますけれども、基本的に蜂蜜に投薬する場合は、蜂蜜がまだたまっていない初期の段階のところで投薬をいたしまして、そこからどんどんどんどん蜂が蜜を集めてきて、その中にたまっていくわけでございますけれども、一番最初この蜂蜜がたまっていく過程では、実はこの時点での蜂蜜というのはかなりさらさらな蜂蜜で、風味もそれほどないような、ただ甘いだけという、

そういうものでございます。

それが採蜜期間を経ましてどんどんたまっていくと、水分が蒸発して熟成して、それで巣箱いっぱいに蜂蜜がたまって出荷適当な蜜になる、こういった経緯をたどります。

つまり、投薬したものをそのまま、もしこれが分解しなければそのまま残っていって、最終的に出荷適当となったところで、この蜂蜜に含有する医薬品有効成分の濃度が残留基準以下になっていなければいけない、こういったことが1つの考え方なわけでございます。

次のページをめくっていただきまして、このことを端的にまとめたものでございますけれども、蜂蜜の残留事故防止対策の考え方というところでございますが、時間をおけば減衰するというものではないため、予定される用法及び用量に従って使用した場合に予想される残留濃度が、残留基準として設定可能であるかを検討するというふうに書いておりますけれども、端的に申し上げますと、投与して期間をおいてみて、出荷適当になったときの残留濃度を測定して、逆に言うとその最終的な残留濃度が残留基準以下になるように用法・用量を設定する、通常とは少し逆の考え方になるのかもしれませんけれども、そういったことで残留事故防止の対策をとらなければならないというものでございます。

したがいまして、そこには用法及び用量、使用上の注意等を慎重に検討する必要がございます。また、残留基準遵守のために、可能な限り残留濃度の低減を図るということも必要でございます。

仮に、非常にすぐれた医薬品であっても、こういった考え方によって最終的に蜂蜜の中に残ってくる残留濃度が食品摂取者の安全性を担保できる、適切な残留基準が設定できないようなものであれば、逆に言うとこれは蜂蜜を使う動物用の医薬品としては承認できないというのが考え方でございます。

一方、その下でございますが、本申請における残留基準の設定というところでございますけれども、本申請の有効成分のタイロシンにつきまして、既に厚生労働省に対してインポートトレランス申請が行われております、カナダで残留基準0.2ppmが設定されていることを参考といたしまして、同様の残留基準が設定される見込みというふうに聞いております。

したがいまして、本申請の残留試験成績とは無関係に、このインポートトレランス申請によって0.2ppmが設定される見通しというふうに伺っております。

次に、3ページ目の方に行っていただきまして、そこに対しまして、本申請の残留試験の状況について改めて少し詳しくご説明申し上げますと、この考え方へ従いますと、上の

方の横の列でございますけれども、投薬をいたしまして、採蜜期間をずっとおきまして、それで出荷適当になったときの濃度をはかつて、それが0.2ppm以下になっていればいいという、そういう考え方だったんでございますけれども、残念ながらこれは試験の設計が、当時はこの考え方が確実に確定されたものがなかったということ、少し試験の実施上の問題がございまして、投薬から21日までしか試験が行われておりません。21日の段階では、まだまだ出荷適当というふうにはほど遠くて、貯蜜量もわずかですし、熟成もさほど進んでいないという状況でございます。

しかしながら、この21日時点におきまして、その時点でたまっている蜜の濃度を測定したところ、この群内の平均値では残留基準以下になっているということを確認しております。

しかしながら、平均値では残留基準を下回ってはいたんでございますけれども、群による測定点によりますと、残留基準を少し上回っているような測定結果も得られておりました。

のことから、この21日時点では、それまでにたまつた蜜を全て廃棄してしまって、それ以降から新たに貯蜜される蜜に対してそこからため出して、出荷適当となつたらそれを出荷するというふうなことを考えました。

すなわち、この群内平均値が残留基準以下になっている、この蜜を全て捨ててしまって、そこから新たに貯蜜するということで、原理的に出荷される蜜の中に残留基準値を上回るようなタイロシンが残っているということがないというふうな方策をとることによりまして、残留基準値以下の残留濃度であることが担保できるものというふうに考えております。

下の方、最後のものでございますけれども、本申請における休薬期間の設定をいたしまして、以上のことから21日時点、この時点において、これを休薬期間といたしまして、その時点で一度全て蜜を捨ててしまって、そこから新たに出荷用の蜜をため出すと。そういうたるもので、休薬期間としては21日というふうに設定することが相当なんでございますけれども、やはり、実測値をもってそれが出荷時に残留基準以下になっているということを確認したものではないということもございますので、こういった振れ幅等を考慮いたしまして、また、同じ米国におきまして、既に承認されている内容を、記載事項として日本の休薬期間に相当するような使用上の注意といたしまして、28日間を実質的には休薬期間として設定しているという事情も考慮いたしまして、安全を見て1週間を足すというふうなことで、28日間が本剤の休薬期間として相当ではないかというふうに考えております。

また、休薬期間経過後には、確実に一度余剰蜜を全て捨ててしまうということで、出荷される蜂蜜の中の残留濃度が残留基準以下になるということを担保するというふうになつております。

このことにつきまして、先にご説明申し上げました残留調査会におきましても、このことをご説明いたしまして、ご了解を得た次第でございます。

なお、通常ですと、この休薬期間の案をもちまして、使用禁止期間として省令の改正を行つて設定を行うということが通常でございますけれども、実測値をもつてこれを設定したことではないということをございまして、本薬の休薬期間につきまして、日本の蜂蜜の生産現場において、申請の用法・用量において、残留試験を再度、製造販売後に予定しております。その結果をもつて、確実な成績をもつて改めて使用基準を設定したいというふうに事務局の方では考えております。

なお、この休薬期間の考え方でございますけれども、実は今現在、VICHにおきましてミツバチにおける残留試験ガイドラインについて、作成作業が進行中でございます。現在、国内におきましても、パブリックコメント中でございますけれども、この考え方と照らし合わせても、合致しているものでございます。

なお、参考といたしまして、事前にお配りしておりますNo. 1-4といたしまして、現在パブリックコメント中のVICHガイドラインにつきまして、参考のために添付しております。こちらもあわせてご覧いただければと思います。

事務局からのご説明は以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

一応、申請の経緯、それから申請内容、それから残留試験の3つに分けてご説明いただいたわけですけれども、委員の先生方、何かご意見、あるいは質問があればお願ひいたします。いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 ちょっと場違いな質問になつたらご了承いただければと思うんですけども、抗菌剤の、今回、緊急的に腐虫病の予防のために必要な薬剤ということで、申請が出てゐるということは理解できました。

一般的に、この2ページのスライドに書いてあります、インポートトレランスというのは、実際的には国内で使用というものではなくて、海外でこれは厚生労働省のポジティブリスト制度導入のときに決められた、海外から入つてくるものがあるから、そのために海

外のデータを用いてインポートトレランスということでデータを出してもらって、迅速にMR Lの基準を設定するというのがあるというふうには理解しております。

その中で、今回もう1回繰り返しになるんですけれども、いわゆる、通常の安全性なり、ここでは残留データが、逆に言えばまだ不完全な状況というか、国内のデータはない状況でこれを先に認めてしまうというのは、法律的には別に審議会で承認を得ればいいということになるかというのが1点お尋ねしたいことと、これまでなかつたことだから。

