

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会動物用医薬品等部会

農林水産省動物医薬品検査所

薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会

平成27年12月11日（金）

14：57～17：20

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について

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ①ベコクサン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 7

（新有効成分を含有する動物用医薬品）

＊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

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

- ②ザクトラン メリアル・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 19

（新有効成分を含有する動物用医薬品）

＊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・・・・・・・・ P 32

- ・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
- ・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの

- (3) 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について
ジクラズリルを有効成分とする強制経口投与剤

ガミスロマイシンを有効成分とする注射剤

【報告事項】

- (1) 犬及び猫のスポットオン剤の使用者等に対するリスク評価ガイドライン
(案) について・・・・・・・・・・・・・・・・ P 3 5
- (2) 動物用医薬品の承認申請における一般薬理試験、並びに愛玩動物用医薬品の
毒性試験及び吸収等試験に関する資料要求の緩和（案）の修正につい
て・・・・・・・・・・・・・・・・ P 4 2
- (3) 動物用医薬品の諮問・承認状況について・・・・・・・・ P 4 4

V 開 会

午後2時57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始めたいと思います。

初めに、委員の出席状況を確認いたします。本日は上田委員、関崎委員、中西委員、西川委員、袴塚委員及び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。出席委員数ですけれども、現時点、まだ森川先生はいらっしゃっていませんけれども、一応、森川先生が来られて13名ということで、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。

続きまして、動物医薬品検査所長からご挨拶をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○所長 本日は、遠路お集まりいただきましてありがとうございます。厚くお礼申し上げます。本日、議題がそれほど多くないので、若干時間をいただきまして、最近のめぐる情勢を3点ほどご紹介したいと思います。

まず、1点目は国際関係で、V I C H 5。これは動物用医薬品の承認申請のデータ等に関する国際的なハーモナイゼーションの場がV I C H、人の医薬品であればI C Hというのがありますけれども、このV I C H。その公開シンポジウムが通算V I C H 5、5回目のものが日本で10月28から29日に開催されました。世界的にも、まだ5回目、公開シンポジウムという形はですね。日本では13年ぶりの開催ということで、前は、13年前にV I C H 2、第2回の世界の公開会議をやったということです。前後に、V I C Hの運営委員会とかアウトリーチ・フォーラム、いろんなことで通算1週間、その週はV I C H週間のような国際会議の週間でありました。報告させていただきますのは、内容として、日米欧の三極でハーモナイゼーション、今まで進んできたんですけれども、この会議の中で強く確認されたのが、新興国などの世界に、さらにハーモナイゼーションの輪を広げていく必要があると。これはもう、各極から発言がありました。一方で、新興国等は、ご存じのように、制度そのものがまだ未構築の部分がある。薬の承認、販売、いろんな規制がまだ未構築の部分があるということで、ここについて非常に懸念というか、早いところ、ちゃんとしていく必要があるということが確認されておりました。当所はO I Eのコラボレーション・センターにもなっております。アジアでリーダーシップをとって、さらに国際対応を強化していく必要があるというのが認識されたのかなと。1点目のところを集約すると、そういうことでございます。

2つ目は、今の動きでAMR、薬剤耐性菌関係です。これについては、既にご案内のように、5月にWHOがグローバル・アクション・プランというのを策定して、各国はナショナルプランを今後策定していくと。EU等では、もう既につくっているところもあるんですが、日本では今、鋭意作成を進めると。来年5月には、伊勢志摩サミットもありますので、何らかの形で日本の貢献というのを世界的にも示していければいいなというような状況であります。中でも、この耐性菌というのは、いろんなものが関係しております。一番は人の医療の中での耐性菌、院内感染と。当所の立場は、農林水産分野における耐性菌のモニタリングをする。動物医薬品検査所が基幹ラボになって、JVARMという農林水産分野のモニタリングシステムを既に構築させております。感染研のほうは人のほうの耐性菌のモニタリングシステム、JANISというものを構築して、それが連携して人と動物の評価を進めていく。それを適正使用につなげていくというところをさらに強固にしていくというのが流れで、我々のところのウイークポイントは、畜産分野については既にモニタリングを、もう十年来しっかりした、これは国際的にも評価されているモニタリングをやっているわけですが、水産のところのモニタリングは、まだ、それほどの実績がないと。あとペット関係は、まだ。これは世界的に体系的にやられていないのは、ペットとか環境ですね。あと農薬。その部分は日本もですが、国際的にもまだ未構築の部分で、そこについて、しっかりとしたというか、我々のモニタリングシステムをさらにそういうふうにかバーしていく、拡充していくということが重要なと。もう一つはやっぱり、途上国が一番の、中国や東南アジアでの薬の使い方と言えば大分違いますので、そういうところをやはり我々がリーダーシップを発揮していくのかなというようなところでございます。

3点目は、新聞報道等で耳にしている一般財団法人化学及血清療法研究所（化血研）に関してですが、状況を報告しておきますと、昨日、一昨日と、農林水産省のほうも立ち入り検査をしております。ただ、状況的には昨年来、化血研から随時、個別の相談を受けていたものもあります。例えばなんですけれども、製造方法が承認内容と若干違うんで、承認内容を変更して整理して、整理というのは記載を整備しようと。具体的な対応済みの事項では、ツベルクリンとの関係なんかは培養方法、1回で、ある一定の菌量まで培養するというのが承認書の内容なんですけれども、なかなか菌が増えづらい。菌量を確保するのに、培養液も培養方法も一緒なんだけれども、2段階で、2回に分けて増菌するというようなことをしたほうがちゃんと確保できると。現実には、そういうふうに製造したほう

がいろいろだろうということで、これは培地、培養液とか培養方法は変えないんですけども、承認書では1回でつくるとなっていたのが、現実には2回と。そこは2回と書いておかないと、承認書と齟齬が生じるということで。そういう整理をすると。そういうのが幾つもあって。ただ、新聞報道では血液製剤の隠蔽改ざん、そういうものが報道されていますので、ちょっとそういうイメージとダブってしまうと残念なんですけれども、我々のほうの立ち入りでは、そういう改ざんとか隠蔽とか、そういうものは今のところ確認されておりません。ただ、そういう製造過程でそういう工夫をしている部分について、承認書とずれているような部分がある。そういうところを整理していく必要があるというようなところが今の状況でございますけれども、いずれにせよ、昨日まで全面立ち入りしたんで、そのところは、きっちりと整理させていただいて、また必要であれば改善の措置というようなことを講じていくというような状況が、動物薬の部門での動きということであります。

ちょっと長々と3点、ご紹介いたしましたけれども、本日、よろしく議題のご審議をお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○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、さらに、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 それでは、資料の確認をさせていただきます。まず、机の上にお配りしております、配布資料一覧というのをご覧いただきたいと思います。それに沿って、説明いたします。まず、パソコンに入っているもの、赤字で書いてあるものですね。事前に送付させていただいております資料No. 1。パソコンの画面でご説明しております、資料No. 1から6というものが事前配布されております。そして、今日、新たに資料No. 10というのを追加させていただいております。これは資料No. 3の、ちょっと誤記がございましたので、訂正しております。上書きはしませんで、新たな番号をつけて、こちらに、10番とさせていただいております。あと、資料配布一覧のほうに戻っていただきまして、資料No. 7ということで、No. 7を振っております、動物用医薬品の承認申請における一般薬理試験、並びに愛玩動物用医薬品の毒性試験及び吸収等試験に関する資料要求の緩和（案）の修正ということで、2枚紙をお配りしているかと思います。そして次にNo. 8といたしまして、動物用医薬品の諮問・承認状況ということで、お配りしております。これも、2枚つづりになっております。

お手元にございますでしょうか。何か不備があれば、お知らせください。よろしいでしょうか。

それと、毎度のことで申しわけないんですけれども、お配りした中にチェックシートというのがございます。薬事分科会、審議参加の際の注意事項ということで、一枚紙をお配りしております。毎度同じもので申しわけないんですけれども、改めて自己点検ということで、またチェックして、お帰りの際に置いていただければと思いますので、ご記入のほどよろしくお願いいたします。

それでは、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。すみません。これは参考資料1という番号を振っております。配布の紙のほうでございます。よろしいでしょうか。

本日の審議品目、1ページから3ページまで、ご説明いたします。

まず、1品目め、1ページになります。ベコクサン、日本イーライリリーでございます。競合品目につきましては、3品目、挙げられております。牛用バイコックス、バイエル薬品株式会社。アップシード注20%、フジタ製薬株式会社。ダイメトンソーダ、Meiji Seika ファルマ株式会社。競合品目を選定した理由といたしまして、上記競合品目1は牛のEimeria属原虫によるコクシジウム症の発症防止に対する有効成分を含有する抗原虫薬であり、申請品目と最も類似する製剤であるため選定した。競合品目2と3については、抗生物質ではあるが抗コクシジウム剤としても使用できるサルファ剤で、臨床現場で一般的によく使用されている製剤であるため選定したということでございます。

2ページ目にまいりまして、2品目めのザクトラン メリアルでございます。申請者はメリアル・ジャパン株式会社です。競合品目は1品目挙げられておりまして、ドラクシンでございます。業者名は、ゾエティス・ジャパン株式会社です。競合品目を選定した理由といたしましては、申請品目と同じニューマクロライド系に分類される抗生物質であり、豚の細菌性肺炎に効能を有する点で競合すると考えられるためということになっております。

最後に3ページ目の、生物学的製剤の一部改正について影響を受ける企業リストでございしますが、読み上げを省略させていただきますが、こういった会社、微生物化学研究所以下の業者が影響を受ける会社となっております。

競合品目・競合企業並びに基準の改正等について影響を受ける企業については、以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明について、何かご質問、ご意見があればお願いいたします。いかがでしょうか。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、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 各委員から、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先生はございませんでした。しかし、岩田委員におかれましては、審議事項の1、ベコクサンの製造販売の承認に関する議事、並びに3の、同成分でありますジクラズリルを有効成分とする強制経口投与剤の審議にはご参加いただけますが、議決にはご参加いただけません。その他の委員のほうで、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先生はございませんでした。

事務局からは、以上です。

○下田部会長 ありがとうございます。

委員の先生方、よろしいでしょうか。

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、動物用一般医薬品調査会関係の①ベコクサン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 ベコクサンは、日本イーライリリー株式会社から申請されました、牛の経口投与剤で、ジクラズリルを有効成分とし、牛のコクシジウム症の治療及び発症予防を効能としております。本剤は、平成27年10月5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。また、ジクラズリル原薬及び製剤は、毒劇薬に指定しないことが妥当であると判断いたしました。詳細につきましては、事務局からご説明がありますので、お願いいたします。

○事務局 それでは、事務局よりご説明を申し上げます。

それでは、パソコンの中、資料をお開きいただきまして、資料1をダブルクリックして、お開きください。お開きいただきましたら、右上の自由となっているところを聴講者とい

うモードに切りかえていただければと思います。その後、その左のほう、検索と書かれたものの左のほうに、箇条書きみたいなアイコンがございますけれども、これを押していただきますと、左側に、しおりみたいなものが出てまいります。このモードですと、真ん中の緑色の仕切りを左右に動かしていただきますと、自由に大きさを固定して見ることができますので、適宜お好みの大きさに固定していただいて、ご覧いただければと思います。よろしいでしょうか。それでは、ご説明申し上げます。

