

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7月31日（月）

14:50～17:15

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）生物学的製剤の効能・効果及び再評価に係る意見の聴取について

### 【その他】

5 閉会

午後2時50分開会

○下田部会長 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、工藤委員、廣野委員、森川委員の5名からご都合によりご欠席との連絡をいただいております。

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

それでは、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 皆様、お疲れさまです。本日は臨時の部会ということで、急なご案内にもかかわらず、また、大変暑い中、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

今回の事案は、京都微研が試験データを改ざんをしていたことに対して、ご審議をいただくというものです。

安全性には影響を与える改ざんはなかったということで、事案としては有効性への影響について、どういうふうに科学的に対応するかということをご審議いただきたいと思ってございます。

去る7月19日に、再評価調査会におきまして厳正なるご審議をいただいておりますので、まずはその状況をご報告させていただきながら、本日、忌憚のないご意見、また、ご審議をいただきたいと思います。

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、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○事務局 企画連絡室技術指導課の斎藤でございます。それでは、座って説明させていただきます。

本日はお手元の配布資料一覧のとおり、紙の資料をお配りしております。議事次第、出欠表、座席表、続きまして、No. 1-1、承認後の動物用医薬品の見直しの制度について、No. 1-2、再評価調査会での審議方針、No. 1-3、審議方針にかかる製品一覧、No. 1-4、審議品目の概要、No. 1-5、有効性に関する添付資料の調査結果、No. 1-6、動物用医薬品再評価調査会の審議結果について、No. 1-7、再評価指定案、No. 1-8、審議結果への対応について、こちらは表紙1枚紙、さらに、再評価指定する理由という1枚紙、さらに、ホチキスどめの資料で、B O 2、C 1 5の2種類がございます。続きまして、

No. 2、競合品目・競合企業リスト、No. 3、薬事・食品衛生審議会薬事分科会規程に基づく委員等への対応について、参考資料1-1、薬事分科会審議参加規定、参考資料1-2、審議参加に関する確認事項。

以上、お手元に資料の不足ございましたら、事務局までお知らせください。

また、配布資料一覧には記載してございませんが、お手元にお配りしましたクリアファイル内の書類について、3点、お願いがございます。

まず、1つ目でございますが、動物用医薬品等部会の旅程についてを該当する委員にのみ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、該当します先生におかれましてはご記載いただきたいと存じます。

2つ目は、先日、電子ファイルにてご報告いただきました利益相反の回答書をお手元にお配りしております。直筆でご記入、ご返信いただいた委員以外は附箋をつけておりますので、印字されたご氏名の横に改めて直筆でご署名をお願いいたします。

最後になりますが、薬事分科会審議参加の際の注意事項については、再度この場でご確認の上、チェックしていただきたいと存じます。

以上、3点の資料をクリアファイルに入れて、席に置いてお帰りいただくようお願いいたします。

ご不明な点がございましたら、事務局までお尋ねください。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございました。

先生方、配布資料の不足等はよろしいですか。

それでは次に、利益相反等に関する報告の前に、事務局から報告がございます。

○企画連絡室長 事務局の企画連絡室長の荻窪でございます。よろしくお願い申し上げます。

それでは、事務局から利益相反に関しまして2点、ご報告をさせていただきたいというふうに思ってございます。

まず1点目でございますが、本日配布資料のNo. 3でございます。表題名といたしますと、薬事・食品衛生審議会薬事分科会規程に基づく委員等への対応についてというものになってございまして、右上のほうに6月29日というふうに書いてある資料をまずご覧いた

だければというふうに思ってございます。

薬事分科会の委員、それから臨時委員、専門委員につきましては、薬事分科会規定第11条に基づきまして、在任中、薬事に関する企業の役員、職員、または当該企業から定期的に報酬を得る顧問等に就任した場合には、離任しなければならないというふうに規定されているところでございます。

今般、薬事分科会の部会に所属しておりました委員につきまして、医療機器製造販売業の許可を取得している企業の役員に就任していたことが判明したため、当該委員には離任いただいた上で、6月29日、本事案を公表し、同日に開催した薬事分科会に報告をさせていただいたところでございます。

その裏側をご覧いただければと思います。7月31日というふうに右上に書いてある資料になりますが、そちらをご覧いただければと存じます。

ただいまご説明いたしました事案を踏まえまして、薬事分科会の全ての委員を対象に、改めて薬事分科会規程への適合状況を確認させていただきました。

その結果、新たに臨時委員2名が薬事に関する企業から定期的に報酬を得る顧問に就任していたことが判明したため、当該委員2名には辞任いただいた上で、本日、本事案を公表していただいたところでございます。

本部会においては、規程に抵触する委員はいらっしゃらなかつたことをご報告をさせていただきます。

委員の皆様におかれましては、お忙しい中、確認作業へご協力いただき、感謝申し上げます。

続きまして、2点目でございます。今般、動物用医薬品等部会、それから、動物用抗菌性物質製剤調査会に所属している臨時委員1名につきまして、寄附金・契約金に関する申告誤りにより、本来、参加できない議決に参加した事案があつたことが判明いたしました。

薬事分科会審議参加規定第12条において、委員等本人またはその家族が審議年度を含む過去3年度に、審議品目の申請者または競合企業から寄附金・契約金等の受け取りの事実があり、個別企業からの受取額が年度当たり500万円を超える年度がある場合には、その審議品目の審議及び議決には参加できないというふうにされているところでございます。

本年6月、関崎委員から保有する薬事関連企業の株式について、寄附金・契約金等の申告から漏れており、受領なしと申告をされていたものでございますが、正しくは500万円を超える受領であることが委員からの申し出により判明をいたしました。

これは、保有する株式が薬事関連企業の株式に該当する企業の株式であるとの認識が委員本人になかったため、申告から漏れていたものでございます。

なお、訂正後の申告内容によれば、委員は競合企業からの寄附金・契約金等の申告が500万円を超える受領となる審議品目の審議及び議決に参加していたことになりますが、参加した審議及び議決において、委員からの発言はない、あるいは、発言があった場合であっても申請内容に関する事実確認のみであり、審議結果に影響を与える内容ではなかったことを事務局で確認をさせていただいてございます。

これらの事案を受け、今後の対応といたしましては、同様の事案の再発を防止するため、薬事分科会への委員等就任時及び会議開催時に、薬事分科会規程や薬事分科会審議参加規程への適合状況を書面によりご署名いただく方向で検討をしているところでございます。

具体的な方法等につきましては、事務局にて検討の上、改めてご報告させていただきますので、ご協力方、よろしくお願ひ申し上げます。

また、薬事に関する企業とはどのような企業が該当するのか、寄附金・契約金等の申告に関する詳細なルールなど、規程がわかりにくい点もあるかと思われます。そういう点も含めまして、重要事項につきましては事務局より改めてわかりやすくご説明、注意喚起を行い、適正な運営に引き続き努めてまいります。