それからもう1点は、今回は蜂蜜の残留基準値ですが、一般に最近よく巣そのものも食べる、巣というか、ありますよね。その場合の設定は、今回は考慮していなくていいということでしょうか。その2点をお尋ねしたいと思います。

○下田部会長 お願いいたします。

○事務局 それでは、お答えいたします。

1点目は、インポートトレランスで設定された残留基準ということについてでございますけれども、インポートトレランスはおっしゃるとおり、外国で使用されているものについて適用されるもので、しかし、これはカナダの基準値を参考にして設定されておりますので、それを国内での基準値ということで、国産のものについても適用されますということです。

それで、ご質問は通常の安全性とか残留試験が不完全ではなかつたかという点でございますけれども、事務局で確認したこの内容で、安全性についても残留性についても大丈夫だということで、また、使用上の注意等にいろいろ記載しまして、先ほど事務局から説明いたしましたこの資料の内容でほぼ間違いはないであろうという確信があります。

ただ、国内での残留試験を実施していないということでございますけれども、それにつきましては、使用基準を設定する前には試験をさせていただきますということで、ほぼ間違いないと思っておりますけれども、念のために、国内の使用成績をとって、残留試験を行って、使用基準を設定したいということなんでございますけれども、1点目、そんなご説明でよろしいでしょうか。

○鬼武委員 いや、追ってのところと、あと、判断と、それから、いわゆる通常の安全性とか残留性の今までの審議だとかいうことは多分なかつたと思ったんで、その点だけは確認したかったので、事後でやるということでそれが確認できるかなというのと、法律的に合っているということであれば、それは私は今の説明で理解はいたしました。

○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。

関崎先生、お願ひします。

○関崎委員 今の残留基準に関係してなんですか、蜂の種類というのは国内で使われている蜂と、その海外、今カナダを基準にされたということですか、カナダで使っている蜂というのは同じ生物種なのでしょうか。

○事務局 一般的に現在、日本で主に商業用の蜂、採蜜に使われている蜂というのは、ほぼ全てセイヨウミツバチでございます。ですので、外国種と全く変わりはございません。古来の日本のミツバチというのは、趣味的に飼われているのがほとんどだらうというふうに聞いております。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかに、いかがでしょうか。

○事務局 先ほど、鬼武先生のご質問の2点目のお答えがまだございまして、蜂の巣についてのことなんぞございますけれども、資料の13ページをあけていただきたいと思います。そこに、今、画面に出ていると思いますけれども、ミツバチに用いる場合の一般的注意のところの真ん中あたりですけれども、本剤を投与した育児箱内の蜂蜜、ローヤルゼリ一等は食用に供する目的で出荷しないこととございますので、それは出荷しないという理解をしておりますが。

○鬼武委員 これは、そういう形で出ないということでいいのですか。

○事務局 はい、出ないということになります。

○事務局 事務局から、追加でもよろしいでしょうか。

一応、今回使うのは、通常出荷しない育児箱で使うもので、その上に継ぎ箱という形で乗つけたものが出荷されるので、特に問題ないでしようという考え方です。

あと、現在、VICHのガイドラインで検討されている中では、脂溶性が非常に高いものについては巣枠の方に移動することがあるので、蜜ろうについても残留試験をしましょうという形で考えています。

本剤については、そこまで巣枠の方に行くものではないだらうということで、特段、そこまでは考えていないという整理になっております。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

それでは、山田先生。

○山田委員 今現在使われている製剤に関しては、休薬期間というのは多分設定されてい

るのかどうかよく分からんんですけども、その場合に蜜を廃棄するというようなことをやっているのかどうか。

要するに、コンプライアンスがきちんといかないと若干の不安があるんじゃないかなということが1つと、それからもう1つ、この製剤自体は2007年ぐらいですか、十何年前に、一応、アメリカではミツバチのこの腐蝕病に効くということが分かっていたにもかかわらず、なぜ今頃になって日本で承認を急ぐのか。それ以前に日本に参入してこなかったのに何か理由があるかどうかということを教えてください。

○下田部会長 事務局、お願ひいたします。

○事務局 既承認の製剤ですけれども、これはこの製剤と同じように休薬期間の設定があります。使用してはいけない期間が決まっているのと、あとは、やはり捨て蜜をしなさいということも決まっておりますので、基本的に使い方としては同じような形。

ただ、今、既承認のものに関しては、人工の蜂のエサとセットで売る形になっていて、その用法としましても、そのエサに混ぜてトレーで巣箱の中に置いて、それを食べさせるというような状況になっているので、この製剤よりはより飛散しにくいような形でのミツバチに適した製剤設計にはなっているんですね。

今回、この製剤に関しては、要は牛、豚用のものにミツバチの適用拡大をするというものなので、基本的には散剤ですし、正直、農家、養蜂家にとっては使い勝手はあまりよくはないかもしれない。

あとは、オペレーションの問題として、やはり秤量を間違えたりとか、やり方を間違えて残留事故が起きないとも限らないという懸念は私どもの方でも持っておりますし、この製剤の承認に当たっては、基本的には使用上の注意等にしっかり書くとともに、申請者にもお願いをしまして、この使用に当たっての使い方ですとか、リーフレット、パンフレットのようなものでしっかり養蜂家に使い方を周知徹底をさせていただく。

それから、養蜂協会ですか、専門家の先生方にもご協力をいただいて、養蜂家の皆さんのが適正な使用をしていただけるような講習会ですか、勉強会ですか、情報の周知の機会をしっかり設けて、オペレーションをしっかりやって、残留事故が起きないようにするということ、それから、先ほど事務局の方からも申しましたように、残留試験、日本の状況に即したデータをこれから集めて、その結果によってアメリカのデータだけでは出てこなかったことについての、今後、リスクがあるならばそれについて対応していくということを考えております。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

○事務局 それで、アメリカの製剤、承認があつて日本で承認されてなかつたという先ほどの、使い勝手の問題もあるんですけれども、やはり一般的な状況として、日本で養蜂が22万群ぐらい、結局、マイナースピーサーズになつてしまつて、承認のための投資がなかなか回収できないというような事情もありまして、やはり日本ではなかなかミツバチのための薬というのが、承認のインセンティブが非常に低いという形で、例えば、私どもの方でもミツバチに関しては補助事業等をやつて、なるべくデータをとつて承認を進めてくださいということで一生懸命やつてあるというような状況なもんですから、やはり海外でミツバチの薬があつても、そういう効能・効果があるよというものがあつて、養蜂家とかからは非常に要望されるんですけれども、外国にはあるから使いたいと要望されるんですが、なかなかそれを受けてくれるメーカーが少ないので、というような状況でございます。

○下田部会長 よろしいですか。ありがとうございました。

ほかにいかがでしょうか。

鬼武先生、お願ひいたします。

○鬼武委員 先ほどのやつで、もう1つだけ。

多分、こういう形で日本の養蜂の人たちが適切にミツバチを生産して、病気にかからないという必要性がある一方で、海外とかでも十何年前にたしかFood Standards Agencyが蜂蜜から特に抗菌剤が出るということで、国際的にも問題になつたりすることがままあつたりします。

蜂蜜というのは多分、センシティブというか、乳幼児に食べさせるとか、この間事故が起つたりなんかしていますが、そういう食材でもあるので、十分にMR Lの設定とか、根拠あるデータで設定をしていただくということは十分に、繰り返しにもなるかと思いますが、社会的に問題があつたときは困ると思います。耐性菌なりいろんな問題も含んで、社会的にならぬように、是非、MR Lの設定とか養蜂の方への適正な使用とかは徹底していただければということは希望したいと思います。