まず1ページ目でございます。審議経過表でございます。本品目、販売名はベコクサン。申請者は日本イーライリリー株式会社でございます。効能または効果は6番でございますが、牛のEimeria属原虫によるコクシジウム症の治療及び同コクシジウム症の発症防止でございます。用法・用量は、その上、5番にあります、牛（3カ月齢を超える牛を除く）。体重1kg当たり、ジクラズリルとして1mg（製剤0.4mL）を単回経口投与する。本剤投与後1日間は食用に供する目的として出荷等を行わないこと、とされております。

それでは、内容につきましてご説明申し上げます。ページめくっておりますが、ページ、変わっておりますでしょうか。ページが変わっていない委員はいらっしゃいませんか。大丈夫でしょうか。それではご説明申し上げます。

本製剤の対象となります、牛のコクシジウム症でございますけれども、こちらのほうはもう、よくご存じの委員も多いかと思っておりますけれども、コクシジウム症、牛の腸管に寄生するいわゆるコクシジウム。属で言いますとEimeria属と申しますけれども、これが引き起こします感染症でございます。子牛の段階、もしくは育成牛のほうに多発いたしまして、臨床現場では非常に大きな問題となっている感染症でございます。その下、表1－2に、日本で見られておりますコクシジウムの病原性の強さ等を、種類ごとにまとめた表がございます。これを見ますとやはり寄生部位、小腸等に寄生いたしまして、出血、下痢等を主たる症状とするような疾患を引き起こすものでございます。こちらのほうが、図のほうに、コクシジウムの感染と生活環のところがございます。消化管に感染する原虫は、こういうような生活環をとるものがございますけれども、このようにして、牛と外をこういうふうに循環して、循環した生活環を持つものでございます。発症いたしますと、やはり重症では激しい下痢から脱水、血便等を起こしまして、これが重症になりますと、血便等で死亡に至るといようなこともあるものでございます。非常に畜産農家にとっては、損耗の大きい疾患でございます。

国内の状況でございますけれども、このページ3行目ぐらいからございますけれども、

国内での汚染率はおおよそ44～59%と言われておりまして、このうち感染したものの5%が、臨床症状を発生するというふうに言われておるものでございます。

以上のような、コクシジウム症でございますけれども、現在、コクシジウム症に対しては、有効な治療法といたしまして確立されておりますのは、環境から循環した、そういう生活環を持つものでございますので、その飼育環境を、やはり清浄にするということが一つのポイントではございますけれども、それ以外に、現在までにコクシジウム症を対象疾患として承認された薬剤もございます。

こちらにございますように、最も本剤に近いものとしたしましては、同種同効品のご紹介でもございましたけれども、牛用バイコックスと言われるものがございます。こちらはバイエル薬品のものでございますけれども、本製剤の有効成分と類似したトルトラズリルを主成分とするものでございます。しかしながら、トルトラズリルに関しましては、効能効果が発症防止の方しかございまして、本製剤が申請しております治療の方の効能は有しておりません。また、この表、一番下にございますけれども、使用禁止期間が、出荷まで約59日間という非常に長い使用禁止期間が設定されているのが特徴でございます。

そのほか、発症いたしましたものの治療といたしましては、主にコクシジウム等、原虫に有効性を持ちますサルファ剤が臨床現場では多く用いられております。こちらでございますように、スルファモノメトキシシンもしくはスルファジメトキシシンといいました、そういったサルファ剤が主に用いられているところでございます。

なお、本剤につきまして、残留基準値のお話でございますけれども、本剤の有効成分ジクラズリルでございますけれども、既に実は、インポートトレランスが申請されておまして、輸入食品に対する残留基準値でございますけれども、こちらのほうが、もう既に設定されております。これによりまして、こちら残留基準値の表1－10にございますような残留基準値が設定されているものでございます。本申請に当たりました、残留試験等につきましては、この残留基準値をもとにして試験を行っているところでございます。

以上のようなプロファイルを持ちます本製剤でございますけれども、本申請に当たりましては、添付資料といたしまして、今申し上げました起源または開発の経緯、新有効成分含有動物医薬品でございますので、物理的・化学的試験並びに規格及び検査方法、製造方法、安定性に関する試験、急性毒性に関する試験、亜急性、慢性毒性に関する試験、特殊毒性に関する試験、安全性に関する試験、これは対象動物を用いた試験でございます。また、効力を裏づける試験として、薬理学試験等が設定されております。また、一般薬理に関す

る試験、吸収、分布、代謝、排泄に関する試験、臨床試験、最後に残留試験が行われておりまして、各資料が添付されております。

以上のような資料につきまして、事務局並びに調査会におきまして審査、審議を行ってまいったものでございます。代表的な試験といたしまして、臨床試験及び残留試験について、ご説明申し上げます。

まず、臨床試験でございます。臨床試験につきましては、日本国内で行われまして、コクシジウム症に対しまして、治療試験と予防試験の2試験を行っております。まずこちらのほう、治療に関する臨床試験でございます。試験方法のところ、真ん中あたりから下をご覧くださいければと思います。被験薬といたしましては、本申請製剤ジクラズリル懸濁液でございます。こちらのほうを被験薬といたしまして、対照薬といたしましては、治療に関するものでございますので、スルファメトキシナトリウムの純末とございますけれども、スルファモノメトキシンを対照薬といたしまして試験を行っております。

その下、試験施設、供試動物でございますけれども、供試動物は2段落目ぐらいでございますけれども、概ね3カ月齢未満の子牛とし、試験施設においてコクシジウム症を自然発症した子牛としております。なお、コクシジウム症の発症等の基準につきましては、次のページの臨床スコア基準に従っております。こちらのほうが臨床スコアの基準でございます。この基準をもとにして、評価等を行っているわけでございます。

続きまして下、試験群の設定及び割りつけでございますけれども、対照薬群、被験薬群ともに、およそ30症例を組み入れまして、国内2施設を用いまして行っております。合計といたしましては被験薬60症例、対照薬30症例の合計90症例を組み入れるということでございます。

次に、有効性の判定基準でございます。このページ、一番下のほう、(3)のところをご覧くださいければと思います。その上のほうに、有効性の評価の方法等がございます。こちらにおきまして、その臨床症状の改善率とそれに基づく有効率を算出したしまして、主たる評価項目といたしましては、その(3)番の①～③でございますけれども、試験7日における被験薬群の有効率が90%以上であった場合、試験7日における被験薬群の有効率が対照薬群と比較して同等以上であった場合、もしくは試験の3日目、7日目及び14日目における被験薬群のOPG値、こちらのほうはコクシジウムのオーシストの排泄にかかわる数値でございますけれども、こちらが対照薬群と比較して同等以下であった場合に、このいずれかに適合した場合には、被験薬の有効性が認められたと定義しております。

続きまして、安全性の評価でございますけれども、2) がでございますけれども、確認された有害事象のうち、被験薬を投与したこととの関連性が否定できない事象について、被験薬群と対照薬群との比較により検討したとのことでございます。

このページ、下のほう、実施施設①のところに、具体的な試験施設についての記載がございます。片方、実施施設①のほうは肉用牛を主に飼育している農家でございます。これに對しまして、実施施設②のほうは、乳用牛を主に飼育しているところでございます。この肉用牛と乳用牛、両方の牛を組み入れて試験を行っているわけでございます。

その結果でございます。こちらのページの上の表でございます。表14－8でございますけれども、有効率の推移というところで、先ほどの主たる評価項目でございますけれども、真ん中のカラム、7日のところの有効率のところをご覧くださいだと思います。全施設もしくは各施設ともにでございますけれども、被験薬の有効率は、およそ90%を超えておりますので、最初に定義いたしました有効とみなせる基準はクリアしております。

次にコクシジウムのOPG値の推移でございますけれども、こちらのほうも対照薬群と比べまして有意に低い数字となっております、最初に定義した基準をクリアしております。

続きまして、安全性に関する評価でございます。このページ、一番下のほう、(3) 番をご覧くださいだと思いますけれども、この2行目、確認された有害事象でございますが、被験薬群で60症例中4例の有害事象が認められております。しかしながら、この4例でございますけれども、これは、細菌性腸炎、細菌性肺炎、ウイルス性の腸炎を主因としたものというふうに判断されまして、こちらのほうは被験薬の投与とは関連しないというふうに判断されております。

続きまして、こちらのほうでございますが、次に発症の防止にかかわる臨床試験についてでございます。こちらのほう、試験方法につきましては、基本的には治療と似たプロトコルを立てておりますけれども、試験方法の上、被験薬及び対照薬のところ、対照薬のほうでございますが、こちらのほうは最も類似する対照薬でございます、先ほど申し上げました牛用バイコックスを対照薬として置いております。試験施設、被験動物は、治療のプロトコルと似ておりますけれども、概ね3カ月齢未満の健康な子牛を用いまして、発症農家等、用いました農家等の状況から、高率にコクシジウム症の発症が予想される、そういったハイリスク群の子牛を選定したとのことでございます。具体的な供試頭数は、その下、表14－13にございますけれども、被験薬群が80例。それに対しまして、陰性対照と申

しまして何も投与しない群も置まして、それを80症例。陽性対照といたしまして、対照薬を投与するものが40症例。合計200症例を用いて、試験を行っております。

有効性と安全性の評価の基準でございますけれども、有効性の評価でございますけれども、1)番でございますが、下記のいずれかの主評価項目に適合した場合、有効性が認められると判定しております。それでございますけれども、①コクシジウムの発症率が陰性対照群と比べて有意に低くて、かつ陽性対照群と比較して同等以下であるということ。もしくは②でございますけれども、OPG値が陰性対照群と比較して有意に低く、かつ陽性対照群と比較して同等以下であるという、いずれかの条件をクリアすれば有効というふうに判断しております。

試験結果でございます。試験結果、施設の概要、こちらのほう、下半分のところがございますけれども、同じように、肉用牛を主に飼育している農家及び乳用牛を主に飼育している農家から選んで、組み入れております。解析対象の症例は、全症例を解析対象としております。

続きまして、結果でございますけれども、この真ん中あたり、5)番、有効性評価の結果のところでございます。それぞれ、コクシジウム症の発症率ですが、被験薬群、陰性対照群及び陽性対照群で、それぞれ0%、40%、0%となりまして、被験薬、陰性対照群との間には有意な差が認められております。このようなことから、試験前に定義いたしました、有効と判定される基準をクリアしております。また、OPG値につきましても、陽性対照群との間で群間に差は見られておりません。こちらのほうが、実際の値のほうになります。

安全性の所見でございますけれども、臨床観察の所見でございますけれども、被験薬の投与に伴う臨床的な異常は認められず、重篤な有害事象の発生もなかったとのことでございます。それを含めまして、安全性に関する全体的な評価といたしまして、被験薬投与後7日間、観察した結果でございますが、被験薬投与に関連すると思われる異常は認められなかったという結果が得られております。

続きまして、残留に関する試験成績をご紹介します。こちらのほう、残留性に関する資料でございますけれども、まず、この試験成績につきましては、まず残留分析のためのバリデーション試験が行われておりまして、そのバリデーションが行われました、その手法を用いまして、下のほうでございますけれども、残留試験を行っております。残留試験のほうをご説明申し上げますが、試験のプロトコル自体は、ガイドラインに従って試験