さらに、2点目の事案については、申告漏れがあった委員の寄附金・契約金等の申告書を訂正し、動物用医薬品検査所のホームページにて公表をさせていただきたいと思います。

委員の皆様にご負担をおかけすることとなりますが、この機会に改めて規程をご認識いただくとともに、規程の遵守にご協力いただきますよう、何とぞよろしくお願ひ申し上げます。

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した。

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

○事務局 本日の審議事項に関する審議品目・競合企業リストについて、説明させていただきます。

説明に先立ち、利益相反に関する審議参加についても、あわせて説明させていただきます。

参考資料1-1の薬事分科会審議参加規程、及び参考資料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います。

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、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他のものや、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。

これらの取り扱いに基づく今部会の競合品目・競合企業リストについては、資料No.2をご参照いただきたいと存じます。

通常ですと、各製剤ごとに読み上げてご説明いたしますが、本日は製剤が多岐にわたってございますので、後ほど目を通してご確認いただけたらと思います。

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、ご意見があればお願いいいたします。

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 各委員の先生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いらっしゃいませんでした。

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。

委員の皆様には、ご回答にご協力いただき、ありがとうございました。

事務局からの報告は以上でございます。

○下田部会長 どうも、ありがとうございました。

よろしいでしょうか。

それでは、議事に入ります。

初めに、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 畜水産安全管理課の岩本でございます。どうぞ、よろしくお願いいいたします。

それでは、説明をさせていただきますけれども、本年6月、株式会社微生物化学研究所、以降、京都微研と呼称させていただきますが、こちらに対して無通告で立ち入り検査を実施しました。

この立ち入り検査は、昨年の12月の京都微研に対する行政処分を受けて、そのフォローアップということで行った立ち入り検査でございましたが、この立ち入り検査を実施した結果、承認申請時の試験データ及び再審査申請時の市販後のデータが改ざんされているということが確認されました。

それで、このため、京都微研が製造販売する全67製剤全てのデータについて調査を行い、報告をするように言いましたところ、データの改ざんについて生データ等の具体的な証拠により、試験データの改ざんが明らかになりました製剤のほか、具体的な証拠はないけれども、社内関係者からの聞き取りで試験データを改ざんしたおそれがあるという発言を得たことから、改ざんが疑われる製剤があることが判明しています。

京都微研が製造販売している67製剤のうち、改ざんまたは改ざんの疑いがあつたもの、31製剤ございます。これらの改ざんまたは改ざんの疑いのある行為をしていた京都微研については、別途厳しく処分を行う予定ですけれども、本日の部会ではこれら個別の製剤の承認に係る取り扱いをご審議をいただくものです。

どうぞ、よろしくお願ひいたします。

以上でございます。

○下田部会長 お願いいたします。

○事務局 技術指導課長の守岡でございます。

簡単に、再評価制度について説明させていただきます。

お手元の資料No. 1-1をご用意ください。

承認後の動物用医薬品の見直しの制度につきましては、再審査と再評価、2つございます。

再審査につきましては、新たに承認された動物用医薬品のうち、新有効成分、新配合、新投与経路の医薬品につきましては6年間、新効能、新用量の医薬品につきましては2年間といった期間を設けて、有効性・安全性を調査して、再審査申請をすることによって再度有効性・安全性について見直しをするものでございます。

もう一つの再評価というものなんですけれども、こちらは既に承認された全ての医薬品が対象となりまして、最新の文献や知見において、動物用医薬品の品質・有効性・安全性・残留性に問題となる情報がないかということを検討しまして、もし、そのような品質・有効性・安全性・残留性に問題となる情報があって、追加の情報が必要となれば、再評価指定をいたしまして、追加の資料を提出させて、再度評価するものでございます。

その際には、再評価指定をするということを薬事・食品衛生審議会において、審議していただくものとなっております。

再評価指定の流れなんですけれども、動物用医薬品再評価調査会で審議していただいて、その後、動物用医薬品等部会で審議していただいて、薬事分科会で報告するというような流れになってございます。

再評価指定が決定しますと、追加で提出すべき資料や、その提出期限を公示させていただきます。

その後、その製造販売業者は資料を提出して、薬事・食品衛生審議会でまた再度審議していただいて、再評価の評価を判定していただくという流れになります。

この評価の方法なんですけれども、承認拒否事由に該当するかどうかということで行つていただきます。それが裏のページになります。

承認拒否事由なんですけれども、再評価指定されたものがこの書かれてありますイ、ロ、ハに該当するものであった場合は、承認を拒否ということになるんですけれども、イにつきましては、申請の効能・効果を有すると認められないときというものでございます。

ロにつきましては、効能・効果に比して、著しく有害な作用を有することにより、医薬品・医薬部外品としては使用価値がないと認められるとき、または、申請の使用方法で使用した場合の対象動物、牛、豚、鶏等での残留の程度から、ヒトの健康を損なう肉、乳等の生産物が生産されるおそれがあることにより、医薬品としての使用価値がないと認められるとき。

ハとしましては、イまたはロのほか、医薬品・医薬部外品として不適当なものとして、農林水産省令で定める場合に該当するときとされておりまして、こちらは農林水産省令で定めているものとしましては、性状または品質が保健衛生上著しく不適当な場合というものでございます。

このイ、ロ、ハに該当した場合なんですけれども、再評価指定をして、追加の資料を求めて、その中でイ、ロ、ハに該当するものもあるかと思いますし、また、既に提出されている、既にある情報でイ、ロ、ハに該当する場合があるかもしれません。そのような承認拒否事由に該当する場合につきましては、法律の第74条の2第1項に規定しておりますとおり、薬事・食品衛生審議会で審議していただいて、その承認を取り消しということになります。

3ページなんですけれども、こちらは審議の審議表が書いてあるんですが、再評価指定になりましたら、調査会審議、部会審議、分科会報告というふうにすることになります。

再評価指定した場合、その資料提出後の審議や、既にある資料で評価ができるといった場合は、この下の1、2、3、4のどれに該当するのかということでご審議いただくことになります。

品質、有効性、安全性の問題から、承認の取り消しが必要と認められる場合は、調査会審議、部会審議、分科会報告といった流れになります。

そのほか、承認事項変更といった場合も、名称の適正化等の整理をするもの以外につきましての事項変更になりますと、調査会審議、部会審議、分科会報告といった流れになります。こちらはご参照いただければと思います。

今回なんですけれども、7月19日の再評価調査会でご審議いただいたものを本日の部会でご審議いただくものとなっております。

また、先ほど申し上げましたとおり、再評価指定になったり、承認の取り消しに該当するものがあれば、こちらは薬事分科会で報告する流れとなりますので、ご了承いただけたいと思います。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