よろしくお願ひします。

○下田部会長 ありがとうございます。

他にいかがでしょうか。

特にないようでしたら、否定的な意見もございませんので、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。

○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、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで2年間とします。

○下田部会長 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の①シンパリカ5、同10、同20、同40及び同80の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について。

動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 シンパリカはゾエティス・ジャパン株式会社から申請されました、サロラネルを有効成分とする製品であります、ノミ及びマダニの駆除を効能または効果とする経口投与剤であります。

本申請製剤は、平成29年4月24日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

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、原体及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断いたしました。詳細に関しましては、事務局からご説明があります。

以上です。

○事務局 それでは、ご説明申し上げます。

資料2の3ページになっておりますでしょうか。

本製剤は、ゾエティス・ジャパン株式会社から申請されました、シンパリカでございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、サロラネルでございます。

1錠中のサロラネルの量が5mg、10mg、20mg、40mg及び80mgと5種類ございます。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、犬のノミ及びマダニの駆除となります。

用法及び用量は、体重1kg当たりサロラネル2mgを基準量として経口投与するものでございます。体重別の投与量の表の記載がございます。

次に、概要を説明させていただきます。

シンパリカ5、10、20、40及び80は、サロラネルを有効成分とする駆虫剤です。有効成分であるサロラネルは、イソオキサゾリン系の新規化合物で、無脊椎動物のGABA受容体の塩素チャネルに結合し、その機能を特異的に抑制することで効果を発揮します。本剤は米国、欧州、カナダなどの諸外国で既に承認され、市販されております。

表1-3-1及び1-3-2に、既承認同効品の一覧を示しました。犬のノミ及びマダニに対し、現在、様々な作用機序を有する駆虫剤が使用されておりますが、その多くは外用剤となっております。

本剤は経口剤であり、犬の皮膚への影響や、投与後の接触、シャンプーへの影響を考慮する必要がないことから、その利便性は高いと考えられます。また、本剤は嗜好性の高いチュアブル錠であり、投与も簡便とされております。よって、使用者の選択の幅を広げることであること、利便性を有すること、有効性・安全性も確認されたことを開発の意義として挙げております。

原薬及び製剤の安定性試験を実施しております。製剤は、長期安定性試験、加速試験、光安定性試験を実施しております。長期保存試験の結果から、室温で9カ月間安定であることが確認されております。なお、長期安定性試験は36カ月まで継続中です。

サロラネルの毒性試験に関する試験の一覧です。表にサロラネルの毒性試験一覧を示しました。急性毒性試験において、経口投与でのLD₅₀は783mg/kg、慢性毒性試験において、無毒性量は1日当たり25mg/kgであると推定されております。また、催奇形性及び変異原性は認められておりません。

次は、安全性についてとなります。基準量を2mg/kgとした際の最大実投与量4mg/kg、その3倍量及び5倍量を8週齢の犬に1カ月に1回、計10回反復投与し、安全性試験を実施しました。その結果、投与期間中に死亡例はなく、概して忍容でした。

本剤投与に関連すると考えられる所見として、3倍量及び5倍量投与群で、一過性の振せん及びけいれんが認められましたが、最大実投与量群では認められませんでした。これらはいずれも4回目投与後まで、すなわち、供試した犬が6カ月未満である期間に認められていたことから、使用上の注意に幼若犬への過量投与に関する注意、及び本試験結果の概略を記載しております。

用量設定試験は、予備試験の結果、最も有効性が低かった〇〇〇〇〇〇を用いて行っております。表10-6のT01群は0mg/kg、T02群は1mg/kg、T03群は2mg/kg、T04群は4mg/kg投与です。犬に薬剤投与し、経時的にマダニで攻撃し、攻撃24時間、48時間に計数を行っております。その結果から、サロラネルは2mg/kgの投与で、ノミ及びマダニに対して1カ月間の駆除効果を示すと考えられました。

用量確認試験では、2mg/kgの用量でサロラネルを投与して、犬に寄生するノミの大部分を占めるネコノミを用いて有効性の持続確認、即効性の確認、ノミのライフサイクルへ

の影響等の試験、イヌノミを用いて有効性の持続確認試験を行っております。マダニについても、同様に、有効性の持続確認、即効性の確認を行っております。

吸收等試験一覧表を表12-1に示しております。本剤2mg/kgを絶食時に経口投与したときの血漿中サロラネル濃度は、投与約3時間後に最高血漿中濃度に達し、半減期約12日と、体内で長時間維持されることが示されております。

絶食時と非絶食時とでは、AUC, C_{max}, t_{max}に有意差が認められておりましたが、投与72時間後までのAUCに有意な差がないことから、食餌条件はサロラネルの吸収過程に大きく影響しないとしております。

また、1カ月1回の反復投与時には、AUCから判断し6～7回で定常状態に達するとしております。

排泄については、投与後30日間で64.8%が糞中に未変化体として排泄されることが確認されております。

臨床試験は、国内においてノミ及びマダニの駆除を目的とする臨床試験を、各1試験実施しております。参考として、米国及び欧州で実施した試験の結果を添付しております。

生存成ノミ数減少率の最小二乗平均のDay14～90の平均は被験群99.3%、対照群98.9%であり、本剤投与群の非劣性を確認しました。

生存マダニ数減少率の最小二乗平均のDay14～30の平均は被験群99.2%、対照群85.7%であり、本剤投与群の非劣性を確認しました。

その結果、本剤の申請の用法・用量での投与は、ノミ及びマダニに対し有効であると判断しております。また、いずれの試験においても、投与との関連を否定できない有害事象は認められなかったことから、安全であると考えられました。

以上のことから、事務局の審査を経まして、平成29年4月24日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきましてご審議いただきました。その結果でございますが、条件として「欧州で販売されている本剤の添付文書にあるように、本剤は寄生虫媒介性疾病的伝

播を阻止することはできない旨を使用上の注意に追加することを検討すること」という指摘をいただきました。

申請者からは、本剤の効能・効果はノミ及びマダニの駆除であり、忌避や寄生予防をうたうものではないことから、本剤が寄生虫媒介性の伝播を阻止できないことは伝わること、同系統の製剤において注意喚起はされていないこと、しかしながら、添付文書の薬理学的情報として、吸血によって血中の有効成分に曝露することで殺効果を発揮することは記載する予定であるとの回答が出され、調査会の先生方から了解を得ました。

これにより、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、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年とされております。

また、原薬等の毒劇薬の指定についてでございますが、急性毒性試験において、サロラネルの経口投与でのLD₅₀は783mg/kgとされております。このことから、本申請につきましては、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないとのご判断をいただきました。

事務局からの説明は以上でございます。

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等がございましたらお願いいたします。

いかがでしょうか。

特にないようでしたら、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、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、動物用一般医薬品調査会関係の②イムレスターの製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 イムレスターは日本イーライリリー株式会社から申請されました、ペグ化遺伝子組換えウシ顆粒球コロニー刺激因子であります、ペグボビグラスチムを有効成分とする製品で、周産期の乳牛の分娩後、おおむね1カ月以内の臨床型乳房炎の発症率の低下を効能または効果とする注射薬であります。

本申請製剤は、平成29年4月24日に開催されました動物用一般医薬品調査会及び平成29年5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ける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、原体及び製剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断いたしました。