を行っております。ここでは結果のみ、ご説明申し上げます。こちらのほうが、試料を分析した結果でございます。表15－9に表がありますけれども、こちらのほうが分析結果でございます。0.5日から3日まで経時的に採材しておりますけれども、1日目で、残留が各臓器に認められておりますけれども、2日、3日となりますと、ほぼ消失が見られているという結果でございます。こちらのほうを用いまして、本製剤につきま、休薬期間の設定の統計解析を行っております。その結果でございますけれども、このページ、最後から3行目でございますか、本試験における消失相に入った最初の時点である休薬1日における肝臓のU T L、その他の臓器の組織の平均＋3 S Dから求めておりまして、推定される休薬期間は、1日というふうに考えられております。

最初の審議経過表のほうに戻ります。以上のような成績をもちまして、まず、8－1のところでございますけれども、平成27年7月24日に開催されました動物医薬品残留問題調査会におきまして、ご審議をいただきました。その結果、概要中の不適切な箇所を整備するとともに、分析法の記載が不十分な箇所を修正することというご指摘をいただきまして、継続審議となりました。この中で誤記その他、概要書等に修正点を多数ご指摘をいただきまして、そちらのほうにつきまして、申請者から全て指摘に従いまして、修正がなされております。この修正をもとに、その次、平成27年10月21日の同調査会におきましてご審議をいただきまして、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、段は上のほうに戻りますが、平成27年10月5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、ご審議をいただきまして、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、また原薬ジクラズリル及び製剤は毒劇薬には指定しない、再審査期間を6年とするとの結果をいただきました。

以上をもちまして、このたび当部会におきまして、ご審議をいただく次第でございます。

品目のご説明は以上でございますけれども、ご審議に先立ちまして、本日ご欠席の、西川委員から、事前にご質問をいただいております。

まず1点目でございますけれども、お配りする資料としてはご用意しておりませんけれども、口頭でご紹介させていただきます。本剤の安全性試験全般に係ることですが、同じエンドポイントに対して無影響量、NOELですね。NOELと無毒性量、NOAELが用いられているので、可能な限り区別して用いることとのご指摘をいただいております。こちらにつきまして、事務局が受けております申請者からの回答で、当該試験成績によっ

て得られたものを記載しているとのことでございまして、本剤有効成分は既に食品安全委員会での食品健康影響評価を受けており、当該評価におけるADIは、NOELを用いて設定されていることから、概要書の結論のにおいてはNOELを用いて記載しているとのことでございます。たまたまNOAELとNOELが同じ値が多くて、混在しているかのような記載となっておりますが、申請者は明確にNOELとNOAELを分けて記載しているということでございました。これにつきまして、西川委員からは、それに対して新たにご意見をいただきまして、そもそもNOELの判定根拠として、所見のほとんどが毒性と考えられるもので、単なる影響ではないということで、したがって、少なくとも概要書の中では、食品安全委員会でNOAELと判断したものは全てNOAELで統一すべきですと。

○事務局 すみません。今、説明しているのは、このお配りしたものではないやつですね。

○事務局 すみません、口頭でございます。

NOELとNOAELは明確に区別した上で、最少のNOELにより、ADI設定を行っていますとのことでございます。こちらは、意見を考慮いたしまして、申請者のほうに、NOELとNOAELのところを、NOAELと判断されるものについてはNOELに統一すべきと、このような記載整備を指示をしたいというふうに思っております。こちらのほう、残念ながら、西川委員から、まだこれでご了承するというご意見はいただいておりますけれども、もしこの場で特にご意見がないようでしたら、事務局のほうに、ご一任をいただきまして、西川委員と相談の上で、適切にここは修正させていただければというふうに考えております。

続きまして……

○事務局 今のは、要は、試験データの中でNOELになっているのが、実際の出ているデータからいくとNOAELなんじゃないかというような趣旨の指摘でありまして、実はもう食品安全委員会で、同じデータを既に評価していて、そこはNOAELに統一しようというような結論が出ているんで、今回のデータも、要はそういうふうな扱いにすればいいんだと思うんですけれども、そこを西川先生に、それでよろしいでしょうかと確認したいということです。

○事務局 よろしいでしょうか。

続きまして、西川委員からいただきました2点目のご指摘でございます。こちらは、今、事務局から配付させていただきましたものでございます。ご意見といたしまして、対照群

における病理組織所見。まず、慢性毒性と発がん性試験における、小葉中心性肝細胞肥大などを記載する意義を、ほとんどないと考えられるので、再考することとのご意見をいただいております。これにつきまして、申請者から、ご指摘は、概要書の中、10ページの、病理組織学的検査の非腫瘍性変化の結果に係る記載であると認識しております。ここに記載された所見は被験物質投与群に認められた所見ですが、同じ所見が対照群においても認められていることから、毒性学的に意義はないと考えます。したがって、この記載の後ろに次の一文を追加したいと考えます。「なお、これらの所見は、対照群においても認められた所見で、意義のあるものではないと考える」との回答をさせていただいたところでございます。

これにつきまして再度、西川委員から、対照群において肝細胞の肥大の所見が高頻度に見られていることは通常あり得ないことであると。これが事実であれば、疾患動物で試験を実施したことになり、試験自体を無効とみなさざるを得ませんというご回答をいただきました。これにつきまして申請者のほうから、簡単にかいつまんで申し上げますと、この見られました小葉の中心性肝細胞肥大のような所見でございますけれども、こちらが発がん性試験ですとか慢性毒性試験ですので、最終25カ月まで試験を行っているわけでございますけれども、この死亡率が50%程度になっている最終のところで見られているものが多かったということでございます。特に死亡率について初期の段階で多かったということもありませんし、背景のデータの中で推移をしていると。また、ほかに動物の使用管理、対象動物の一般状態、臨床学的所見等においても、特段、問題になった所見はないことから、適切に試験は行われていると考えるということでございます。また、同じこのデータでございますけれども、実は既に食品安全委員会でも審査をされておりまして、その中で特に何かこの点につきましてご意見があったということは聞いておりません。また、それ以外も、やはりこのようなことから、対照群における所見というのは、この試験の品質に与える影響というのは恐らくないのではないかと、そういった申請者からの意見を得ております。

次のページに、マウス等のそういった実験の状況から少し考察をしていただいたものを書いております。やはり長期間の試験であるということ、その結果、発現率が増加しているということは間違いはありませんけれども、試験に対しては特に影響はなく、試験は妥当に行われたものというふうに考えているというふうな趣旨のものでございます。こちらの回答につきましても、西川委員のほうに送付をしているところでございますけれども、

まだ残念ながら、西川委員からのご意見は、まだいただいております。こちらのほうにつきましても、この場で、ご出席いただいている委員からご意見を頂戴いたしまして、特にこの回答で問題がないということであれば、西川委員からのご意見を事務局のほうで承らせていただきまして、その結果により、本製剤の承認等につきまして、取りまとめさせていただければというふうに考えている次第でございます。

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。

ただいまの説明につきまして、まず全体的な説明に対して、先生方、何かご意見あるいはご質問あれば、お願いいたします。いかがでしょうか。

鬼武先生、お願いいたします。

○鬼武委員　素人なので、場違いな質問かもしれませんが、ちょっと教えていただきたいんですけれども。今、ページがどこか忘れたんですけれども、主剤のジクラズリルは、製法のところで、中間物質としてヒドラジンができて、最終的には閉環してというふうな記載があったと思うんですけれども、最終の主剤にはヒドラジンというか、そういう形態で残留するという形はないというふうに理解していいんでしょうか。その点、教えてください。よろしくお願いします。

○下田部会長　いかがでしょうか、事務局。

○事務局　240ページをお開きいただければ、この製造方法のフローがございますね。

○事務局　製造工程中の不純物ということになるのかと思いますけれども、とりあえず、規格上はクリアして、見られないという前提で審査をしております。

○鬼武委員　通常こういうような場合ですと、主剤で不純物が、ヒドラジンといたら発がん性と思ったので、お尋ねをしたんですけれども、99か100ということで、規格としては検出限界というか、ないというふうに見ていいということでしょうか、重ねてお尋ねして申しわけないんですけれども。

○事務局　240ページ、恐らく鬼武委員ご指摘のヒドラジンではなくて、ヒドラゾンという化合物かと思います。いわゆる発がん性物質として認められていますヒドラジンと、部分的にちょっと類似する部分というのはないわけではないんですけれども、恐らく化合物としては別の化合物になるだろうというふうに思います。また、規格及び検査方法で、類縁物質のところ、類縁物質について、一定の範囲内で全ての類縁物質を一応見てはおるんですけれども、そちらのところで、このものに関する、由来すると見られるような類縁物

質というのは、主たる類縁物質としては見られていないということから、恐らくご懸念のような発がん性物質にかかわるような、そういったものは出てくるということは、恐らく可能性としては低いだろうというふうに考えております。

○鬼武委員 わかりました。ありがとうございました。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

特にないようでしたら、それでは次に、まず西川先生の最初のほう、この申請資料の中で、NOELとNOAELの使い分けということですが、この点については、いかがでしょうか。先ほど事務局のほうから、食品安全委員会のほうに合わせるということで、訂正していくということをしたかどうかという、そういうご提案でしたよね。

○事務局 はい。

○下田部会長 その点については、いかがでしょうか。先生方、よろしいでしょうか。

それでは、この点について、あと西川先生に了解をとらなければいけないので、西川先生にご了解いただければ一応、その点についてはクリアということにさせていただきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

それでは次、もう一つ、先ほど説明があった話を、肝臓の病変が出るという、比較的高い頻度で出るという問題ですが、これについてはいかがでしょうか。児玉先生、いかがでしょうか。ご専門の立場から、お願いいたします。

○児玉委員 マウスの発がん性で、25カ月を過ぎて死亡率50%の実験の最後のところの解剖で、こういう結果が出ている。これを普通に発がん性の結果だけ見せられて、対照群にこれだけ肝細胞の腫大が見られるということは、対照群に見られていますので、恐らくかなりクオリティとしては低い実験になります。これを見せられて、対照群、検体投与群も同じように出ていますと言って、両者に差がないからといって、これが成立するかと言うと、まともに見たんじゃ、これは成立しません。そういうレベルの、クオリティの低い実験であります。どこで判断するかというと、自社のバックグラウンドにそれが入っているから、それでいいんだとか、安易な逃げというか、そういうところで判断して、だから差がないからいいというのは、ちょっと安易に流れ過ぎます。

これをまともに評価すれば、多分ここで書いてあるとおり、疾患モデル動物を使った相互の比較でという話に、当然なってきたてしまいます。ただ、25カ月の発がん性を、もう一回きちっとやりなさいとか、環境整備してやりなさいと言うと、とてもじゃないけれども、やりきれない実験なんです。ものすごく費用も時間も人手もかかりますんで。ですから何

とか、この出てきたデータで評価するとなると、クオリティは低いながらも、差がないからしょうがないかと。ただし調査会とか部会とかでは、この程度のクオリティの低い実験はなるべく出してくれるなど、ちゃんと見ることは見えて、対照群にもかなりの例数が出ていますから、これは本当は耐えられないんですよ。ただし、2度同じことをやるというわけにもいきませんので、気が進まないながらも、このデータで判断せざるを得ないだろうということのレベルで言うと、しょうがないかなと。ただ、いろんな意見は出ていますよということを、きちっと言っていたきたい。

それからもう一つ、2枚目の上から2行目のスイスマウス云々というところから6行ぐらいですか、「ほとんどなくなってきました」という一文がありますけれども、これは必ずしもこの回答書に入れる必要ない文章ですので、これを落としても全く差し支えないものです。