続きまして、動物用医薬品再評価調査会座長の児玉委員から、ご説明をお願いいたします。

○児玉委員 再評価調査会の座長の児玉です。

再評価調査会では、資料No. 1－2、再評価調査会での審議方針に基づき、審議を行いました。詳細は事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 審査調整課長の嶋崎でございます。よろしくお願ひいたします。

それでは、説明させていただきます。

配布しました資料No. 1－2と1－3、このようなカラフルな表になっていると思います。こちらをあわせてお手元のほうにご用意ください。

京都微研において改ざんが認められた製剤の取り扱いにつきまして、再評価調査会において、事務局よりこの審議方針を提案し、ご了解をいただき、この方針に基づいてご審議をいただきました。

審議方針における1番をご覧ください。京都微研が製造販売する67製剤のうち、調査により改ざんが確認された製剤は31製剤ございます。

こちらはNo. 1－3の表の真ん中にある赤または黄色の製剤、こちらが改ざんが認められた製剤となります。赤が明らかな改ざんが確認されたもので、黄色がヒアリング等により改ざんの疑いが確認されたものとなります。

また、この31製剤のうち、(1)になりますが、こちらは京都微研が自主的に承認の取り下げを行う製剤が11製剤ございます。表の中の水色のものがこちらに該当いたします。こちらについては承認自体はなくなりますので、今回の審議の対象からは除外いたします。

次に(2)ですが、(1)を除いた残り製剤のうち、改ざん前の試験データが有効性及び安全性に影響を与えないものが7製剤ございました。こちらは表の緑のものとなります。

こちらの製剤につきましては、改ざんは主に物理化学的性状や安定性に関する資料等に

おいて改ざんが認められていますが、有効性や安全性の判断に影響を及ぼすものではなかったものです。これらにつきましては事務局で審査し、追加試験を指示するなど、必要な措置を行うこととしたいと考えております。

次に（3）番ですが、これら（1）及び（2）に該当しない残り13製剤、こちらは表でいいますと右端のピンクのものになりますが、これらの製剤につきましては、改ざん前の試験データが有効性の判定に影響を与える可能性が考えられる製剤となります。

これらの製剤につきましては、再評価調査会において個別にご審議いただきましたので、本部会において上程されるものとなります。

この個別製剤の審議及び対応方針について、引き続き説明させていただきます。2をご覧ください。

この個別製剤について、本部会でご審議いただく審議区分については（2）の①及び②の区分、2つとなります。

①は「品質、有効性及び安全性の問題から、承認の取消しが必要と認められるもの」。

②の区分は「再評価指定に係る意見を述べること」です。

続いて、個別製剤の対応方針について、3番をご覧ください。

個別製剤につきましては、3の（1）改ざんが明らかな製剤と、（2）改ざんの可能性のある製剤に分けて整理しております。

なお、確認された改ざん内容については、承認取り消し相当の安全性の評価に影響するものは確認されておらず、有効性の評価に影響する改ざんとなりますので、有効性が認められるか否かをご審議いただければと思います。

（1）の改ざんが明らかな製剤につきましては、試験データの改ざんが具体的な証拠により明らかな製剤となります。

一方、（2）の改ざんの可能性のある製剤は、社内ヒアリング等により試験データを改ざんした旨の発言があるものの、具体的な証拠がない製剤となります。

まず、（1）改ざんが明らかな製剤についての対応方針です。①から③までに整理しております。

まず、①有効性の判定基準があるので、本来ならば無効と判断される結果を有効と改ざんしていたものです。また、②につきましては、有効性を改ざんしていたもので、改ざん前の有効率の程度が、類似製剤の成績と比較して低いものとなります。

これら①及び②の製剤は、有効性に問題があると考えられるため、承認の取り消しに該

当すると考えております。

また、③につきましては、有効率は低いものの、一定程度の有用性があると考えられるものであって、類似製剤がないものとなります。こちらにつきましては代替品がなく、家畜衛生上の有用性も踏まえて有効性を評価する必要があると考えられるものです。

こちらについては、一定の有用性を認められると考えられる場合には、再評価品目に指定し、有効性を調査した資料を求め、改めてご審議いただく形としたいと考えております。

次に（2）改ざんの可能性のある製剤のほうを説明いたします。

これらの製剤は改ざん内容が不明であることから、再評価品目に指定をして、改めて資料を要求し、その後、再度ご審議いただきたいと考えております。

対応方針としましては、①再審査期間中の製剤につきましては、求める資料としまして、使用成績調査資料を要求し、提出期限としては、評価可能な成績があるものについては3カ月以内、成績がなく新たに試験等を実施する必要があるものについては1年としたいと考えております。

②再審査が終了しているものにつきましては、製造販売後臨床試験を要求いたします。資料提出期限につきましては、新たに実施する必要がありますので、1年といたします。

③再審査の対象外である体外診断用医薬品が今回、1製剤ございます。こちらについては、求める資料は臨床試験、資料提出期限は野外材料があれば比較的試験に時間を要するものではないので、3カ月以内としたいと考えております。

以上が審議方針の説明となります。

これらの審議方針に基づいて、資料No. 1－6をお手元にご用意ください。

No. 1－6、動物用医薬品再評価調査会の審議結果についてというタイトルがついてございます。

こちらは先に行われました、再評価調査会における審議結果が記載しております。

この方針に基づきまして、アの（ア）につきましては、こちらは自主的に承認を取り下げるものがこれら11製剤、また、（イ）の7製剤については、事務局のほうで処置を行うものとなっております。

また、（ウ）の13製剤につきましては、次のページのとおり、承認取り消し又は再評価指定することといたしました。

以上、審議方針の説明となります。

○児玉委員 続きまして、再評価調査会で個別審議を行いました13製剤の審議結果につい

て、ご説明させていただきます。

まず、資料No. 1－6、動物用医薬品再評価調査会の審議結果についての裏面のイについて説明させていただきます。

こちらの5製剤については改ざんが明らかで、改ざん前のデータで有効性が認められないと認められ、承認の取り消しが妥当とし、部会に上程して差し支えないと了承されました。詳細は事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、こちらから個別製剤について説明させていただきます。

資料のほうが、当日配布資料1－4、1－5をお手元にご用意ください。

これから有効性についてご審議いただくこととなります、有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる改ざんは、臨床試験資料（GCPを適用される試験の資料）及び使用成績調査資料（GPSPを適用される試験の資料）、これら資料の中ではGCP、GPSPと略させていただいておりますが、これらの成績において改ざんが認められていますので、これらの改ざん内容についてご説明いたします。