詳細につきましては、事務局からご説明があります。

以上です。

○事務局 それでは、ご説明申し上げます。

資料3の1ページ目が開いているでしょうか。

本製剤は、日本イーライリリー株式会社から申請されました、イムレスターでございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、遺伝子組換えのペグボビグラスチムでございます。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、周産期の乳牛の分娩おおむね1カ月以内の臨床型乳房炎の発症率の低下でございます。

用法及び用量は、その上のところにありますが、本剤全量を分娩予定約7日前並びに分娩後24時間以内の2回、皮下に投与するものでございます。

次に、概要を説明させていただきます。

本製剤は、乳牛に皮下投与により用いるプレフィルドシリンジタイプの注射剤で、1シリンジ2.7mL中に主成分としてペグ化遺伝子組換えウシ顆粒球コロニー刺激因子、別名ペグボビグラスチム、PEGrbG-CSFを15mg含有します。

ペグボビグラスチムのアミノ酸配列構造を示します。本剤に用いられるrbG-CSFは、遺伝子組換えにより作成された175のアミノ酸からなるタンパク質で、20kDaのポリエチレンギリコールを結合させてペグ化しております。牛体内で產生されるrbG-CSFとのアミノ酸配列とは、約99%相同となっております。

bG-CSFは、牛の体内で產生されるサイトカインの一種で、白血球、好中球等の顆粒球の骨髓における產生を促進させ、末梢の好中球の機能を高める作用があり、感染防御を支援するものでございます。

乳牛においては、周産期に免疫機能が低下し、特に好中球の機能については分娩2～3週間前から低下し、分娩時に最低となり、その後回復して分娩後2～4週でもとの状態に戻ると言われております。

そのため、図の1-1で示しておりますように、分娩後約1カ月以内の乳房炎の発生率が高く、酪農現場において大きな問題となっております。

本品は、分娩前後に2回投与して好中球数を増加させることにより、免疫機能低下の回復を支援し、分娩後最も問題となる臨床型乳房炎の発症を防ぐ目的で開発されました。

本製剤の同種・同効品はなく、乳房炎の治療薬としては主に抗菌剤が使用されております。

海外での使用状況でございますが、表1.5.1-1にありますように、本剤は周産期の乳牛における臨床型乳房炎の発症数の減少を効能として、EU、米国、カナダ及び南米の各国等において既に承認されております。

安定性についてでございます。イムレスターは、冷蔵保存で24カ月間安定であることが確認されております。

本剤の主成分であるペグボビグラスチムは、牛の生体内に存在するbG-CSFと約99%の相同性を有することから、通常の一連の毒性試験は実施せずに、毒性の検討を行いました。

対象動物における安全性については、対象動物安全性試験並びに臨床試験で検討しました。

ヒトの食品安全性については、経口摂取での活性の有無について、ラットを用いた皮下投与及び経口投与後の吸収性を検討、及び人工胃液を用いた分解性について検討を行い、経口摂取で活性を持たないことを示しました。

また、ポリエチレングリコールについての毒性学的評価も記載しました。

ペグボビグラスチムの毒性試験で検討した項目については、表6-1にまとめております。

また、表の6-2にまとめておりますように、ヒトG-CSFにおける毒性試験からの知見を参考として記載しております。なお、ペグボビグラスチムのヒトの食品安全性については、2016年11月15日に食品安全委員会により食品健康影響評価が実施され、「ペグボビグ

ラスチムの1日摂取許容量を特定する必要はない」と通知されております。

本製剤の対象動物に対する安全性試験です。表9-1にありますように、まず常用量、2倍量、3倍量を、分娩予定-7日、-3日及び分娩後24時間以内の3回投与する対象動物安全性試験を実施しました。

その結果、被験薬等に関連すると考えられた所見は、白血球や好中球数の増加、脾臓重量の増加など、本品の薬理作用に関連する変化とし、有害な作用とは見做しませんでした。

なお、剖検並びに病理組織学的検査において、試験群間の有意差はなかったものの、2倍量及び3倍量において、第四胃のびらん及び潰瘍の頻度及び重症度が高くなる傾向が見られたため、2回目の安全性試験として3倍量までの2回投与の試験を実施し、特に第四胃のびらん及び潰瘍の発生状況を詳細に検討しました。

その結果、赤色化及び赤色化部位の粘膜菲薄化が認められましたが、変化の大半は病理組織学的にごく軽度～軽度の急性びらん、または炎症に関連しており、その頻度及び重度は試験群間で同程度であり、被験薬等との関連性は示せませんでした。

これらの知見から、本製剤の使用上の注意において、過量投与に関する注意を記載しております。

また、本製剤の常用量を単回投与したときの注射部位の忍容性についても試験を行い、投与の際の注射針によるごく軽度の外傷のみであることを確認しております。

表10-1に薬効薬理試験一覧を示しております。10-1の試験により、ペグボビグラスチムの投与により、好中球数の増加が認められ、周産期に起こる免疫力低下を補完できるとしております。

10-2の用量設定予備試験、10-3及び10-4の用量設定試験の結果から、本製剤は20mg/kg体重を基準量として、分娩前後に2回皮下投与することにより、分娩後おおむね1カ月間の臨床型乳房炎の発症率を低下させる有効性を示しております。

吸収等試験についてです。牛におけるペグボビグラスチムの薬物動態については、血液中のペグボビグラスチムを特異的に分析する方法が確立されていないため、実施されておりません。

ペグボビグラスチムは牛G-CSFをペグ化したものであり、その薬物動態は血中好中球数と連動することから、好中球数を指標とした薬力学的な検討を行いました。

泌乳前期の乳牛に非ペグ化rbG-CSF及びペグ化rbG-CSF、すなわちペグボビグラスチムを20μg/kgで単回皮下投与したときの平均好中球絶対数を示した結果を示します。

本製剤の投与により、プラセボ対照に比べて投与後5時間目から有意に好中球数は増加し、単回投与で投与後12日まで好中球数の増加をもたらすことが示唆されており、ペグ化されていないものと比べてこの作用が持続することが示唆されました。

続きまして、臨床試験についてです。国内外において、臨床試験を実施し、プラセボとの比較を行っております。臨床試験には分娩予定日の明らかな乳牛を組み入れ、分娩予定7日前及び分娩後24時間以内にそれぞれ本品1シリンジを投与し、分娩後30日まで観察を行いました。

国内試験の結果は、臨床型乳房炎の発生率は被験薬群で6.5%、対照群で20.0%であり、被験薬群が低かったですが、群間で有意差は認められませんでした。

分娩後7日の乳汁中の有意菌陽性率（臨床的に有意とされる菌数以上であった分房の割合）は、被験薬群が対照群より低く、群間で有意差が認められました。

海外試験での結果は、臨床型乳房炎の発生率は、被験薬群で18.13%、対照群で25.15%であり、被験薬群において有意な減少が見られました。

また、臨床試験における安全性の検討においても、本製剤によると考えられる異常は見られず、安全に使用できると考えられました。

残留試験についてです。本剤はヒトが経口摂取した場合には、通常のタンパク質と同様の消化を受け、ペプチド鎖に分解されるため、吸収されて作用を及ぼす可能性は相当に低いと考えられます。そこで、通常の残留試験を行わず、経口摂取での活性の有無について、ラットを用いた経口投与と皮下投与での吸収性の比較、及び人工胃液を用いた試験により検討しました。