以上、こんなところでよろしいでしょうか。

○下田部会長 はい、ありがとうございます。

児玉先生のご意見は、試験そのものは確かにグレードは決して、むしろよくないというものであるけれども、もう一回やるというのも大変なので、何とかこの形で判断しようとするれば、やむを得ないけれども、認めると。ただし、意見は言っていたきたいということですが、先生方ほかにはいかがでしょうか。そのような対応でよろしいでしょうか。そうしたら、この点についても西川先生にご相談いただいて、ご了解が得られましたら、部会としては認めるという方向でよろしいでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思いますけれども。

恐れ入りますけれども、岩田先生、ちょっと下がっていただくという。椅子を引いていただければ結構です。ありがとうございます。

それでは、先ほどの2点、1つは修正ですね。それから、もう一つは、認めるけれども意見をつけるということを前提として、ご承認して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が、よろしいでしょうか。ただし、西川先生のご了解を得ることが前提であるということです。じゃ、一応そのような形でお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本製剤につきましては、西川委員からいただきました、ご指摘2点につきまして、回答等をもとにつきまして、資料等については適切に整備をするといったことを条件といたしまして、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医薬品ということで6年間、原薬及び製剤は毒劇薬には指定しないこととさせていただきます。ありがとうございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、引き続き関連審議事項といたしまして、審議事項（3）となっておりますが、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の、ジクラズリルの有効成分とする強制経口投与剤について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、左上の書棚のボタンを押して、最初の画面に戻ってください。それから、資料No. 4のファイルをお開きください。

ただいまご審議いただきましたベコクサンについて、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。本剤はジクラズリルを有効成分とする強制経口剤となりますので、その項目を追加いたします。各項目は、承認申請書の記載に基づき、使用対象動物欄には「牛（生後3カ月を超えるものは除く。）」用法及び用量欄には、「1日量として体重1kg当たり1mg以下の量を強制的に経口投与すること」、使用禁止期間欄には、「食用に供するためにと殺する前1日間」と記載いたします。

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。

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

じゃ、このことについては、それでご了解いただいたということで、よろしいでしょうか。ただし、全て承認が決まってからは、オーケーであるということです。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、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、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の②、ザクトラン メリアル製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会長の岩田先生から、ご説明をお願いいたします。

○岩田委員 それでは、よろしくお願いいたします。

ザクトラン メリアルは、メリアル・ジャパン株式会社から申請されました豚の注射剤で、ガミスロマイシンという抗菌性物質を有効成分とし、豚の細菌性肺炎を効能としています。本剤は平成27年10月6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、また、ガミスロマイシン原薬及び製剤は、毒劇薬に指定しないことが妥当であると判断いたしました。詳細につきましては、事務局のほうから説明がございますので、よろしくお願いしたいと思います。

○事務局 それでは、事務局よりご説明申し上げます。

それでは、書棚のほうに戻っていただきまして、資料2のザクトラン メリアル部会審議資料と書かれたファイルをお開きいただければと思います。お開きいただきましたら、先ほどと同じように、聴講者モードのほうに入っていただければと思います。よろしいでしょうか。

本品目は、販売名ザクトラン メリアル、申請者はメリアル・ジャパン株式会社でございます。成分及び分量は、本品1mL中にガミスロマイシンとして150mgを含有する筋肉内の注射を目的にする注射剤でございます。効能または効果は6番でございますが、有効菌種、本剤感受性のアクチノバチルス・プルロニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダ、マイコプラズマ・ハイオニューモニエの、適応症は豚の細菌性肺炎でございます。用法・用量は、その上でございますが、体重1kg当たり、ガミスロマイシンとして下記の量を単回頸部筋肉内に注射するものでございます。豚の場合、6mg（力価）/kgでございます。休薬期間は13日間と設定されております。

それでは、本品目の内容につきまして、簡単にご説明申し上げます。

まず起源または開発の経緯でございます。こちらのほう、こちらのページ、今、545ページが出ておりますが、よろしいでしょうか。有効成分及び製剤等の情報でございますけれども、ここに示しております化学構造が、本製剤の有効成分でありますガミスロマイシンの化学構造でございます。ご覧いただきまして明らかなように、大きな環を真ん中に持っておりますけれども、総称して、マクロライド系の抗生物質と言われるものでございます。そのマクロライドの中でも、本剤ガミスロマイシンは、いわゆる15員環というふうに言われるマクロライドに所属するものでございまして、人用の医薬品として汎用されておりますものと非常に類似した構造を有するものでございます。また、その有効性、また肺組織等に非常に移行性が高いという、そういった特徴から、近年、呼吸器疾患のほうに多様されまして、いわゆるニューマクロライドと言われるようなものでございます。マクロライドに共通するような特徴でございますけれども、非常に肺組織ですとか、そういう呼吸器のほうに非常に移行性が高いという、そういう特徴を有して

おります。マクロライドに共通する作用機序でございますけれども、この図の下でございますけれども、作用機序といたしましてはマクロライドと同様でございますが、細菌のリボソームの50Sサブユニットの23SrRNAに結合いたしまして、タンパク合成を阻害するという事を主な作用機序にしております。

こちらのほう、開発の経緯でございます。上のほうでございますけれども、実はこの製剤、ザクトラン メリアルは、これ以前にザクトランという製剤がございまして、こちらのほうは以前、この部会でもご審議いただきまして、申請者は明治製菓株式会社でございましたけれども、牛の細菌性肺炎に適応を有する注射剤といたしまして、現在、製造販売承認を行われているところでございます。現在、ザクトランにつきましては、食品安全委員会での審議が終わりまして、現在、厚生労働省のほうに意見を聴取している段階でございます。

また、本製剤につきましては、そのプロファイル等から、二次選択薬としての位置づけというふうに考えられております。このページの一応、下のほうでございますけれども、本製剤につきましては、ニューマクロライドに属するマクロライド系抗生物質として、二次選択薬としての開発がなされているものでございます。いわゆる第一次の選択薬が効かなかったときに用いるための製剤という位置づけでございます。

本剤と類薬との比較でございますけれども、いわゆるニューマクロライド系に属するもので、豚に効能を有するものとしたしましては、このページ、右のほうの表でございますけれども、ツラスロマイシン製剤というのがございます。こちらのほう、メーカーはゾエティス・ジャパン株式会社でございますけれども、商品名といたしましてドラクシンというものでございます。こちらのほうもガミスロマイシンと非常に類似した、いわゆるニューマクロライドとして位置づけられている製剤でございまして、既に上市されて、臨床現場において用いられております。

次に、本製剤の必要性といいますか、意義でございますけれども、真ん中、1－4のところをご覧いただければと思いますけれども、先ほど申しましたように、ニューマクロライド系の特徴ではございますけれども、肺への優れた移行性がございます。それゆえでございますけれども、1回の投与で有効であると。連日投与する必要がなく、単回投与で効果を発揮するというのが、畜産現場におきまして非常にメリットになるだろうというふうに考えているところでございます。

続きまして、表1－7に、諸外国における承認状況がございます。まず、本剤につき

ましては、2008年にEU諸国等で承認を得ております。その後、北米及び南米等におきまして承認を順次取得いたしまして、2014年には、ロシア等におきましても承認を得ております。

次に、本剤、抗菌性物質ということで、公衆衛生上の事項がまとめられておるところでございます。ガミスロマイシンでございますけれども、中段あたりにございますけれども、本剤は動物専用に開発された抗生物質であるということ。人用の抗生物質と類似しているものはございますけれども、直接同じものを使っているというわけではございません。しかしながら、マクロライド系の特徴でございますけれども、やはり類似のところでは交差耐性を示すと考えられておりますけれども、申請者によりますと、現在のところ、本剤を使用することによって、薬剤感受性の変化につきまして、モニタリング等の結果、海外の状況を含めて、報告はされていないとのことでございます。

また、本剤との類薬でございます、ドラクシンのほうでございますけれども、2012年に、食品安全委員会におきまして、食品健康影響評価を薬剤耐性菌につきまして受けておりまして、ニューマクロライドに共通、恐らく類薬でございますけれども、リスクの程度は中程度というふうにされておるところでございます。

また、こういったことも加味しまして申請者のほうも、その方向で開発をしておりますけれども、市場の必要性があることを獣医師が判断した上で、一次選択薬に次ぐ二次選択薬としての使用を徹底するということがなされて、考慮されております。

以上のようなプロファイルを持ちます本剤でございますけれども、申請に当たりましては、本剤は、牛のほうもまだ承認はされておられませんので、扱いといたしましては、新有効成分含有動物用医薬品ということになります。そういったことから、添付資料といたしましては、求められる資料、フルデータがついておりまして、開発の経緯、物理的・化学的試験、製造方法に関する資料、安定性に関する試験、急性毒性、亜急性、特殊毒性、安全性に関する資料、効力に関する資料、一般薬理試験、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料、臨床試験に関する資料、最後に残留試験に関する資料が添付されているところでございます。

以上の申請資料でございますけれども、こちらにつきましても、主要な項目であります臨床試験と残留試験につきまして、ご説明申し上げます。

申しわけございません。本剤の臨床試験につきましては、まず、豚のマイコプラズマ肺炎に対する国内の野外臨床試験がございます。これに続きまして、細菌性肺炎に対す

る国内の野外臨床試験が2本目としてついておりまして、それにプラスする形で、細菌性肺炎に関しましては、本当に二次選択薬としての症例に対する試験が添付されておりまして、合計3本の臨床試験が本申請には添付されているところでございます。

まず、豚のマイコプラズマ肺炎に対する国内の野外臨床試験でございます。こちらのほう、試験を簡単にご説明申し上げますけれども、表14-1-1に供試動物としてございます。症例数といたしましては、○症例を組み入れまして、年齢としましては、1カ月齢から2カ月齢です。およそこういった肺炎を起こしやすい年齢というふうにお考えいただいても結構かと思えます。体重は○から○kgの通常よく飼育されている品種でございます。健康状態といたしましては、マイコプラズマ肺炎が認められた豚ということで考えております。本試験は、この表14-1-2にございますけれども、供試動物の割りつけとございますけれども、本剤投与群といたしましては、本剤のザクトラン メリアルを申請の用法・用量どおり投与いたしまして、対照群といたしましては、プラセボといたしまして生食注を用いております。

次に、有効性の評価でございますけれども、こちらのほう、上のほうでございますが、本剤、有効性評価は○日目から○日目まで、いわゆる、およそ○カ月でございますけれども、までの○○○あるいは○日目の○○○及び○日目の○○○○○○○○○○でございますね。こちらのほうを主要な評価項目として挙げております。有効性の主要な評価項目は、その下でございますけれども、投与○日から○日目までの○○○が対照群を有意に上回っていた場合に有効というふうに判断しております。

続きまして、その結果でございますけれども、この表の14-1-5でございます。こちらのほうで、○○○○及び○○○○の統計解析を要約しております。こちらのほうでご覧いただきたいのは、右側のほう、○○○というところで、○日から○日までの○○○を見ていただければと思えますけれども、対照群が○kgというところに対しまして、投薬群が○kg。統計解析の結果、有意に投薬群が上回っているという結果が得られておりまして、有効性の評価基準をクリアしております。

続きまして、安全性の評価でございますけれども、まず注射剤でございますので、やはり投与部位に損傷を起こす場合がございますけれども、こちらのほうに記載されておりますように、全ての観察時点で投与局所におきまして、目立った異常は認められなかったという報告がございます。

続きまして、その他の有害事象でございますけれども、有害事象と書かれているこの

文章の4行目からぐらいでございますけれども、治療期間中に、本薬投与群60頭中、13頭の供試動物に肺炎に伴う症状で斃死が見られております。ただ、それ以外のものにつきましては特に大きな有害事象は認められておらず、これらの有害事象は治験薬との因果関係は否定されております。