まず、1－4の大きな紙をご覧ください。

まず、改ざんが明らかな製剤として①、一番上のところに有効性の判定基準があり、本来ならば無効と判断される結果を有効と改ざんしていたものとして、2製剤ございます。

1つ目”京都微研”ニワトリ6種混合オイルワクチン、2つ目”京都微研”ポールセーバーO E 8です。

まず、1つ目の”京都微研”ニワトリ6種混合オイルワクチンにつきましては、鶏を対象動物として、効能または効果は、ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、伝染性コリーザ、こちらはA型とC型がございます。これらの予防となっております。

また、”京都微研”ポールセーバーO E 8は、さらにこれらのほかに、鶏マイコプラズマ病、産卵低下症候群の予防を効能・効果に追加されているものとなっております。

まず、ニワトリ6種混合オイルワクチンの判定基準のほうにつきましては、有効性につきましては、抗体応答で確認しております。

注射後○週目の抗体価が○○時の○○○以上、かつ抗体応答陽性率が○○○○○と比較して○○以上というふうなことが判定基準となっているものでございます。

その隣に、有効性判定に影響する主な改ざん内容として、改ざん前を左側、矢印の後、右側を改ざん後のデータの、要約を記載してございます。

まず、臨床試験ですけれども、こちらはIC-Aと書いてあるのは、鶏伝染性コリーザのA

型菌になります。こちらは2農場中1農場しか有効でなかったものを、2農場中2農場で有効というふうに判定をしております。

こちらについて、資料の1-5に詳しいことが記載してございます。3ページをご覧ください。

3ページの一番上にIC-Aと書いてあるのが、このコリーザのA型の有効成分となります。こちらの症例①のところにつきまして、注射時においては書きかえはなく、こちらはいずれも○倍未満だったんですが、1カ月後の抗体価、こちらは数字が2つ、矢印の組み合わせのが2つございます。左側がこのワクチンの試験群、右側が陽性対照群として同じような混合ワクチンを置いているんですが、こちらの成績となります。

左側の試験群につきましては、1カ月後も5倍未満と抗体が上がっていないものについて、約80倍というふうに抗体価を書きかえております。

このような改ざんがあるということから、2農場のうちこちらは無効と判断するところを有効と判断されているものとなります。

また、”京都微研、ポールセーバーO E 8のほうですが、こちらの判定基準につきましては、各抗体応答の割合がニューカッスルは○%以上、コリーザは○%以上、EDSは○%以上、MGは幾何平均値○倍以上と、それぞれ判定基準が設定されているものですが、実際のところ、その資料1-4の右側のところです、有効と判定された農場の数を、ニューカッスルが11農場を12農場、IC-Aを5農場でしか有効でなかったものを12農場、IC-Cを2農場でしか有効でなかったものを12農場、さらにはEDSは10農場であったものを12農場、マイコプラズマにつきましては8農場であったものを12農場としております。

こちらにつきまして、一番改ざんのひどかったところでいいますと、横紙の1-5の資料の5ページをご覧ください。IC-A、IC-Cという欄がございます。

まず、IC-Aのところの右側、症例1-1、注射後63%を100%に書きかえています。症例2-1、これも28%だったのを100%と書きかえております。同じように症例2-2、また、症例3-1、症例5-2、症例6-1、症例6-2、これら7症例につきましては、無効と判定されるところを有効と判定したというものです。

また、IC-Cにつきましても、同じように症例2-1、2-2、2-3、3-1、3-2、また、症例5-1、5-2、6-1、6-2、6-3、2農場以外の10農場において無効であったのを有効と判定したという結果となっております。

続きまして、改ざんが明らかな製剤のうち②について、有効率のほうの製剤の説明に移

らせていただきます。

②有効率を改ざんしていたもので、改ざん前の有効率の程度が類似製剤の成績と比較して低いものとなります。

こちらは黄色の製剤、キャナインー6ⅡSL、あと、キャナインー9ⅡSLにつきましては、自社の製剤の後発品扱いのものとなっております。これについて説明いたします。

この大きなA3の資料1-4の下側をご覧ください。参考という事項を記載してございます。

キャナインー6ⅡSL、キャナインー9ⅡSL、上の欄のところの黄色のものが、今回ご審議いただく製剤ですが、それについては一番左端のところにある”京都微研,キャナインー6、または”京都微研,キャナインー9の後発品となります。

これらの製剤から、パルボウイルスのワクチン株を変更して、”京都微研,キャナインー6Ⅱ、または9Ⅱというものが承認されました。

さらにその後、シードロット化のために製造用細胞を株化細胞に変更したということで、キャナインー6ⅡSL、9ⅡSLが開発されたというものです。

これらの製剤につきましては後発品ということですので、臨床試験または再審査もついてございません。そのため、これらについては改ざんのところには実施なしというような記載がございます。

しかしながら、これらの製剤につきましては、先発品として同等としてこれらの資料を省略されているものですので、先発品のデータをもって判断する必要があると考えております。今回、この先発品において改ざんが認められたということで、改ざんが明らかなものという整理をさせていただいております。

これらの先発品についての改ざん内容を説明いたします。

7ページをご覧ください。キャナインー6ⅡSLがございます。

改ざんにより有効性評価に影響を及ぼしたと考えられる部分は、CAV2と書かれているアデノウイルス2型の部分となります。こちらについては、GPSPにおいて書きかえ前が69.2%で、改ざん後は87.3%とされております。

また、その下、CPIV、こちらはパラインフルエンザとなります。こちらについても、30.8%だったものを84.8%に改ざんをしております。

また、9Ⅱにつきましては、次の8ページとなります。

CPIVの欄をご覧ください。こちらも52%の有効率であったものを89.8%に、また、L.co

と書いてあるレプトスピラ、コペンハーゲニーとなります。こちらにつきましても有効率が58.2%だったものを91.8%に改ざんしております。

また、1-4のこのA3の紙の右側を見ていただきますと、なお、類似製剤につきましては、これらの成分につきましては、基本的には〇%や〇%といった高い抗体応答陽性率が確認されております。

また、レプトスピラにつきましても、コペンハーゲニーではないんですが、同じくコペンハーゲニーと交差するイクテロヘモラジーについても、〇%や〇%の抗体応答陽性率が確認されております。

続きまして、フィラインの製剤、”京都微研”フィライン-6というものを説明させていただきます。

こちらにつきましても、実は先発品との関係がございます。先に、参考という下の欄をまたご覧ください。

こちらの、今回ご審議いただくフィライン-6につきましては、”京都微研”フィライン-7からクラミジア成分を減らしたものとなります。そのため、GPSPは適用されていないというものです。

しかしながら、こちらのフィライン-7につきましても、改ざんが認められたということで、今回はあわせて考える必要があると考えております。

まず、フィライン-6のほうですが、11ページをご覧ください。

11ページのところ、改ざんが認められましたのはFCVのFC-28という欄です。こちらにつきましては、書きかえ前が65.2%であり、書きかえ後は100%になっております。