その結果、ペグボビグラスチムは経口投与では生物学的活性を示すほどの吸収は認められないこと、また、人工胃液中ではペグボビグラスチムは速やかに分解されることが示されました。

また、本品の用法・用量で投与した場合における乳及び組織中の最大残留濃度を試算し、理論最大1日摂取量を求めて、残留安全性の検討を行いました。乳及び組織中の濃度の推定結果を、表15.2.1-1に示しております。

また、この試算値を用いて、ヒトの曝露量を計算した結果が表15.2.3-1でございます。ADIの試算には、ラットにおける吸収性試験で何ら作用の見られなかった経口投与2,500μg/kg体重の100分の1である25μg/kgを用いております。なお、本剤につきましては、先ほども申し上げましたが、これらの事項に基づいて、食品安全委員会は1日摂取許

容量を特定する必要はないと結論づけており、厚生労働省において残留基準値は設定しないこととの審議結果が出されております。

以上のような事務局の審査を経まして、平成29年4月24日に開催されました動物用一般医薬品調査会、平成29年5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。

その結果でございますが、動物用一般医薬品調査会では特にご指摘等ございませんでしたが、動物用医薬品残留問題調査会では記載整備上のご指摘がございました。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。

また、動物用医薬品残留問題調査会においては、休薬期間及び使用基準は設定しないということでご了解をいただいております。

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

続きまして、本製剤の毒劇薬についてご説明いたします。

当日の配布資料として、毒劇薬指定基準をお示しました。3-1となります。

1ページ目に基準を示しました。医薬品医療機器法の逐条解説、第四十四条毒薬及び劇薬の取り扱いのところにも同じ記載がございます。

2ページからには、イムレスターの毒性に関する部分の事務局における指摘事項のやりとり、4ページからは概要の毒性部分の抜粋を示しました。25ページからには、ペグフィルグラスチムを有効成分とするジーラスタ皮下注3.6mgの審議結果報告書、審査報告書の抜粋を示しました。

本製剤の主剤であるペグボビグラスチムを用いた毒性試験は、実施されておりません。

本製剤の毒性についてですが、開発の経緯のところに「遺伝子組換えにより作成されたヒトG-CSFと牛G-CSFのアミノ酸配列は80%程度相同であり、構造的に類似し、その生物活性についても類似することが示唆される」とあります。

また、その下のところに、「ヒトG-CSF並びに本品をヒトに投与して、白血球数の増減を見た試験では、白血球の反応性は両者でほぼ同等であり、ヒトに牛のG-CSFを用いた場合に、ある程度ヒトG-CSFに類似した反応を示すと考えられる」とあります。

以上のことから、ペグフィルグラスチムの毒性データを用いて、本製剤の毒劇薬指定について検討することといたしました。

当日配布資料の1ページ目の毒薬・劇薬指定基準についての中で、該当するとすれば②の1)の「原則として、動物に薬用量の10倍以下の長期連続投与で、機能又は組織に障害を認めるもの」だと考えます。

本日配布いたしました資料の28ページをご覧ください。

ラット2週間反復皮下投与毒性試験の後半部分に、500 μ g/kg以上で骨髄の線維化、大腿骨及び胸骨における骨過形成が認められる旨の記載があり、その3行ぐらい後に、これらの変化は薬理作用ではない、すなわち、基準で言うところの機能または組織に障害を認めるものであるとあります。

一方、今回の申請製剤のイムレスターは、1シリンジ2.7mL、ペグボビグラスチムとして15mg含有し、全量を牛に投与することとなります。牛の体重を600kgとしますと、25 μ g/kgであり、その10倍量は250 μ g/kgとなります。250 μ g/kgは、500 μ g/kgより低用量ですので、基準の②の1)には該当しないこととなります。

以上のことから、本製剤につきましては、原薬及び製剤ともに毒劇薬の指定は必要ないものと判断されました。

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、ご意見あるいはご質問あればお願ひいたします。

いかがでしょうか。

森川先生、お願ひいたします。

○森川委員 2つ教えていただきたいんですけれども、この組換えのG-CSFペグボビグラスチムの、天然と133位のアミノ酸が置換されている理由というのには何かあるのでしょうか。その方が有効性が高いとか、分かっているからなのか。

それと、アミノ酸が違うことによって、牛に何回か投与されているうちに抗体ができる効かなくなるとか、そういう意味の副作用はないかどうか、その辺を教えていただければ。

○下田部会長 いかがでしょうか、事務局。

○事務局 ご質問、ありがとうございます。事務局より回答させていただきます。

133位は本来、O結合型の糖鎖が結合する部位になり、もともとスレオニンなのですが、これをアミノ酸を置換しまして、ポリエチレングリコールが結合するような形をしており

ます。

もともとの糖鎖は分子量が約1,000ですが、これを20kDaのポリエチレングリコールに置換しております、その作用で生体の半減期は長くなるというようなことになっております。本来のレセプターへの結合は全く阻害しないということになっております。

それに対する抗体産生ですけれども、抗体産生に関しましては、認められていないという結果が毒性のところに、ちょっとページ数は分かりませんけれども、繰り返し投与は問題ないという結果が載っています。

○下田部会長 森川先生、よろしいでしょうか。

他に、いかがでしょうか。

山田先生、お願いいいたします。

○山田委員 あまり本質的なことじゃないかもしないんですけども、国内の臨床試験に用いた動物が、1群33頭合わせて63ですか。薬理試験の対照動物を用いた有効性の試験はもっと大量というか、150頭とか、そのぐらいの規模で行っているんですけども、臨床試験の規模が小さくなっているということは、検出力等が低下するだろうと思うんですけども、これは全然問題はないんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 国内のガイドラインに従いまして、60頭という線はクリアしているんですけども、何分、乳房炎の発生率が低いものですから、十分、検出能力を満たすような数は得られなかったということになります。

外国の臨床試験も合わせて評価しますと、有意差が出るということで、これは有効であるというふうに判断いたしました。

○下田部会長 どうぞ。

○山田委員 薬理試験の方は海外で行われているんですか。要するに、薬理試験では150頭規模が集まっている。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 薬理試験については海外の試験になっておりますので、多数の動物が使われているということでございます。

○山田委員 そうすると、国内でやる場合、国内での臨床試験というのはこの程度の規模でも許されるという理解でよいということですね。

ありがとうございます。

○下田部会長 他に、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、よろしいですか、先生方。

それでは、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 それでは、スタートしてから1時間45分たっていますので、ここで10分ほど休憩をとりたいと思いますので、先生方、よろしくお願ひいたします。

(休憩)

○下田部会長 それでは、皆さん、お戻りになられたでしょうか。

それでは、続けさせていただきます。

次は、審議事項（2）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。

医療機器は、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、表題にある告示第2217号でございます。

告示の中で、高度管理医療機器は別表第一、管理医療機器は別表第二、一般医療機器は別表第三として掲げてあります。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、承認不要で届け出のみで製造販売が可能となっております。

こちらの方、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、ご審議いただくものでございます。

今般、温熱用パック、皮膚用接着剤、深爪用の粉末状創傷被覆・保護材について、動物用として製造販売する場合の一般的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。

別紙1に示しましたのが、温熱用パックでございます。ジェル状の媒体を電子レンジやお湯で温めて患部に固定し、温熱療法として使用するものでございます。冷却パックを兼ねるものもございます。ヒト用では冷却パックを兼ねるものも含めて、一般医療機器の温熱用パックに分類されております。