続きまして、豚の細菌性肺炎に対する国内の野外臨床試験でございます。こちらのほうも簡単にご説明申し上げますが、表14-2-1に供試動物のところがございます。こちらのほう、ご覧いただければと思いますけれども、ほぼマイコプラズマ肺炎に対する供試動物と類似したというような形になっております。年齢は〇カ月から〇カ月齢ぐらい。体重は〇kgから〇kgとなっております。健康状態としましては、細菌性肺炎の感染症が認められた豚ということになっております。このページ、表の14-2-2をご覧くださいいただければと思いますが、供試動物の割りつけのところでございます。投薬群としましては、本剤を承認申請の用法・用量どおりに投与いたしまして、対照群といたしましては〇〇〇〇〇〇〇〇〇を用いております。こちらのほうは、有効成分を〇〇〇〇〇のものでございますけれども、こちらを対照薬といたしまして用いております。こちら、承認の用法・用量どおりの投与となっております。

有効性の評価基準でございますけれども、有効性の解析は、このページ一番下の行でございまして、主たる有効性の評価は、〇日目の有効率でございます。これが投薬群は対照群より有意に劣るという帰無仮説を棄却することによって、検定を行っております。有効性につきましては、その上の評価基準のところがございますようなスコアを用いまして、有効率を算定しております。

その結果でございます。このページ、表14-2-4、〇日目の有効率の統計解析の要約というところをご覧くださいいただければと思いますが、投薬群と対照群で、有効率につきましては、投薬群が〇、〇%、対照群が〇で、非劣性マージンを〇として、〇%の危険率で下側の信頼限界をとったところ、非劣性マージンを上回っておりますことから、対照群に対しての非劣性が証明されたというふうに結論づけております。

続きまして、安全性の評価でございますけれども、こちらのほう、最初に投薬部位の観察でございますけれども、こちらにつきましても、全ての観察時点で特に投薬に伴う局所の異常は認められなかったということでございます。

次に、有害事象等でございますけれども、一般的な細菌性肺炎の症状等以外に、有害事象は認められなかったと報告されております。

次に3番目でございますけれども、この細菌性肺炎に関しまして、二次選択薬に関する国内で臨床試験を行っております。試験方法のところ、真ん中のところでございますけれども、〇〇が〇〇以上で、計画書で規定した臨床症状の〇〇〇が〇以上である個体を選択しているところでございますけれども、こちらにつきまして、一次選択薬といたしまして、〇〇〇〇〇を投与いたしまして、それでなおかつ〇〇〇〇〇の〇〇〇が〇%未満であった子豚、これを選択いたしまして、一次選択薬を無効であると判断して、供試動物としております。

次のページ、このページでございますが、その下のほう、表14-3-2をご覧くださいいただければと思いますけれども、投薬群は本剤でございますが、対照薬といたしましては、先ほどの試験と同じ〇〇〇〇〇〇〇〇を用いております。有効成分は〇〇〇〇〇でございます。

有効性の評価基準は、こちらにございますとおり、先ほどの試験とほぼ類似したものでございます。有効性の解析方法もほぼ同等でございます。非劣性検定を行いまして、非劣性を見ている試験の計画でございます。

結果でございますけれども、表14-3-4をご覧くださいいただければと思いますけれども、投薬群の有効率は〇、対照群は〇ということで、下限の信頼限界は〇ということで、非劣性マージンを上回っていることから、対照薬に対して非劣性であることが示されたと結論づけております。

次に安全性評価でございます。投薬部位の評価でございますけれども、こちらの試験につきましても、投与局所で特に異常は認められておりません。

有害事象につきましても、本剤、投薬につきましては特に有害事象は認められておりません。対照群のほうで1頭、認められておりますけれども、本剤の投与群におきましては、特に治験薬と因果関係が否定されない有害事象は認められておりません。

次に、本剤の残留試験につきまして、ご説明申し上げます。本剤の残留試験につきましては、まず、先ほどと同じように分析法のバリデーションに関する試験等を行いまして、それを用いまして指標残留試験を行っております。本剤の残留試験を行うに当たりまして指標といたします成分でございますけれども、こちらにつきましては、この上の段落のほうの下の方にございますけれども、親化合物であるガミスロマイシンを指標残留物質として実施しております。

試験法等につきましては、ガイドラインどおりでございますので、省略させていただきます。

きまして、試験の結果についてのみ、ご紹介申し上げます。こちらのほう、表のほうが、各時点におきますガミスロマイシンの残留濃度の測定結果でございます。注射群がございまして、経時的に屠殺を行いまして測定をしておりますけれども、ご覧いただきまして、2列目が投与日数でございますけれども、10日、15日、22日、30日とありますけれども、22日から30日になりますと、ほぼ消失が認められているような傾向が見られております。

この結果を用いまして、休薬期間の設定のための統計解析を行っております。統計解析に当たりましては、その想定されるMR L等を勘案いたしまして検討を行っておりますけれども、この文章の一番最後から5行目からでございますけれども、観察されたところ、13日後ぐらいにはもう、全ての組織において既に消失相に入っていることを確認はされております。そこで、本剤につきましては、諸外国等の動向も勘案いたしまして、13日後における平均濃度、最大濃度の許容値、U T Lでございますけれども、これを推定いたしまして、ここからA D I比を算定して検討しております。その結果、仮にこの休薬期間を13日とした場合に、U T L等を計算いたしましてA D I比でどのようになるかというのを計算した結果、最もA D I比で高いケースで幼少児の0.7%という結果がออกมาして、十分低い値というふうに考えました。このことから、本剤の休薬期間といたしましては、13日間を想定いたしまして、またこの下では、表15－5－2では、現在審査をされております牛のほうのガミスロマイシンの製剤のほうもあわせまして、どのぐらいのA D I比になるかというのを算出しております。この結果、最も高いケースでございますと、妊婦でも1.6%というような計算結果が得られているところでございます。

以上のように、13日間を設定した場合に、MR Lの案としてどのようなものが妥当かというところで検討したところ、このように筋肉、脂肪、肝臓、腎臓につきまして、各々0.1ppmもしくは0.3ppmが妥当なMR L案として提示されているところでございます。このMR L案を検証いたしますために、TMD IとA D Iの比を計算しております。その結果が、この表15－5－4でございますけれども、その結果、最もシビアなケースといたしましては、幼少児のところ、TMD I／A D I比で、それでも2.3%で、十分低い値であるというふうに実証されております。

また本剤は注射剤でございますので、参考ではございますけれども、注射部位につきましても暴露評価を行っております。その結果、簡単でございますけれども、この表の中のA D I比のところをご覧いただければと思いますけれども、幼少児におきましても

8.3%にとどまるということが報告されております。

最初の審議経過表のほうに戻りますが、以上のようなデータを用いまして、まず本年10月6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をいただきまして、本剤については、本製剤が第二次選択薬として適正に使用されるために、申請者として使用者に対してどのような措置を講じるのかを具体的に示すことを条件に、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する。なお、ガミスロマイシン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。これに対しまして、具体的な申請者からの方策といたしまして、次のページ以降に、別紙に示しますような二次選択薬としての使用を徹底するための方策が提示されておきまして、こちらのほうは、調査会の委員のほうではご了承をいただいているところでございます。

なお、また同年の10月21日に開催されました残留問題調査会におきましても、ご審議をいただきまして、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ご判断をいただいております。

品目に対するご説明は以上でございますけれども、こちらのほうにつきましても、西川委員よりご意見をいただいているところでございます。資料としてはご用意しておりませんけれども、先ほどの品目でご指摘をいただきましたところと、ほぼ同じようなところでございます。同様に、NOELとNOAELをどのように使い分けているのか不明であるとのご意見を西川委員からいただいております。こちらにつきましては先ほどと同じケースでございますので、こちらのほうも西川委員からのご意見を踏まえまして、記載につきまして整備をさせていただければというふうに考えているところでございます。

ご説明、以上でございます。よろしくご審議お願いいたします。

○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、ご質問等あればお願いいたします。品目の説明については、いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員　先ほど説明があった最初のところだと思うんですが、抗生物質ということで、この耐性菌としてのリスクはどの程度というか、これは食安委のほうで既に薬剤耐性菌としてのどの程度であるというのは既に評価されているのですか、それとも、

これはまだやられていなくて、その同類の物質について中程度であるという、先ほど説明だったように記憶しているんですが、いかがでしょうか。

○下田部会長　いかがでしょうか。事務局、お願いいたします。

○事務局　本剤についても食品安全委員会で、今までのほかの製剤と同様に、耐性菌の評価を受けるという形になります。その結果を受けまして、現在の段階では、二次選択薬等のリスク管理措置を設けているわけですが、その結果を踏まえて、またそれも見直していくということになります。

○鬼武委員　じゃ、現状では、そのリスクの評価はされていない、耐性菌のランクづけというのはされていない理解でいいですか。

○事務局　はい、この製剤についてはされていない。ほかの製剤で、牛用の製剤については評価されている。

○鬼武委員　されているけれども、一般的にその申請があった場合に、抗抗菌性物質でも、普通の理解だと、耐性菌の評価も含めてやるのが普通ではないか。それとも、先にリスク管理措置として、今言われたような二次選択薬ということで狭めた形で使って、その後に出てくるということですか。ちょっとその辺、理解がよくわからないんですが、どういうふうに理解したらいいんでしょうか。

○下田部会長　事務局、説明をお願いいたします。

○事務局　食品安全委員会の評価でございますけれども、先ほど検査第二部長から説明ありましたとおり、15員環のマクロライドということで、ツラスロマイシンというのが牛の製剤で評価をされているところで、中等度という評価を受けております。ガミスロマイシンについても、牛の製剤ということで中という評価をしているんですが、今回、豚ということで、初めてということになります。これについては改めて、また食品安全評のほうで評価を、解析の評価、高になるか中になるか低になるかという形で評価をさせていただくということになります。食安委のほうについては、こちらの評価と同時に、ADIのほうの評価も進めておりまして、そちらについては物質としての評価になりますので、そちらについては、牛の製剤のときに既に評価が済んでいるという状況になります。新しい知見がなければ、その同じエリアで設定されるということになります。解析についても同時に、牛について、豚について、ガミスロマイシンの評価をして、最後にあわせて評価ということで、最終的に出される形になると思いますけれども。

○事務局　それがセットで承認。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

○鬼武委員 わかりました。ありがとうございます。時間とらせまして、すみませんでした。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

山田先生、お願いいたします。

○山田委員 とんちんかんな質問かもしれないんですけども、臨床試験の二次選択薬に対する試験のところで、一次選択薬が無効だった個体を選んで試験を行っている。それで○頭が集まっているということは、母数はどのぐらいだったんでしょうか。要するに、一次選択薬、日本でもしかしたら物すごく効かないのかなという危惧が。

○下田部会長 いかがでしょうか。事務局、お願いいたします。

○事務局 すみません、今、確認していますので、少々お待ちください。

○下田部会長 確認していただいている間に、少し。ほかに、いかがでしょう。特にほかにありませんでしょうか。

あと、西川先生のご指摘の件ですけれども、これは前の薬と同じような対応ということとでさせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ちょっとお待ちください。