また、その2つ下、FPLV、こちらはパルボですが、こちらにつきましては63%の有効率を98.3%に改ざんしております。

また、フィライン-7につきましては、その次のページ、12ページをご覧ください。

こちらにつきましては、FeLVにつきまして、44.8%の有効率であったものを、95.3%に改ざんをしております。

これらの製剤、同じような猫用の混合ワクチンの類似製剤というものの成績を参考として、資料1-4の右端に同様に載せております。このように改ざんが認められた成分につきましても、FCVでは〇%や〇%、また、FPLVについては〇%以上、また、FeLVにつきましても〇%、また、製剤Fと書いてあるもの、こちらは製剤Eとの同等性を見ておりますので、FeLVと同等な有効性があるということが確認されております。

以上、改ざんが明らかな製剤①及び②、以上5製剤につきましては、有効性に問題があると考えられることから、承認取り消しと考えております。

以上、ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

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

委員の先生、いかがでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚委員 一つ事前の確認なんですけれども、自主的に取り下げたものと、今回取り下げずにこちらのほうで審査しているものの具体的な改ざんの度合いというか、そういうものはあるんでしょうか。

向こうが取り下げた理由というのは、あるいは、取り下げなかつた理由というのは何になりますか。

○事務局 まず改ざんの程度なんですけれども、基本的にやはり混合製剤ですので、共通した改ざんは認められております。

承認を整理した理由と、しない理由というところなんですけれども、今回は、微研のほうからの承認取り下げという自主的な部分ですので、具体的な理由については確認していないというところです。

○下田部会長 よろしいですか。

岩田先生、お願ひいたします。

○岩田委員 あまりにたくさんあるんで、びっくりしてしまったんですけども、これは何かそういう改ざんが行われたのは、時期的にいつからいつくらいまでに行われたとか、あるいは、それに関係した方がどなたかいらっしゃったとか、そういうことは調べられているんですか。

○事務局 改ざんが行われた期間というのは、こちらで確認をしておりまして、平成7年ぐらいから以降ということです。

○岩田委員 あまり細かいことは言えないのかもしれません、あとは、確実なのと疑いとありましたよね。疑いはヒアリングで改ざんがありそうだ、あるというようなことが言われていて、これは資料がなくなっちゃっていてわからないんですか。それとも、これから調べるということですか。

○事務局 資料上はわからない、要は、物証としては改ざんの確認ができず、資料上は整合性がとれているんだけれども、聞き取りの内容、インタビューの内容としてそういうおそれがあるというものです。

○岩田委員 それから、あと、承認申請のときに生データをつけてくるけれども、生データ自体が変えられちゃっていたということなんですね。

○事務局 生データが改ざんされていたものという形で、私どもで整理をさせていただいている。

○岩田委員 生データが改ざんされなくて、表に出てきたその有効率だけ改ざんしたというものもあるということですか。

○事務局 改ざんされたデータと、その前のデータが残っているものについては物証がある。生データをきれいにして、それを取りまとめている形なので、いずれにしてもその改ざん前のデータからの齟齬があるという形です。

○岩田委員 申請で上がってきたものは、改ざんされたものしか上がってきていないと、そういうことなんですね。

○事務局 そうです。

○岩田委員 はい、わかりました。

○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。

一応、この5製剤については、再評価調査会では取り消しとご判断をされたということですけれども、そのことに関して、委員の先生方は特に異存はございませんでしょうか。

越久田先生、どうぞ。

○越久田委員 確かに、ワクチンの供給が一時かなり混乱したという時期が先ほどまであったんですけども、ただ、これだけのデータが改ざんされているというのは、かなり大きなことだと思います。

それと、もう一つは、京都微研のワクチンというのは臨床の場ではよく使われていたのに、通常のワクチンと比べると比較的副作用が少ないというデータが多かったものですから、それで使っている先生方も多かったような気がします。

ただ、これが、例えば先発品のデータまでこれだけ違うということであれば、これはやはりかなり問題が残るんじゃないかな。それと、データ的にも確かに京都微研の、いわゆる有効率はちょっと低いというのは、これは常々から言われていた部分だと思うんですけれ

ども、ただ、この数値からするとかなり大きな問題を残していると思いますので、これはやはり厳密な処理をする必要があると思います。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

関崎先生、どうぞ。

○関崎委員 鶏のコリーザのワクチンの改ざんというのが出ているんですけども、コリーザというのは普通に常在している菌で、ワクチンを打たないとすぐ出てくるというのは一応常識的にわかっていますし、私もその野外事例の調査鑑定を経験したことあるんですけども、その事例はやっぱり農場主がずっと何年も出でていないからいいだろうと、ワクチンを打たなかったというのが後で判明して、やっぱり、ワクチンを打たなきや出ちゃうんだねというのを納得したんですけども、この改ざんしている元のデータだと、相当効果が低いようなんですねけれども、ワクチンブレークみたいなものはなかったんでしょうか。

○事務局 そのような、実際にワクチンを打ったのにコリーザが発生したというような報告とかもあまり野外からは得られておりませんでした。

コリーザとしては、これはH I 抗体で測っているんですけども、かなり抗体が上がりづらいというのはメーカーも認識していて、必ずしもこの抗体の測定には限界もあるというところも可能性としてはあるかもしれないのですが、ただ、類似製剤はある程度上がっている部分もあります。ですので、やはりこの製剤にも問題があったのではないかというふうには考えております。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかに、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、承認の取り消しということにしたいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

それでは、承認の取り消しについて、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。

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 引き続き、動物用医薬品再評価調査会座長の児玉委員からご説明をお願いいたします。

○児玉委員 次は、資料No. 1 – 6、動物用医薬品再評価調査会の審議結果について、裏面のウについての説明をさせていただきます。

こちらの7製剤のうち、①と②の2製剤については改ざんが明らかで、有効率は判定基

準より低いものの、一定程度の有用性があると考えられ、類似製剤もないということから、条件を付して再評価を受けるべき医薬品として指定することとし、部会に上程して差し支えないと了承されました。詳細は事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

こちらの製剤につきましては、先ほどの資料1－4のA3の紙と、資料1－5のA4の紙をお手元にご用意ください。

こちらの製剤、I. 改ざんが明らかな製剤の③有効率は判定基準より低いもの一定程度の有用性があると考えられるものであって、類似製剤がないものとして2製剤挙げてございます。

1つが、”京都微研、キャトルワイン－B O 2、もう一つが”京都微研、キャトルワイン－C 1 5となります。

こちらはいずれも対象動物は牛であります。効能または効果は、キャトルワインB O 2は牛ボツリヌス症の予防です。また、キャトルワイン－C 1 5は気腫疽、悪性水腫、牛クロストリジウム・パーフリンゲンス感染症の予防となっております。