別紙2に示しましたのが、n-ブチル シアノアクリレートを原料とし、手術創や裂傷に塗布して用いる接着剤でございます。ヒト用では一般医療機器の皮膚用接着剤に分類されております。

別紙3に示しましたのが、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールの混合粉末であり、深爪している爪を押しつけて用いる粉末状創傷被覆・保護材でございます。こちらはヒト用での取り扱いはなく、また、現状としては製品化されているものではございません。

いずれの品目も、動物用においては、該当する一般的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るものについては、承認不要の届け出品目として取り扱うことができますが、一般医療機器に指定されていないものについては、法律上承認を受けなければならないとされております。

対応につきましては、次のように考えております。

温熱用パックにつきましては、侵襲性がなくその機能が障害を生じた場合においても、動物の生命及び健康に影響を与えるリスクがほとんどないものであることから、ヒト用と同様に動物用においても、一般医療機器として取り扱いたいと考えております。

皮膚用接着剤及び深爪用の粉末状創傷被覆・保護材につきましては、損傷した皮膚に接触するものではありますが、非吸収性の成分であれば侵襲性は低く、その機能が障害を生じた場合においても、動物の生命及び健康に影響を与えるリスクがほとんどないものです。

ヒト用では損傷した皮膚に適用し、かつ非吸収性の成分を使用したものについては一般医療機器に指定されていることから、動物用においても一般医療機器として指定したいと

考えております。なお、生体内に吸収される成分を使用したものについては、管理医療機器の創傷被覆・保護材としての扱いとします。

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。

告示の別表第三は、一般医療機器を定めているところでございまして、このうちの七の「理学診療用器具のうち、次に掲げるもの」の項に、「温熱用パック」を追加、また、七十七の「整形用品のうち、次に掲げるもの」の項に、「非吸収性創傷被覆・保護材」を追加設定したいと考えております。

なお、生体内に吸収される成分を使用するものは、管理医療機器となりますので、別表第二の十九の「整形用品のうち、次に掲げるもの」の「創傷被覆・保護材」のところで「別表第三第七十七号に掲げるものを除く」との文言を入れております。

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す。

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いいたします。

いかがでしょうか。

特にないようですので、ご了解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。

原案ど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、報告事項（1）動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 資料6の方、開いておりますでしょうか。

それでは、ご説明、ご報告させていただきます。

本品目の販売名は、thinkaユーリンテストストリップ、申請者は株式会社アークレイファクトリーでございます。

本品目は、動物用体外診断用医薬品としては初めての尿検査試薬となります。

また、別紙1にありますとおり、ブドウ糖、タンパク質、アルブミン、ビリルビン、クレアチニン、pH、潜血、ケトン体、亜硝酸塩、白血球、合計10種類の試験紙から構成されるシリーズ申請品目となっております。

シリーズ申請とは、複数項目の検査が同時または一連として行われること等により、通常セットの形態で販売することが合理的なものについて、シリーズ名をつけて1品目として承認申請が可能とされているものでございます。本品目も10種類の試験紙の組み合わせで製造販売することが想定されております。

使用目的は、別紙1の中のそれぞれの試験紙毎に記載されていますが、各試験項目の定性、あるいは半定量測定を目的としております。

測定には専用測定機器の動物用医療機器を用いますが、これについては別途、届け出を受けております。

審議経過表中の7の中に記載がございますが、測定項目が新しいものであることから、平成29年4月24日に開催されました動物用一般医薬品調査会でご審議をいただき、その結果、使用上の注意の追記を条件に承認を可とするご判断をいただいたものでございます。

承認条件については、対応の中に記載がございますが、細胞成分等が多く含まれ、粘性が高い尿は正しく判定できない可能性があるので、そういう場合には遠心分離後の上清を用いて再検査を行い、総合的に判断する必要がある旨と、特にビリルビン試験紙については、「ビリルビンが光に対して不安定であることから、「紫外線によって酸化され正しく判定できない可能性がある」旨の記載を追記させることで、承認条件について対応をいたしました。

また、本品目については、使用成績評価の指定は不要とご判断いただきましたことも、あわせてご報告させていただきます。

説明は以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの報告につきまして、ご質問等あればお願ひいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、ご了承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、報告事項（2）の動物用生物由来製品の感染症定期報告について。

事務局から、報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、報告をさせていただきます。

タブレットの資料8番をお開きください。

こちら、横表のリストになってございますけれども、動物用生物由来製品の感染症定期報告平成28年分ということで、昨年分の生物由来製品の感染症定期報告ということになってございます。

こちらですけれども、医薬品医療機器等法で、こちら横表になってございます、出でていますでしょうか。よろしいですか、恐れ入ります。こちら、横表になっているものですけれども、動物用由来製品の感染症定期報告ということで、こちらは医薬品医療機器等法の第六十八条の二十四で、生物由来製品、ここにあるような品目の中に含まれている生物由来原料が入っている製品の製造販売業者さんは、省令で定めるところによりこの製造販売をし、また、承認を受けた製品、それから、原料、材料によるような感染症に関する最新の論文、それから、その他によられた知見に基づいて、自分たちの製品を評価して、その成果を大臣に定期的に報告をしなければならないということになっています。

それに伴いまして、報告を受けたのが今般のこの報告の表になりますが、結論から申しますと、生物由来製品に関連するような感染症の報告は、昨年はございませんでしたというご報告でございます。

以上です。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの報告につきまして、ご質問等あればお願ひいたします。

いかがでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたものということにさせていただきます。

続きまして、報告事項（3）の動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、前回の部会から本日までの間に諮問・承認されている状況につきまして、ご報告させていただきます。

資料No. 9の1ページ、動物用医薬品の諮問・承認状況についての表が画面に出ておりますでしょうか。

まず1番目、諮問状況なんですけれども、本日ご審議いただきました3製剤、タイラン水溶散、日本イーライリリー株式会社、シンパリカ5、同10、同20、同40及び同80、ゾエティス・ジャパン株式会社、イムレスター、日本イーライリリー株式会社の3製剤につきましては、平成29年6月1日に諮問をしているところでございます。

続きまして、承認状況についてご説明いたします。

生物製剤調査会関係で2製剤ございます。

キャニバック6、キャニバック9、いずれも申請者は共立製薬株式会社でございます。

キャニバック6の有効成分につきましては、弱毒ジステンパーウイルスKDK-1/135株、弱毒犬アデノウイルス(2型)96-LP03株、弱毒犬パラインフルエンザウイルスT2MD10株、弱毒犬パルボウイルスHD037株、液状不活化ワクチンとしては、犬コロナウイルスFC94-039-2株が含まれているものでございまして、キャニバック9につきましては、この他にレプトスピラ・イクテロヘモラジーAC11/03株、カニコーラKS-26E株、ヘブドマディスKS-24E株が含まれてございます。

いずれの製剤につきましても、平成29年4月17日に承認をしております。

続きまして、動物用抗菌性物質製剤調査会関係で3製剤ございます。

エクセーデC、エクセーデS、エクセネルRTU、いずれも申請者はゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

有効成分は、エクセーデCにつきましてはセフチオフル、エクセーデSもセフチオフル、エクセネルRTUにつきましてはセフチオフル塩酸塩となっております。

これらの製剤につきましては、平成29年3月29日に承認となっております。

一般医薬品調査会関係は1製剤ございます。

ベコクサン、日本イーライリリー株式会社が申請者になっております。

有効成分は、ジクラズリルになります。

平成29年4月25日に承認になっております。

以上、ご報告させていただきます。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまのご報告につきまして、ご質問があれば。