○事務局 申しわけございません。今ちょっと総括報告書のほうを確認いたしましたけれども、申しわけございません、母数に関して記載はございませんでした。

○山田委員 母数が例えば100頭ぐらいあって、○頭も試験に供せるということは、二次選択薬として使うというより、結局、一次選択薬として使われるようなことになるんじゃないかなということを危惧したので、その辺の情報が得られればいいなと思った。ぜひ、もしできれば聞いていただければと思います。

○事務局 はい、承知いたしました。それでは、わかる範囲になってしまうかもしれませんが、申請者のほうに確認いたしまして、後日ご回答申し上げます。

○下田部会長 そのような対応と。それは、それを伺ってから判断ということではなくて、知識として、ぜひ聞いておきたいというような位置づけでよろしいでしょうか。それとも、これがないとやはり。

○山田委員 私は、抗菌薬、素人なのでわかんないんですけども、結局、人への耐性菌、人での使用のときに問題にならないように、第二次選択薬として使おうというわけですね。だけど、その前提がもし崩れるとすると、もうちょっと厳しい制限をかけた

ほうがいいんじゃないかなということ、ちょっと思ったんです。だから、承認とか云々にはかかわらないかもしれないけれども、使用上の注意とか何かで少し重くやったほうがいいのか。そのための情報にならないかなというふうなことです。

○下田部会長 そうすると、その情報を流していただいて、一度あれですか、使用をこれはやっぱり中止すべきであるというご判断を先生方にいただいて、あるいは大丈夫であると、そういうご判断をいただいて、それでもし、やっぱり、ちゃんと注意事項に書いたほうがいいのかという判断があれば、これは事務局と申請者の間でお任せしてよろしいですか、そこについては。

じゃ、岩田先生。

○岩田委員 こちらの調査会の中では、位置づけとしては二次選択薬ということで皆さんの了解を得て、調査会を通したという形で。その使用法に当たっては、ちゃんと二次選択薬で使うために、どういうふうな、具体的にメーカーのほうでインフォメーションを流すのかということで指示を出しまして、それに対して、一応適切と考えられる回答が来たので、そういう形でいくならいいだろうと、そういうことになりましたので、基本的には、二次選択薬としての使われ方をするというふうに、一応認識しています。

○下田部会長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

○事務局 薬理試験の*in vitro*の試験、感受性試験のところで、いろいろな病原細菌、この対象の病原細菌に対する各抗生物質のMICを見ているところがあるんですが、このところにいきますと、例えばアモキシシリンですと、比較的、感受性の株は多いということで、そんなに耐性化は進行していないという成績は得られているんです。ただ、実際に臨床現場になると、まだ少しはちょっと話は違ってくると思うんですが、ガミスロマイシンでなきゃもう絶対だめというような状況とは、大分違うということだと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。すると、今のご説明を踏まえて、やはりそれは聞いて、やっぱり使用上の注意は、もう一回考えるという方向なのか、それとも、岩田先生のところでは二次選択薬ということで考えられていることですからけれども、その辺、山田先生いかがでしょう。

○山田委員 専門家ではないので困ってしまうんですけども、単純な疑問だったもので。今の*in vitro*のMICのこととか岩田先生のご説明を伺えば、基本的には、そんな

に一次選択薬への耐性が広がっているわけではないだろうということで、そんなに乱用はされないだろう。となれば、そういうことであれば、一応参考までにはお聞きしたいですけれども、その二次選択薬の試験を組み立てるのが物すごい大変なんじゃないかなと思うんですよ。そういう努力の跡が見えるのであれば、それで私は構わないと思います。

どうもお騒がせいたしました。

○下田部会長 いえ、とんでもありません。それでは後日、どのぐらいの集団から抽出したかということについては、委員の先生方にお知らせいただくと。

○事務局 はい。申請者のほうに確認いたしまして、情報が得られましたら、ご提供させていただければと思います。なお、恐らくですけれども、臨床試験として二次選択薬をあえて使う試験を、ちょっと設計しておりますので、恐らく農場によって、やはり一次選択薬が奏効する、しないというのは、かなりあるんだろうというふうに想像できますので、恐らくかなり一次選択薬で治療に非常に難しいようなところを選んでいる可能性というのもございますので、その点はそういった状況を勘案してご検討いただければというふうに思いますので、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す。

それでは、議決に入りたいと思いますけれども、先生方のご意見をまとめると、NOELとNOAELのところは西川先生と事務局にご相談いただくと。あと、その点に関してはもう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、NOELのところについては、修正していただくということにして、ご了承いただいたということにさせていただきます。

○事務局 ありがとうございます。それでは、西川委員からご指摘いただきました件につきまして、適切に修正をさせていただくということを条件といたしまして、承認を可とし、薬事分科会に報告を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、原薬及び製剤を毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。ありがとうございます。

○下田部会長 それでは、関連審議事項といたしまして、審議事項（3）の動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、ガミスロマイシンを有効成分とする注射剤について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、また書棚のボタンを押していただいて、もとの茶色い画面に戻っ

ていただいて、資料5番のファイルをお開きください。ただいまご審議いただきましたザクトラン メリアルについて、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。本剤はガミスロマイシンを有効成分とする注射剤となりますので、その項目を追加いたします。各項目は、承認申請書の記載に基づき、使用対象動物欄には「豚」、用法及び用量覧には「1日量として体重1kg当たり6mg（力価）以下の量を筋肉内に注射すること」、使用期間欄には、「食用に供するためにと殺する前13日間」と記載いたします。

説明は以上です。ご審議のほどよろしく願いいたします。

○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、ご質問ありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。先生方、特に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させていただきます。

○事務局 ありがとうございます。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（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 それでは、左上の書棚のボタンを押して、棚のほうにお戻りください。

まず初めにお伝えいたします、事前にお送りしていた動物用生物学的製剤基準の一部改正についての資料。資料3となっていました。このたび、誤記修正となりましたので、本日は資料を差し替えまして、資料10に差し替えさせていただきます。それでは、資料10をお開きください。こちらのパソコンが発表者モードとなっておりますので、右上のボタンで聴講者モードとなっていることをご確認ください。

それでは、こちらの資料において、動物用生物学的製剤基準の一部改正をご説明いたします。まず、こちら2ページ目になります。こちらは鶏サルモネラ症（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）（アジュバント加）不活化ワクチンの再審査の審議が終了したことに伴い、新たにその基準を追加するものでございます。

1番、定義でございますが、本製剤は、サルモネラ・エンテリティディス及びティフィムリウムの培養菌液を不活化、濃縮、混合し、アルミニウムゲルアジュバントを添加した、鶏用の不活化ワクチンでございます。

2の製法に記載された内容でございますが、こちらには、製造用株の性状や継代、保存方法、製造用材料が規定され、また原液から小分製品までの作製方法が規定されております。

す。

続いて、こちら3ページ目となります。こちらの上から11行目に、3、試験法がごさいます。こちらには製造工程ごとの試験が規定されてごさいます。3ページ目の下から2行目になりますが、こちらに3.3、小分製品の試験があります。こちらには不活化細菌製剤に規定されている一般的な試験項目、特性試験、pH測定試験、無菌試験、ホルマリン定量試験、アルミニウム定量試験、安全試験、力価試験が規定されています。

続きまして、こちらは8ページ目となります。こちらはジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症、犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合（コポリマーアジュバント加）ワクチンの再審査の審議が終了したことに伴い、新たにその基準を追加するものでごさいます。

1、定義でごさいますが、本製剤は、ジステンパーウイルス、犬アデノウイルス（2型）、犬パラインフルエンザウイルス及び犬パルボウイルスのウイルス液の混合液を凍結乾燥した混合生ワクチンと、犬コロナウイルスのウイルス液を不活化したものに、コポリマーアジュバントを添加した液状不活化ワクチンとを組み合わせた、犬用の5つの抗原を混合したワクチンでごさいます。

2、製法に記載された内容でごさいますが、こちらには、製造用株の性状や継代、保存方法、製造用材料が規定され、また原液から小分製品までの作製方法が規定されております。

続きまして、12ページ目の上から2行目に、3、試験法がごさいます。こちらには、製造工程ごとの試験が規定されています。現在こちら、14ページになりますが、この中段あたりに、3.3、小分製品の試験があります。こちらには、混合ウイルス製剤に規定されている一般的な試験項目であります、特性試験、pH測定試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験、チメローサル定量試験、異常毒性否定試験、安全試験、力価試験が規定されております。

続きまして、こちら21ページとなります。こちらはジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症、犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス・犬レプトスピラ病（カニコーラ・イクテロヘモラジー）混合（コポリマーアジュバント加）ワクチンの再審査の審議が終了したことに伴い、新たにその基準を追加するものでごさいます。

1、定義でごさいますが、本製剤は、ジステンパーウイルス、犬アデノウイルス（2

型)、犬パラインフルエンザウイルス及び犬パルボウイルスのウイルス液の混合液を凍結乾燥した混合生ワクチンと、レプトスピラ・カニコーラ及びレプトスピラ・イクテロヘモラジの全培養菌液を可溶化した後不活化したものと、犬コロナウイルスのウイルス液を不活化したものに、コポリマーアジュバントを添加した液状不活化ワクチンとを組み合わせ、犬用の7つの抗原を混合したワクチンでございます。

2の製法に記載された内容でございますが、こちらには製造用株の性状や継代、保存方法、製造用材料が規定され、また原液から小分製品までの作製方法が規定されております。

続きまして、26ページ目の上から8行目に、3、試験法がございます。こちらには、製造工程ごとの試験が規定されてございます。こちら、29ページの一番上に、3.4、小分製品の試験がありますが、こちらには、混合製剤に規定されている一般的な試験項目であります特性試験、pH測定試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験、チメローサル定量試験、毒性限度確認試験、安全試験、力価試験が規定されております。

こちらは36ページ目になります。こちらは、ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症、犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチンです。こちらは先ほどご説明いたしました犬用混合ワクチンと同じシリーズで、4つの抗原を混合したワクチンの基準になります。こちらについては、既に承認されている類似のワクチンで基準を既に設けておりましたことから、本日は、それを一部改正する案となります。

こちら47ページ目になります。新旧対照表となります。右側が現行、左側が改正案となります。改正された部分には下線が引かれております。表の中段、2.3.4.2、ウイルスの培養では、「適当と認められた方法で濃縮したもの」という文言が追加されていますが、このように、製法においては、既に規定されている方法と異なる方法も認める内容となっております。また、3、試験法、3.1、培養細胞の試験では、「また、特に認められたものは、その試験方法とする」という文言が追加されていますが、このように試験法においても、既に規定されている方法と異なる方法も認める改正が行われております。

以上、ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○下田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの説明に対しまして、ご意見あるいはご質問あれば、お願いいたします。いかがでしょうか。特にないようでしたら、ご了解いただいたということにさせていただきます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させていただきます。

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

○下田部会長 続きまして、報告事項の議事に入ります。

(1) 犬及び猫のスポットオン剤の使用者等に対するリスク評価ガイドライン（案）について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明をさせていただきます。今、皆様、聴講者画面でご覧になっていたかと思うんですけども、犬及び猫のスポットオン剤の使用者等に対するリスク評価ガイドラインという画面が出ていますでしょうか。大丈夫でしょうか。画面の右上のほうが聴講者となっていると、その画面になると思います。

この案なんでございますけれども、私たち農林水産省のほうで作成したものです。動物用一般医薬品調査会において、2回ご意見を伺ってまいりました。本日は部会の先生方にもご説明いたしまして、ご意見を伺い、それを反映させて、文章をさらに整えた上で実施したいと考えております。