こちらにつきましては、判定基準というものがございました。まず、キャトルワイン－B O 2につきましては、抗体応答陽性率は○%以上です。今回、この改ざんが認められたものというのは、GCPにつきましては4農場中1農場でしか有効でなかったものを、4農場中4農場で有効としておりました。また、D型についても同様です。

GPSPにつきまして、こちらは誤記なんですが、C型は19農場中8ではなく16に修正ください。19農場中16農場で有効であったものを15農場中15農場、また、D型につきましても、19農場中8農場で有効であったものを15農場中11農場、こちらは4農場についてのデータを除外しております。

13ページをご覧ください。具体的な改ざん内容が示されております。GCPの欄、真ん中の欄になりますが、まず、有効性の判断はこの①、②、③、⑤、⑥の農場で実施しておりますが、最後の⑥の農場についてはデータを紛失しているため、①、②、③、⑤のデータだけが確認できたものとなります。

この4農場のうちの①、②、③、3農場につきましては、抗体応答陽性率37%のものを89%、60%のものを100%、あと、57%のものを100%に改ざんしていたというものです。

また、ボツリヌスD型につきましても、同じく①、②、③の農場につきましては、抗体陽性率を上方に改ざんしていたということになります。

また、GPSPのほうにつきましても、農場の⑥番につきましては50%のものを100%、また、農場の⑫につきましては71%を100%、また、農場⑯につきましては60%を80%で、農場の③と⑬、⑭、⑮につきましては、こちらは頭数が少なかったということで、統計処理から除外したというものとなっております。

同じく、同様な形でD型につきましても、これら4農場については除外しており、また、有効性の判定が無効なものを有効としていたものとしては、農場の⑥番、⑩番、⑫番、あるいは⑯、⑰、⑱、⑲農場、全部で7農場につきまして、無効なものを有効と改ざんしていましたということとなります。

次に、キャトルワイン－C15についてです。

キャトルワイン－C15につきましては、資料1－4見ていただきますと、こちらも判定基準がございまして、試験群の抗体応答陽性率が非臨床試験の抗体応答陽性率〇%と同等以上ということになっております。

こちらにつきましては、GCPにつきまして、パーフリンゲンス2農場中1農場でしか有効でなかったものを、2農場中2農場で有効としています。

こちらにつきましては、14ページをご覧ください。

14ページのパーフリンゲンスという欄のところになりますが、症例1での有効率30%を85%に改ざんしております。これらのことから、基本的には無効なものを有効と判断していたということになります。

ただし、こちらにつきましては、類似製剤がないということ、また、野外においてもある一定の有効性が認められるということも鑑みまして、これらの製剤につきましては、野外での発生農場においても、発生終息のための重要な手段となっている事実があるということを踏まえまして、承認取り消しではなく再評価品目に指定をして、改めて臨床試験を実施し、再度有効性について評価を行うこととしたいと考えている旨を、先の再評価調査会でご審議いただきました。

その結果、調査会からは条件を付してのご了承となりました。こちらは資料番号No.1－6、審議結果をお手元にご用意ください。

資料No.1－6の裏側をご覧ください。

ウにつきましては、再評価指定とするものというものが書いてございますが、①と②については以下を条件とするととなっております。①、②がこのキャトルワイン－B02とキャトルワイン－C15です。

1つ目の条件は、「製剤の有効性等を定量的に説明できる文献情報等を提出すること。」  
2つ目が、「製剤の有効性について、使用者に対して提供する情報の内容及び提供の方法を具体的に示すこと。」

3つ目が、事務局への宿題となりますが、「再評価指定する理由を整理すること」という3つの条件ということになります。

続きまして、これらの条件についての対応について、説明させていただきます。

資料番号1-8をお手元にご用意ください。

1-8の中の後ろ側に、1枚紙があります。そのさらに続けて2分冊、厚目の資料があるかと思います。

こちら全てで資料No.1-8というものになります。

最初の1枚紙は後に置いておいていただきまして、中のところのキャトルウイン－BO2の必要性、有用性に関する報告というものをまず説明いたします。

こちらは大部にわたりますので、概要のところを説明させていただきたいと思います。

まず、牛ボツリヌス症についての説明です。1番目、対象疾病の発生状況というところの記載となります。まず、牛ボツリヌス症は神経毒であるクロストリジウム・ボツリヌスC型及びD型毒素が原因で起こる起立不能、呼吸困難等を主徴とする病気で、発症した場合の死亡率は高いことが知られています。

その原因としては、まず1つ目が飼料中でクロストリジウム・ボツリヌス菌が増殖し、產生された毒素が飼料とともに牛の体内に侵入して発症する場合。また、もう一つは菌自体が体内に侵入し、毒素を產生して発症する場合というものが知られてございます。

以下の段落になりますが、我が国における本症の発生につきましては、1994年に北海道でまず確認されております。その後、5ページをご覧ください。こちらはボツリヌス症の発生数等につきまして、統計学的な数値等をお示しできたらよかったですけれども、実際のところ、ボツリヌス症についてそういう発生数とかをまとめた資料とかがございませんでしたので、事例について集めたものとなっております。

北は北海道から南の九州まで全国的に、散発的ではありますけれども、このように発生が認められております。

本症は発生件数は少ないものの、1農家に集中して発生するため、発生農家の損失は非常に大きくなる傾向がございます。

いずれの発生事例につきましても、抗生物質の投与、あとは原因と思われる飼料の給与

中止、あと消毒、淘汰等を実施していますが、なかなかそれだけでは続発を許してしまっているというような状況でした。

この表の右端のところに、ワクチン使用効果という欄がございます。実際にこのワクチンが市場に出たのは2010年となります。2009年にもこちらは発生、ワクチンのところは欄がありますが、こちらは試作ワクチンを接種した牛での成績となります。

こちらにつきまして、ワクチンを使用した結果、発生終息することができているというような結果となっております。

それまでは、ワクチンが実際のところ使用されるまでは、原因が疑われる飼料の給与中止、発症牛の隔離飼育しかなかった中、ワクチン市販後はその発生はワクチン未接種牛に限られているというような事実がございます。

また、疾病コントロールとして、高発生地域では清掃、消毒及び原因が疑われるカラスの防除とともに、ワクチン使用を推進しているという状況でございます。

使用している農場は、主に過去に牛ボツリヌス症の発生があった農場です。ただ、過去に被害が非常に大きかったことから、ワクチン接種率向上を目指している地域も存在しております。

3ページ目のところから、有効性を示せるような実例、野外報告というものがございます。

参考文献もたくさんついているんですが、1つだけご紹介させていただきますと、57ページのところをご覧いただきますと、牛ボツリヌス症の発生状況とワクチン接種による予防効果ということで、兵庫県が発表した報告がございます。