森川先生、お願いいいたします。

○森川委員 抗菌調査会が担当しているもので、エクセーデとかこの辺のやつというのは、申請から承認まで9年ぐらいかかるといふてはいるんですけども、何か特段の理由があったんですか。

抗菌剤で9年も申請からたっちやうと、効かない菌が出てくることもあるんじやないかなと思うんですけども。

○事務局 こちらにつきましては、こちらの審議会の調査は終わっているんですけども、

食用動物というところもありまして、食品安全委員会の方とかの評価もありましたので、そのようなところでの審査の時間がかかったという経緯がございます。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

他にいかがでしょうか。

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。

次は、その他ということですけれども、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 それでは、セフキノム製剤のリスク管理措置（案）ということで、タブレットの書棚の資料7をお開きください。

こちらで今般、セフキノム製剤のリスク評価結果が出たので、これに対するリスク措置案ということで、私どもの方からご説明をさせていただきます。

1の（1）のところですけれども、セフキノム製剤の再審査と事項変更承認申請がございまして、これに伴って食品安全委員会の方で薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価結果が昨年の7月に答申をされました。

（2）のところですけれども、当該評価はセフキノム耐性のサルモネラと大腸菌がハザードとして特定されまして、当該ハザード、食品を介してヒトが曝露されて、ヒト用の抗菌性物質による治療効果が減弱または喪失する可能性が否定できないということで、このリスクの程度がサルモネラについては中等度、それから、大腸菌については低度とされました。

（3）のところですけれども、動物用の抗菌剤については、畜水産安全管理課長通知で抗菌剤の慎重使用に関する基本的な考え方を踏まえた、慎重使用の徹底を図っております。

それから、セフキノム製剤については、フルオロキノロン系等製剤というカテゴリーに入るので、こちらの表示等の記載についてという、こちらは動物医薬品検査所の所長通知になりますけれども、これで第二次選択薬であることを製剤に表示して、要は、第二次選択薬としての使用を徹底してくださいということをしております。

それから、耐性菌のモニタリング調査ですね。これまでもやっておりますが、これを強化しているところです。

ということで、このサルモネラについて中等度ということですけれども、これの対応については、このような二次選択薬としての使用、それから、モニタリングの調査ですか、

慎重使用の徹底を図るということで、リスク管理措置をしたいということでございます。

それから、(4)のところになりますけれども、食品安全委員会の評価結果です。その他の考察というところで、セフキノム製剤は牛及び豚の治療を目的に限定的に使用されるものではありますけれども、医療分野での重要性を踏まえて、現在の適正使用の確保のための措置を徹底するとともに、耐性菌に関する情報、これは薬剤耐性決定因子の保有状況です。こちらの収集を、次のページになりますけれども、リスク管理措置を強化して、引き続き現場での安易な使用を避けることが必要とされましたので、これについても2の(2)のところになりますけれども、薬剤耐性の監視動向調査について、薬剤耐性決定因子の保有状況の調査を実施するということで、基本的に、結論ですけれども、2番のセフキノム製剤のリスク管理措置ということで、これまでリスク管理措置は、リスクの程度が中等度のものについては引き続きやっていることではございますが、セフキノム製剤もこれに加えて、第二次選択薬として使用すること、それから、投与後一定期間内に効果判定をして、効果が見られない場合には薬を変えるとかということを検討する。それから、モニタリング調査を継続しますということ。それらの考察を踏まえて、薬剤耐性決定因子の保有状況等の調査をやることで、今般、セフキノム製剤をリスク管理しますということでやっていくというものですございます。

それから、最後の3ページ目のところになりますけれども、これは今般、事項変更承認等のあったセフキノム製剤の概要ということで、下線部のところが今回の事項変更承認申請で追加をされたものということで、セフキノム製剤、今まで牛に使っていたものでありますけれども、これに新たに豚を加えて、豚の胸膜肺炎、有効菌種としてはアクチノバシラスピルロニューモニエですね。これに関して、この効果を追加した、対象動物を追加したというものですございます。

説明は以上になります。

○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、ご質問があればお願ひいたします。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 管理措置の具体的なことなんですけれども、例えば、「慎重使用の徹底等を図る」とありますが、例えば、ヒトの方では医師向けに医師会がガイドラインを出したりとか、そういうやり方で慎重使用を徹底させようとしていると思うんですけども、具体的には何か考えていられるんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 慎重使用のガイドラインというものが既にあります、それを徹底することと、あとは、これは第二次選択薬という位置付けで、第一次選択薬として有効なものがない場合に使うというものにするという2つ、2本立てでございます。

○山田委員 その後段の部分なんですけれども、例えば、現場の獣医師に対して教育の徹底を図るとか、獣医師会とタイアップしてとか、そういうことは考えられているんでしょうかということです。

○事務局 ありがとうございます。

薬剤耐性対策アクションプランの中で、そういうような普及啓発活動ですとか、そういうものは重要というふうに言われていますので、今、農林水産省の方でもそういうことを実施する方向で検討をしています。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

他にいかがでしょうか。

河上先生、どうぞ。

○河上委員 例えば、犬、猫ですと、個体毎に体重を測定して、その体重に合わせて/kg、投与量を決定することができますけれども、産業動物の場合、原則、体重測定して投与ということはあり得ないかと思うんですけれども、その辺、/kgで投与量を設定しているというのは、何か根拠があるのでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 やはり抗菌剤ですので、効果というのはやはり体重当たりによって濃度が変わってくるということで、1頭当たりいくらというようなワクチンとは違う設定をしないと十分な有効性がないということだと思います。

牛、豚に関しましては、体重は1頭1頭はかるというのは難しい部分はあるかと思いますが、おおむね大体この大きさですと、大体これぐらいの体重というのは、獣医の先生方としては、例えば腹部の大きさから推定するとか、そういうことを通常からしていただいているかと思いますので、そういうような部分を含めて投与量を決定していただいていると考えております。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○河上委員 そういたしますと、例えば牛のボディコンディションスコアですとか、年齢等でおおよその体重を推定できたとしても、そうすると、/kgという厳密に設定する意味

があるんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 まず、設定する場合には、用法・用量、これぐらいの投与をすれば吸收・排泄の中からどれぐらいの局所濃度になるということを、科学的なデータに基づいて推定というか、その科学的なデータから決めていった値がこの用法・用量になるんですね。

ですから、その部分はきっちと決めた上で、使われる先生方がその用法・用量になるよう設定をして投与をしていくということが必要になってくるのかと思います。

実際にその投与をするときの体重がきっちり分からぬ可能性があるので、アバウトな用法を使うということはやはり適当ではなく、用法・用量としてはきっちと決めた上で使っていく必要が抗菌剤等の場合にはあるかと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○河上委員 抗菌剤については私、素人ですのでよく分かりません。抗菌剤であるからこそ、投与量をきっちと定めて、個体毎に投与すべき薬剤かなと思うんです。私が管轄、よく使うホルモン剤ですと、成牛1頭当たり何単位を、あるいは子牛の場合には何単位を投与するという投与の仕方をするんですけれども、ホルモン剤と違うわけですから、その辺なおさら体重をどうやって算定していくのかということです。