それでは、ご説明をいたします。最初に、検討の背景と言うところで、スポットオン剤というのはどのようなものかということ（1）に示しております。実際、今日持ってまいりましたので、ちょっとお見せいたします。すみません、今、一部を回覧というか、見ていただきたいと思います。

実際の使い方なんですけれども、これが、犬だといまして、犬のところに、このような形でチューブに入った液剤なんですけれども、キャップを外しまして、こういう形でスポットします。というような形で使うものです。すみません。そういうことなので、犬の体表、犬とか猫の体表に、結構、長い時間残存するものなので、それが環境中に移行したり、犬猫を触った人たちに対する暴露があるということで、このガイドラインを作成することになりました。

続いてご説明をいたします。このような剤なんですけれども、犬猫のノミ、ダニ等の駆除及び忌避等を効能・効果として、投与後全身の表皮等に分布し、1カ月程度の効果持続時間を有する製剤でございます。居住環境等に持続的に移行しますものですから、それに対して人が暴露される可能性があります。リスク評価を行って、必要な対策を、これまで使用上の注意等を設定することで承認してまいりました。先生方もご覧になった、審議していただいたスポットオン剤も幾つかあると思います。これまでリスク評価を行ってきたのは、申請者自身が自身の手法を検討してやってまいりましたけれども、共通のもの

がないということと、それから、その妥当性も含めて審議をしているために、審議時間が長くなってしまったということで、一般医薬品調査会におきまして、このリスク評価に関する日本のガイドラインを検討すべきだというご意見をいただきました。そこで、動物医薬品検査所のほうで既承認製剤のリスク評価手法とかいろいろ見まして、あとはEUとか米国の評価手法を調査した結果を踏まえて、基本的な評価手法を示したガイドラインを今回、作成いたしました。

概要でございますけれども、対象は犬及び猫用のスポットオン剤、評価対象物質は有効成分等ということで、有効成分と、さらに有害な医薬品添加物があればそれも。

リスク評価手法としましては、広く化学物質について行われているものですが、①の毒性評価で、これでハザードを特定して、毒性試験と毒性量の推定を含んでおります。暴露評価ということで、使用者をどのような方たちに対する暴露評価をするのか、それから最悪のケースを想定したシナリオ、それから暴露試験と暴露量の推定を要素として含んでおりまして、毒性量と暴露量の比較、これは暴露マージンという手法を用いて行っています。そのリスク評価の結果、何らか問題が生じるだろうというものについては、リスク管理の対策を講じて、再度評価を行い、その懸念事項がなくなった時点で承認するというようなことにしております。

ガイドライン案は、動物医薬品検査所長通知ということで発出しまして、承認申請書添付資料の中の資料番号1のところで求めるということです。

また、このガイドラインの適用ですが、1年間の移行期間を設けます。そして後発品、これは先発品と同等であるということです。それらについては原則適用しないんですが、新規の添加物、添加物だけは後発品は違いますので、それについては審査の中で、動物用医薬品として使用することが適切であるかどうかという情報の提出を求めまして、その中で、その使用者等のリスクに対する考察を求めるということです。

概要はこれなんですけれども、実際のガイドライン案はこのように。

緒言では、そのスポットオン剤がどんなものか、リスク評価がどうして必要かということを書いてございまして。それで適用範囲のところ、これは区分が幾つとあるのは、これは新規性のある医薬品に適用しますという意味で書いてございます。資料は、その安全性に関する試験資料、新規の添加物のものについては、また別途、資料を求めますということを書いてあります。

評価の原則。先ほどご説明いたしましたように、毒性評価をして、暴露評価もして、毒

性量と暴露量の比較によるリスク評価をします。この暴露マージン（MOE）という値を算出するんですけれども、このMOEは無毒性量割る推定暴露量という形で算出いたします。

使用者等、誰に対する暴露評価をするかということですが、暴露される可能性のある人たちということで、製剤ごとにその使用方法がありますので、それについて特定するという形です。

具体的な毒性評価なんですけれども、ハザードは有効成分等だということで、具体的な毒性試験は、このようなものを考えております。実際のその試験ですが、承認申請書には既に、その毒性試験と安全性試験の成績がございますので、それを用いていただくことと、あとは、学術文献の成績を用いることができるということで、過剰な負担にならないようにということです。それで毒性量を推定します。これは必要に応じて、暴露経路について、各暴露経路に関する無毒性量を推定するという形です。

暴露評価ですが、使用者等、具体的には、ここに書かれた獣医さんですか、ブリーダーさんですか、一番大きいと思われるのは、お子様、飼い主の家族の方ということですが。あとは、その暴露のシナリオについて、いろいろな形を考えました。投与時に経皮的に暴露される。投与時に吸入暴露される。投与後、直接、犬猫に接触して、経皮的に暴露される。それから投与後、お子さんなんですけれども、犬猫の皮膚を触りまして、その手を口に入れてなめてしまうようなこと。それから、特殊な例としては、お子さんと思われそうですが、事故によって間違えて飲んでしまうようなことも考えなければいけないかと。投与後、その環境中に、床ですか、ソファですかに移行したものが、また皮膚を経由して人が暴露されるとか、吸入によって暴露されるとか、それから、またそのお子さんが、そのソファに触った手をなめるような形の暴露のシナリオも考えてみました。網羅的に考えてみました。そして暴露のシナリオのパラメーターという、これは暴露量を計算する際に、このようなパラメーターを考えました。そして放出量の推定ということなんですけれども、実際、動物の皮膚からどのくらい外に出るか、つまり、手で触ったときに皮膚にどのように移行するかということについては、有効成分の拭き取り試験によってもできますし、あるいは拭き取り試験を実施しなくても、何らかの根拠を示していただければ可能であるというような形で設定しました。暴露量の推定ですが、シナリオが、後ほどチャートで示しますが、シナリオごとに、また暴露期間ごとに暴露量を推定いたしまして、それぞれの暴露量と期間の和を出しますというようなことで、計

算式の例を別紙1に示すとあります。

リスク評価ですけれども、最終的に、先ほどの計算式でMOEを計算しまして、100を超えるような場合にはリスクは許容できるけれども、100以下の場合には、暴露量を少なくするような対策を講じて再計算しようという、ここまでがガイドラインです。

そして、先ほどのシナリオはいろいろありましたけれども、例えば暴露のシナリオAとBというのは、投与時のAは経皮、Bは吸入の暴露のシナリオですけれども、そのときの暴露量は、体重1kg当たりの製剤中の有効成分の量、それから掛ける動物の体重、それから接触割合、投与したものがどのくらい人のほうに行くか、それから1日の投与頭数を掛けまして、1回分の回数を掛けまして、あとは体重で割るというような形で、基本的に掛け算と割り算です。

その次、投与後動物に直接接触した場合には、接触による放出の割合とか皮膚に移行する割合とかという、新しいパラメーターが入っております。

その後ですけれども、投与後動物に接触した子はその指をなめるということについては、皮膚から口に移行する割合が新しいパラメーターとして入っておりますし、その後、事故で飲んでしまうような場合は、1個中の全量でどのくらいの割合か、誤飲の個数、それから体重で割るというような形になっています。

さらに、もう少し長いシナリオとしては、投与後環境からというものでは、とりあえず移行する割合、接触による放出割合が入っておりますし、その後、指をなめる場合は、皮膚から口に移行する割合が入っております。

そして、これはスキームなんですけれども、まず最初に、暴露経路・期間ごとの無毒性量を推定しまして、暴露経路・期間ごとの合計暴露量を推定いたしまして、この2つを比較する。100より小さければ、リスク管理で100を超えるようにして評価終了するというシナリオです。

これは毒性評価を、どういう試験を使えるかということを示しております。

次は、暴露量の推定で、どのようなシナリオがある。先ほどのAからFまでのシナリオのどれがどれに当たるかを示しておりますし、MOEをどうやって計算するかということです。

その次は、これは結局、試験を実施される人も、そのリスク評価のシナリオをどれにするか決める人も承認申請者でございますので、承認申請者の団体さんに一応この案を示しまして、いろいろなご質問をいただいたものについて、Q&Aを作成したものです。いろ

いろなQとAがあります。これを参考にして、とりあえず実施していただいたものを資料として承認申請書に添付していただいて、こちらに提出していただいて、審査をしたいと考えております。

この案でございますけれども、今後ご意見を、今日と言うのも何でございますから、1週間か2週間以内に寄せていただきましたら、またそれを反映させるなり、それに対してご回答するなりして、最終的にその文言を整えた上で、最終版にしたいと考えております。

以上で説明を終わります。どうもありがとうございます。

○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、ご質問あるいはご意見あればお願いいたします。

事務局、どうぞ。

○事務局 申しわけございません、事務局からでございます。

今、1週間ぐらいを目処にご意見を頂戴するということでございましたけれども、このパソコンを実はお持ち帰りいただくことはできませんので、後日、事務局から皆様にメールで、この資料については送付をさせていただきますので、そちらをご覧くださいまして、何かご意見ございましたらいただければと思います。

○下田部会長 この場で何かあれば。

手島先生、お願いいたします。

○手島委員 このスポットオン製剤というものが素人なものであまりよくわからないんですけれども、どこに、どういうふうな形でスポットするものかというのは大体決まる。例えば、犬猫ですと毛を分けてスポットするとか。

○下田部会長 首のここですかね。

○手島委員 すみません、首筋。

○下田部会長 上を、こうやるという感じです。

○手島委員 はい、すみません、わかりました。

○下田部会長 越久田先生、お願いいたします。

○越久田委員 実際にこれを調査しようということから、何かそういう事例があって調べろということが出ているんでしょうか。というのは、私の知る範囲では、今のところ大きな事故は何も出ていないと思うんですけれども。というのは、絶対これは起こり得ると思うんですよ。最近、スポットオン剤ってすごく多くなって、それが少し例えば皮膚が荒れ

たりとか、子供がいたずらしたりというんで、今、今度、飲ませる薬のほう为主体にややなりつつあると。ただ、結構スポットオン剤というのは手軽なものですから、飼い主の方が持って帰って自分でつけるというケースが結構多いと思うんですよね。そうすると、起こる事故というのは結構あり得ると。

それともう一つは、注意書きに書いてあるのは、子供に気をつけてください、それと30分ぐらいは触らないでくださいで、何かあったときはお医者さんに行ってくださいと、それだけしか書いていないものですから、だから実際にそういう事故の例があったとすれば、本当に調べなきゃいけないし、逆に、起こる前にやっぱり調べておく必要があると思うんです。

それと、1つ例なんですけれども、スポットオン剤をつけて、こたつの中に入ってしまったと。それで犬がおかしくなったというの、例としてあるんですよね。これは揮発性のものですから絶対おかしくなるし、逆に、子供が中に一緒にいるとかなり怖いことが起こる可能性がある。その辺をちょっとまず聞いていただいて、実際にあったかどうかだけでも教えていただければ。そういう報告はございますか。

○事務局 今のところ、幸いなことに人間の被害はないんですけれども、ただ、犬が、これはスポットオン剤、液体なんですけれども、間違っただけで犬に飲ませてしまっただけで、犬のほうで障害というのはいくつかございますので、私たちとしましては未然に防止したいと。やはり犬が飲んでそういうことなので、間違っただけで子供が飲んだりとかいうことになりますととても大きな問題なので、未然に防ぎたいと思っております。

使用上の注意も、もう少し充実させることもあります。今の審査におきましてはかなりそこで、かなり詳細な細かい使用上の注意もつけておりますので、最新の製剤については、かなりの注意がついていると思います。