こちらにつきましては、たくさんあるデータの中で、61ページのところに表4というものがございます。

こちらはQ農場からP農場までございますが、こちらについては対策として防鳥ネット、牛舎消毒というようなものをQ農場では実施していたんですけども、それではやはり再発してしまった。しかし、その後2011年、ワクチン接種した結果、接種後発生なしということで、ほかの周辺農場を含め、P農場、R農場、S農場、T農場等についても、ワクチン接種後の発生はないというようなことが確認されております。

そのほか、様々、こういうような症例が参考としてついております。

結論といたしましては、牛ボツリヌス症につきましては、発生した農場数は少ないんですけども、発生した場合の被害が非常に大きく、また、そういうことからワクチンは切

望されて開発をされたものです。

ワクチン市販後は、その発生もワクチン未使用牛または使用から長期経過した牛に限られておりまして、牛ボツリヌス症の流行地では必須のワクチンとなっております。

こちらが有用性、必要性についての説明となります。

続きまして、いただいた条件の2つ目なんですが、ユーザー、使用者への情報提供というところを引き続きご説明させていただきます。

その次の7ページをご覧ください。

キャトルワイン－BO2を再評価指定とすることで販売は継続するわけですけれども、使用者には有効性について正しく情報を提供する必要があるということで、今回、問題が認められたところとしまして、2番の臨床試験成績について考察をしております。

今回、ボツリヌス症の有効性で、本来、無効とされていたものは、農場1～3というものになるんですけども、農場1～3につきましては、搾乳牛を被験牛としていたものとなります。一方、有効性が認められた農場5につきましては、いわゆる、肥育牛を用いておりました。

その結果、農場1～3、次のページから農場1、農場2と3、また、その次のページには農場5の成績がございますが、こちらに月齢も記載されてございます。農場の1及び2と3につきましては、搾乳牛ですので、月齢がやや高目となっております。

一方、農場の5につきましては、肥育牛となるため、月齢がやや低くなっているということになっております。

これらにつきましては、このような月齢が影響したものではないかというふうに考察されておりまして、その結果は11ページの表の6をご覧ください。

表の6で、臨床試験における月齢別抗体応答の統計学的処理というところで、20カ月齢未満のものと、20カ月齢以上のもの、下に分けておりますが、累積比率のところを見ていきますと、20カ月齢未満では92%、20カ月齢以上では42%ということで、有意差があったということです。

ただ、使用成績調査、GPSPでも実施しているんですが、こちらについて月齢で整理をした結果では、この20カ月齢未満と20カ月齢以上では、その下の表7にございますが、82%、92%ということで、明確な差は出なかったということで、必ずしもこれだけという話ではないということが考えられております。

ですので、あくまで事実としてお伝えするというような形にとどめて、注意書きを書く

ということを考えております。

追加する注意文につきましては、以上のことと踏まえまして、3番目のところに記載がございますが、「初回投与が20か月齢以上の搾乳牛では抗体応答が低くなる事例が認められるので、注射月齢を考慮すること。」ということを使用者への説明として、13ページに京都微研のほうから代理店等を通じて農場の管理獣医師、各都道府県の畜産物衛生指導協会事務局、家畜共済等に配布をするということを考えているというものです。

続きまして、キャトルワインーC15のほうをご説明いたします。

キャトルワインーC15の必要性、有用性に関する報告というものを、概要を説明させていただきます。

まず、クロストリジウム属の本疾病についてですが、クロストリジウム属の病原細菌が原因となる感染症は極めて早い経過と、高い致死率が特徴となっております。

原因菌種の多くは土壌菌であることから、放牧牛の場合は感染の機会が多く、発生した場合は牧野をさらに汚染することも問題となっております。

クロストリジウム感染症としましては、気腫疽菌、こちら監視伝染病となっておりますが、それと、あとは悪性水腫及び壊死性腸炎というものが知られております。

これら感染症は、発生から死亡までの経過が短いため、抗生物質製剤投与等の治療の効果が期待できず、その対策はワクチンによる予防が最も適切な手段と言われております。

こちらにつきましても、発生数を何か確認できるものということだったんですが、唯一、届出伝染病である気腫疽菌につきまして、5ページをご覧ください。

表の1、気腫疽の年次別発生頭数というものがございます。まず気腫疽のほうを発生頭数を記載してございますが、こちらは1991年のところに右肩に1番、2002のところに右肩に2番を記載してございます。

1番につきましては、”京都微研、牛嫌気性菌3種という類似製剤ではございますが、成分が少ないものとなっております。

2番につきましても、”京都微研、キャトルワインーC15、こちらは当該製剤になりますが、これが上市された年となります。

これを1971年から順次見ていきますと、ワクチンの普及とともに減少し、現在の発生報告は年間数頭というような状況が伺えることとなっております。

また、クロストリジウム感染症のほかの悪性水腫、壊死性腸炎というものも表2に記載がございますが、こちら残念ながら、ワクチンの上市後というもののしかなくて、その発

生数への貢献というところは確認はできませんでした。

これら気腫疽菌、セプチカム、ノビイ及びソルデリーは土壌菌でありまして、土の中では芽胞型で長期にわたって生存するため、汚染地区ではワクチンの使用は欠かすことができません。

また、市町村の公共牧場の中には、牧野の汚染を広げないために、気腫疽を含むワクチン接種を入牧条件にしている牧場もある状況です。

一方、壊死性腸炎につきましては、パーフリンゲンスが原因菌であり、その中でも国内で問題となっている壊死性腸炎は主にA型菌によるものです。

この場合は肥育後期及び搾乳牛の突然死としてあらわれるため、発生農場の被害が大きい傾向にあります。

パーフリンゲンスは主に小腸に常在する菌として、肥育成績向上、または乳量増加を狙った高たん白飼料の過給による腸管内の環境の変化で異常増殖することが知られてございます。

また、気腫疽菌を除いて、これらクロストリジウム属の菌というのは、ヒトに対する病原性を有することから、汚染を防止することは公衆衛生においても重要であるという点もございます。

次に、2ページの2番のところからの説明になりますが、先ほど類似製剤の説明をしましたが、まず、このご審議いただく製剤の前に、1991年に”京都微研”牛嫌気性菌3種ワクチンというものが上市されました。

これに新たにソルデリーとパーフリンゲンスA型菌を加えて、悪性水腫に対する対応菌種をふやすとともに、パーフリンゲンスA型菌に対する壊死性腸炎にも対応したワクチンとして、この”京都微研”キャトルワイン-C15が開発されております。

これらワクチンは、壊死性腸炎またはソルデリーによる悪性水腫の予防を第一目的に使用しております。壊死性腸炎の対策の場合は、肥育牛飼育農場で肥育素牛導入直後に2回接種して、肥育後期に入る前に追加接種する例が多く、ワクチン使用後、壊死性腸炎の発生を認めない例が多く報告されております。