○下田部会長 よろしいですか。

例えば、犬だと10kgの犬、体重はかりますよね。でも、実際に正確に10か、ひょっとしたら11近いかもしれないという、そういう多少の誤差はありますよね。ところが、牛で考えると600kg、700kgですから、それが例えば660、670になっても同じような誤差だ。ですから、絶対的な値はすごく大きく感じるんですけれども、実際にその体重の誤差という点から考えると、そう大したことではない。ですから、ほぼその体重でいっているというふうに、それは考えていいと思うんですけれども。

○事務局 それから、補足でちょっと。

確かに体重、なかなか500kg、600kgの牛をはかるような体重計がどこにでも、農家さんにあるわけではないので、ただ、やはり肥育牛とかはエサをやるので増体重とか、非常に体重のスコアをはかるというのは非常に大事なことなですから、例えば、畜産試験場みたいなところで胴囲をはかって、要は体重推定計算式みたいなものがあって、その相関率というのは結構0.99とか非常に高い状態で、こういうものをはかると、この体重が推定できるというようなものは割と比較的使われているようですので、恐らく現場ではそ

いうものがメジャーですとかではあって、これだとこの体重ということで推定されているというふうに考えております。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

他に、いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 教えてください。

抗菌剤の使用については、加盟国がアクションプランで農林水産省のリスク管理措置として慎重使用とかガイドラインを作るということのお話は理解できたんですけども、例えば、従来からもそうかもしれませんけれども、抗菌剤とかは販売とか使用とか記録とかは、必ず残すように通知か何かでなっていたんでしたっけ。それはないんですか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 要指示医薬品でございますので、指示書の中にいくら販売したという部分は全て残っているかと思います。

それは通常、3枚つづりぐらいになっておりまして、販売者と、あとは都道府県の方に、つづりの1枚を渡す形でそこに保存してある、あるいは集計しているという形になっております。

○下田部会長 他に、いかがでしょうか。

閑崎先生、どうぞ。

○閑崎委員 先ほどの山田先生の話に戻るというか、蒸し返すみたいな話なんですけれども、第一次選択薬と第二次選択薬というのが、実効性がどれぐらいあるのかというのは、やはりちょっと分からぬなと思いまして、例えば10年、15年以前の話ですと、やっぱり新しく出た薬というのは非常によく効くので、現場の獣医さんはやはり獣医さんがやってきてこの薬と言ってぱんと打つたらすぱっと治るというのが、やっぱり獣医さんにとっても名声を得るというか、これは名医だと言われるようになってしまって、もちろん、第一次選択薬があって、それから第二次ということは話としてはきれいなんですけれども、言いかえれば効かない薬を最初に打って、効かないんだというのを待つてなければいけないわけですよね。そこで、ようやく新しい薬を出してきたら、何だ先生、何で最初にこれ出してくれないんだという話に当然なると思うんです。

でも、それは10年、15年前はそんなことなく、第二次選択薬を最初からばんばん打っていたという話を現場から聞いたこともあるんですけども、そこで慎重使用のガイドライ

ンというのをつくられて、それから、アクションプランというのも出てきて今に至っているんですけども、今は一体どういう感じなのか、本当のところは。

効かない一次選択薬は、効かないと言ったらいけませんけれども、一次選択薬と言われている中にもすごくいいのがあって、症例によってはぱしっと効くのもあるわけなんですけれども、そうじゃないもののケースは効かないわけですよね。効かないのを打って、効かないというの確認した上で、第二次というようなことを本当にやっているのだろうかというのがすごく分からなくて、聞き取り調査をすれば皆さんきれい事を言うに決まっているので、ちゃんとやっていますと言うと思うんですけども、本当のところはどうなのかなどというのが分かるようなシステムというか、何か記録というのはあるんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 1つは、家畜共済につきましては、共済薬価の方で診療した時に、第一次選択薬として第二次選択薬をいきなり処方した形ですと、共済のお金がおりないとか、そういうことは聞いております。

それがないものについては、どういう状態かというのは、実際上どんな形になっているのかということは調べる必要はあるかと思いますが、まず、第一次選択薬として効かないものを打つということに関しては、第一次選択薬としてこういう病気の場合には何が効かないけれども、何が効くのかというのは、通常から効くような第一次選択薬というのを確認しておくといった、そういう作業は必要かと思います。

ですから、一番いいのは、もちろん感受性試験をやることだと思うんですけども、あとは症状ですね。こういうような病気の場合は何菌があるので、そういう場合は基本的にこういうものが効くだろうというようなことを考慮していただいて、なるべく第一次選択薬の中で効くものを投与していただくようにというのが、慎重使用の中ではあるべき方向とは考えております。

実際の部分ですか、それから、先ほど山田先生が言われたように、これからどういうふうに慎重使用を推し進めていくかということに関しては、今後の課題でもあるかと思います。

○下田部会長 よろしいですか。

○関崎委員 そうなると、例えば、第一次に使うべき薬としては、こういう症例だったら今はこういうのが効きますよというような、そういう情報を獣医師に渡すというか、伝えるというのは非常に重要なことだと思うんですけども、どこかで何かそういう活動とい

うか、事業とかみたいなのをやっていただけるといいかなと思いますけれども。

○事務局 そうですね。私ども、いくつかの、北の方の県、地域、例えば山形県の共済の先生が活動をずっとされていて、今はこういうものが効きますよということを定期的に調べていらっしゃった事例とかは存じております。

また、JVARMの方でも今、大体どういう菌に対してどういう耐性が出ているということを毎年報告しておりますので、そういうようなものも活用いただきたいと思います。

また、その他の報告につきましては、県の方たちにも出てきたMICのデータとかは、なるべく返す形で活動をされているかと思いますので、そういった活動を推進していくということも大事かなと思います。

○下田部会長 よろしいですか。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 今のに関連するんですけれども、ヒトの医療の方でも患者さんに要求されると出さざるを得なくなる先生がいる。そこを改善していくためには、やっぱり患者に対する、要するに、一般の人に対する教育も重要であるということだと思うんですよね。

だから、農家さんの場合も、生産者の方たちに対する教育、啓発をすることによって慎重使用を推し進めるということも重要なんじゃないかなと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 石塚先生、どうぞ。

○石塚委員 申しわけありません、教えていただきたいんですけども、モニタリングの方なんですが、JVARMとは別に製造販売業者さんの方で実施するということなんですねけれども、これは通常どういうような形で行われているものなんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。

これは、フルオロキノロン等の製剤と言われるのですが、それに関しましては、毎年、製造販売業者さんが一定の、例えば大腸菌とか指標菌に対して耐性がどれくらい出ているかということをまとめて、毎年、農林水産省の方に報告するということをしております。

そういう義務があるということです。

○石塚委員 JVARMとは別に、ピンポイントで使用農場ということですね。

○事務局 そうです。JVARMとは別に、製造販売業者で販売されているところがそれ

を、モニタリングをするということが義務づけられております。

○石塚委員 分かりました。ありがとうございます。

○下田部会長 他にいかがでしょうか。

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。

○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りますでしょうか。

特によろしいでしょうか。

ないようでしたら、以上で本日の議事を終了いたしますが、次回の部会開催日について事務局から報告があります。

事務局、お願いいいたします。

○事務局 次回の開催日については、委員の皆様からご連絡いただいた結果をまとめましたところ、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8月29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。

○下田部会長 それでは、次回開催予定は平成29年8月29日の火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、これで終了させていただきますけれども、本日はご審議いただき、ありがとうございました。

午後4時33分閉会