○越久田委員 実際、それを本当にやっていただきたいと思っていたんですけれども。ただ正直なところ大変だなと、このデータ集めという意味では。逆に、それができれば、やっぱり注意書きがかなり莫大なものになりそうな気がするし。実際に怖いのが、今いろんな製剤と一緒に混合されてスポットになっているというのが特に最近増えてきていますので、余計、危険度が上がってきていると思いますので、その辺、もしよろしければ、本当、しっかり調べていただければと思います。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 岩田先生。

○岩田委員 よくわからないので、ちょっと教えていただきたいですけれども、スポット製剤って、ここにスポットして、そうすると全身の皮膚に広がるんですか。そうですね。そのときに、どのぐらいの濃度になるとか、そういうことは、臨床試験とかそういうので大体わかっているんですか。

○事務局 臨床試験は効果を見ているので。ただ、どのくらい広がるかというのは、拭き取り試験をやって、今回のガイドラインのような暴露評価に用いているものはあります。ただ、本当にどこにどのくらい広がっているかというデータは、それほどないものもあります。あるメーカーさんもありますし。

○岩田委員 なかなかその接触割合とか、いろいろパラメーターは出ているんですけれども、その辺のところが何かはっきりしないと、とっても出すの難しいのかなというふうに思ったので、ちょっとお聞きしました。

○越久田委員 ちょっと1つ、いいですか。多分、これは最初の出始めのときには、要するに皮下の脂肪組織に入っていって全体に広がるというデータは出てきていると思うんですよ。だけど今、本当に背中につけて、実際にそこを広がる前に触る可能性というのはすごく高いです。ただ、ここでも一度問題になったんですけれども、触ってはいけないという時間を30分以内にするのか30分以上にするのかという。というのは、それが乾く時間、あるいは広がる時間という設定だったものですから、その辺の話も一度出てきた記憶があるんで、ぜひ本当に調べてみてほしいと思います。

○下田部会長 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 こういう形でガイドラインをつくるということは、非常にいいことだというふうに思います。やっぱり、そのリスク評価をする上で、暴露のシナリオというのがAからFまであるんですけれども、これも多分、申請する側からすると結構、難しいような気もしまして。例えば最初のAのところだと、対象が人なりブリーダーさんなり獣医師さんなりということなんですけれども、その1回ということかもしれませんけれども、獣医師さんの場合は1日に何回も診療に来るから回数が多いとか、そういう最悪のシナリオを考えると、そうやってだんだんやっていくと、MOE自体がかなり大きな値になって、そもそもリスク評価として、このAからFというのが最悪のシナリオで、AからFという設定が果たしてリスク評価として一番有効なのかどうかというのは、ちょっと今の時点では、私が見た限りではかなりの要素が入っているので、今、2人の先生からもご意見があった

ように、この最悪のシナリオというのをどういうふうに想定するのかというのも1つのテーマかもしれないというふうに思っています。

それと、あと、海外とかでこういうふうなスポットオン製剤に対するリスク評価のやり方みたいなものがあるんですか、参考になる、それはないんですか。

○事務局 今のところEUのほうでは、ジェネラルなガイドラインがありますし、アメリカはEPAなんですけれども、EPAのほうでは暴露評価をというか、暴露をどのように計算するかという細かい計算式が出ておりますので、Q&Aのほうに、それをちょっと引用して回答しているところもあったかと思うんですが。今出ました、Q&Aの14番なんですけれども米国EPAが示している、Standard Operating Proceduresというのがあります。これに暴露評価の数値が書いてあります。ですから、例えば赤ん坊が指を何本なめるとか、そういうようなことも結構、詳細に書いてありますものですから、これを引用してもいいし、データがあれば、そのデータに置きかえることもできますしということで、最悪から始まって、データがあったり、何かいろいろな文献があったりなんかするものについては、だんだんリスクとか、その暴露量を少なくしていくという形で考えております。

○鬼武委員 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す。

ほかにいかがでしょうか。今のところ、よろしいでしょうか。そうしたら、後日、資料をお送りいただけるということなので、それでまたご意見があれば、ぜひとも事務局のほうへお願いいたします。

○事務局 申しわけございません。今、お帰りまでに紙にコピーしたものがご用意できそうですので、そちらのほうをお持ち帰りいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○下田部会長 それでは、次に移らせていただきます。

報告事項（2）動物用医薬品の承認申請における一般薬理試験、並びに愛玩動物用医薬品の毒性試験及び吸収等試験に関する資料要求の緩和（案）の修正について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、当日配布資料No. 7を、お手元にご用意ください。よろしいでしょうか。表題といたしまして、「動物用医薬品の承認申請における一般薬理試験、並びに愛玩動物用医薬品の毒性試験及び吸収等試験に関する資料要求の緩和（案）の修正」でございます。修正とついておりますのは、実はこれは、かなり前になりますけれども、本部会

でもご報告いたしまして、ご意見をたまわったものでございます。

経緯のところを、ちょっと確認させていただきますけれども、本方策につきましては、発端は、動物用医薬品の規制緩和事業として国の事業として検討されたものの報告書でございました。この中から、愛玩動物等に使われる医薬品について毒性試験等で今要求しておりますようなフルの毒性試験ではなくても評価は可能ではないか、そういった考えに基づきまして、毒性試験、吸収等試験について、再度見直した結果を受けて、この施策を検討したものでございます。

その結果、(2)でございますけれども、報告書の提言内容に対応するものの対応案を作成して、平成25年になりますが、12月24日に、所社に、業界に対して説明会を実施いたしました。そこで特段の反対がございましたので、本部会を含めまして意見照会を実施したところでございます。この意見照会におきましても、実は特段のご意見はいただきませんで、了承をいただきましたので、事務局におきまして具体的に通知に反映させる作業を行ってまいりました。その作業の経過の段階で、少し修正の必要性を考えたものでございます。

内容につきましてですけれども、この2番の(1)の①番から「説明会での対応案」というふうにありましたけれども、具体的に内容に関して、原則としては愛玩動物の医薬品の亜急性もしくは慢性毒性の資料が、原則としてはですけれども、やはり使用者に対する安全性等を審査する観点もございますので、原則としては要求資料とすると。ただし、②番にありますように、アとイにありますような、こういった条件を満たす場合、例えば対象動物の安全性試験をきっちり行って、十分にその安全性が確認されて、特に使用者の安全確保とかそういったものが必要であるという場合を除いて、要求する慢性毒性、亜急性毒性が審査に必要ないというふうに考えられるようなときとか、あと、投与期間が非常に短期間の場合、亜急性毒性で十分、例えば審査可能な場合等で、必要がない場合には慢性毒性までは求めないと、そういったような場合を想定しておりました。しかしながら、事務局による検討の段階で、ちょっと問題となりましたのは、2ページ目の(2)番でございますけれども、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験は、この部会でもご審議いただいておりますけれども、毒劇薬の指定の要否に関する審査において必要であると、こういった観点がございました。そんなことから、この毒劇薬の要否に関する審査をする場合においては、やっぱり必要であるということから、対応方針でございますけれども、今まで①から③を飛ばしまして、④までが想定されていたわけでございますけれども、ここに③のとこ

ろ、新たにやはり毒劇薬の要否に関する審査が終了している場合には亜急性毒性試験、慢性毒性試験は省略しても差し支えないというふうに、1つ要件を追加させていただければというふうに考えたものでございます。

3ページ目は、参考ではございますけれども、毒劇薬の指定の要否についての大まかな考え方についてという資料を添付しているところでございます。

このようなことで、毒劇薬の指定の要否を審査する場合においては、こういった以前の案に該当する場合でも、亜急性毒性、慢性毒性の試験については添付をしていただくというところでございます。

いかがでございますでしょうか。この修正案について、ご意見をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明に対しまして、ご意見あるいはご質問あれば、お願いいたします。いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ご了承いただいたということにさせていただきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご了承していただいたということにさせていただきます。

○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3の動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、当日配布資料、紙の資料でございますが、No. 8の資料をお手元にご用意ください。横になっております2枚の紙の資料でございます。よろしいでしょうか。

それでは、ご報告申し上げます。動物用医薬品の諮問、承認状況でございます。前回の部会開催の翌日、9月3日から本日までの間のものでございます。まず、諮問状況でございます。事項変更も含みますが、ここでちょっと資料の訂正がございます。申しわけございません。一番最初に記載しております、エクエヌテクトERPでございますけれども、こちらのほう、事務局のほうの手違いでございまして、まだ諮問はされていない案件でございました。こちらのほう、削除のほうをお願いいたします。

以上から、現在諮問されておりますものは2品目でございます。両方とも、本日ご審議をいただいた品目でございます。

ベコクサン、日本イーライリリー株式会社でございます。

申しわけございません。もう一点、諮問年月日が両方とも空欄になっておりますけれども、本年12月8日に諮問されておるものでございます。

2点目は、ザクトラン メリアル。こちら本日もご審議いただきましたが、メリアル・ジャパン株式会社でございます。こちら同じく、12月8日に諮問されております。

続きまして、ページをめくっていただきまして、承認状況でございます。この間に承認されました調査会審議以上の品目についてご紹介申し上げます。

まず、生物関係でございます。インゲルバック3フレックス、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社でございます。こちらのほう、生物学的製剤調査会の案件でございますけれども、平成27年10月19日に承認しております。

続きまして、スワインテクトAPX-ME、日生研株式会社でございます。こちらのほうは、平成27年12月1日に承認しております。

続きましては3点目、C o C o M o - B L V 検出キット、株式会社理研ジェネシスでございます。こちらのほうは体外診断薬でございますので、部会のほうは報告をさせていただいておりますけれども、こちらは平成27年11月13日付で承認しております。

裏表紙のほうにまいりまして、一般薬関係でございます。アポキル錠3.6及び同5.4、同16でございます。申請者は、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。こちらのほうは、承認年月日は平成27年9月18日付でございます。

最後でございます。ディニタル。共立製薬株式会社でございます。こちらのほうは、平成27年10月9日付で承認をしております。

承認諮問状況について、ご紹介、以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

では、ただいまの報告につきまして、ご質問がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。それでは、ご了承いただいたというふうにさせていただきます。

予定していた議事が終了いたしました。委員の先生方から何かありますでしょうか。よろしいでしょうか。

森川先生、お願いいたします。

○森川委員 人の生物製剤とか、化血研がいろいろ問題があったということが報道されているんですけれども、動物医薬品とか動物製剤、あったんですか。

○山田委員 はい。

○森川委員 すみません。

○下田部会長 よろしいですか。

それでは、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、お願いいたします。

○事務局 それでは、ご連絡させていただきます。

事前に調査させて、ご連絡をいただき、ありがとうございました。委員の皆様からご連絡を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、最も多くの委員が出席可能な日であります来年2月24日、水曜日の午後を開催予定日とさせていただきたいと思います。

○下田部会長 それでは、次回開催予定は平成28年2月24日の水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 今、資料を配らせていただいております、先ほどスポットオン剤の件で、資料6として説明させていただいた、紙の資料をお配りしております。ご意見を、1週間をめぐりに取りまとめさせていただきたいと思いますので、私、事務局のほうまで、ご意見をいただければと思いますので。ご欠席の先生にはまた別途メールで同じ資料を送らせていただきますので、よろしくお願いいたします。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。

それでは、これにて閉会ということにさせていただきます。

本日は長い間ご審議いただき、ありがとうございました。

午後5時20分閉会