ただ、そのような特殊飼料を多給し、過去に壊死性腸炎が日常的に発生した農場では、生産性向上のためにもこういうワクチンとして使用されている状況もございます。

4番目の有効性を示せるような実例、野外報告というところになりますが、同じように、発生については6ページのところに表3がございます。

こちらは報告の事例になりますが、右側はワクチン使用効果というところになりますと、例えば2008年から2009年、長野とかで突然死が終息する、またはその後、下の三重県でも壊死性腸炎終息というところにも、このワクチンが利用されていたという報告が上げられてございます。

また、さらに”京都微研”牛嫌気性菌3種ワクチンを使用していた農場で、ワクチンを”京都微研”キャトルワイン-C15に変更したところ、4年間のクロストリジウムによると考えられる突然死の発生率が半分以下になった例というのも報告されております。

それを、1つだけご紹介させていただきますと、57ページをご覧ください。

こちらは、右下のほうに1牧場におけるクロストリジウム感染症5種混合ワクチンによる肥育牛の突然死低減効果という報告がございます。

1枚めくっていただきますと、こここの農場ではこの3種嫌気性菌のワクチンから、牛クロストリジウム感染症5種混合ワクチンに変えて接種をしたというところで、下のほうの成績の記載にございますが、一番下のところです。接種前857頭中31頭であったのが、接種後974頭中17頭の発生ということで、考察のところで4年間の比較成績からワクチンを変更することで発生頭数が有意に減少したというような報告がされてございます。

これらのことから、まず、結論のほうに移ります。

”京都微研”キャトルワイン-C15につきましては、主にパーフリンゲンスA型菌による壊死性腸炎対策として使用されておりますが、一部の地域ではソルデリーによる悪性水腫の予防にも使用されてございます。

壊死性腸炎は肥育牛及び搾乳牛にとってまれな病気ではなく、その対策に多用されて効果を確認されている状況です。

また、パーフリンゲンスに関しては、生産性向上を目的とした使用を継続するために必要不可欠なワクチンとして使用されている農場も存在する、こういうような状況となっております。

続きまして、このキャトルワイン-C15の使用者に対する注意文というところを説明いたします。7ページをご覧ください。

こちらにつきましても、今回、有効性のところで問題がありました、臨床試験成績に基づいて考察をしております。2番のところの説明をいたします。

まず、2農場のうち農場1のほうで抗体応答陽性率が低かったということで、その原因として考えられるものとして、移行抗体というものを考察しております。

2段落目のところからになりますが、農場1の表の3です。10ページをご覧ください。表の3、農場1の移行抗体による抗体応答陽性率の比較というところがございます。移行抗体陰性としましては、今回、抗体価○倍というところで検出限界になっているんですが、そこを○倍未満のものを抗体陰性、○倍以上を抗体陽性としております。

こちらで区切りまして、移行抗体陰性のもの、陽性のものと分けて、こちら、有効性につきましては、抗体価○倍以上を有効、未満を無効としておりますが、有効なものは移行抗体陰性で38%、移行抗体陽性で25%と、若干低いという傾向を認めております。

さらには、今回はあまり大きな差ではないんですけれども、この有効のところの抗体反応として抗体価が上昇したか否かで確認したのが、その下の表の4になります。

こちらにつきましては、移行抗体陰性と陽性の別は抗体価○倍を基準として分けてございますが、先ほどのは陽性、有効だったんですが、今回は陽性しております。こちらは抗体価が○倍以上、○倍未満のもので分けてございます。

その場合、移行抗体陰性のものと、陽性となったのが88%、移行抗体陽性のものとすると50%というふうに低い傾向が認められたということです。

また、その下、表5のほうをご覧いただきますと、それを各1回目の採血時、接種時の抗体価で見ますと、○倍未満から○倍、○倍、○倍と抗体価が推移するにつれて、第2回採血時の抗体価の○倍以上の割合が88、60、50、33%と低下しているということが確認されたということから、原因として移行抗体が影響した可能性が考えられるとしております。

ただ、個体別に見ますと、その前の表の1や表の2の中でも、特に表の2のところにおいても、こちらは抗体価有効と確認されているんですけれども、第1回採血のときの抗体が高くて応答が認められるなど、必ずしも移行抗体の影響というのがあるのかというところは明確ではない部分がございます。

ですので、こちらについてもその要因は明確ではありませんが、事実として使用者に伝えるというようなことで、追加する注意文としましては、3番のところをご覧ください。

「クロストリジウム・パーフリンゲンスにおいて移行抗体価が高い牛では、抗体応答が低くなる事例が認められるので、注射時期や回数を考慮すること。」ということで、使用者へ注意を促すことを考えているということです。

それについての注意書きは、13ページのほうにございます。

同様に、このようなものを代理店を通じて、使用者に伝えるということとなっております。

最後に、これら条件に対する対応を踏まえて、3つ目の条件として再評価指定とする理由というものを事務局の宿題としていただいてございます。

これにつきましては、資料No. 1 – 8の後にあった1枚紙をお手元にご用意ください。

タイトルに、ちょっと修正がございます。”京都微研, キャトルワインーB O 2及び”京都微研, 「キャトルワイン」が抜けておりました。申しわけございません。修正させていただきます。

再評価品目に指定する理由ということでございます。先ほど来、各製剤の必要性及び有用性に関する報告でご説明したとおり、当該2製剤の対象疾病につきましては、発生は散発的ではありますが、農場内で集団発生するもので、急性かつ致死率が高い疾病であるため、発生農家への被害は甚大となります。

これら2製剤につきましての必要性、有用性についての報告にありましたように、当該2製剤は発生農場において、発生終息に貢献した事例が数多く報告され、一定の有効性が考察できると考えられます。また、野外ではこれら疾病予防のために各製剤年間8～9万ドーズが使用されているところです。

牛のボツリヌス症の予防を効能・効果とするワクチンは、”京都微研, キャトルワインーB O 2のみであり、また、クロストリジウム・ソルデリーやクロストリジウム・パーフリンゲンスによる悪性水腫、または壞死性腸炎に対するワクチンは、”京都微研, キャトルワインーC 1 5のみで、代替薬はない状況です。

以上のことから、これら2製剤につきましては、畜産現場におけるクロストリジウム関連疾病の防除にとって、一定の有用性も認められ、現場にとって必要不可欠なワクチンであることから、承認取り消しではなく再評価を受けるべき医薬品として指定し、有効性に関する追加の試験成績を要求し、有効性に影響を与える要因等について、再度審議を行うことが適当と考えております。

以上が、再評価指定とする理由になります。

これら条件につきましては、再評価調査会の委員及び参考人の皆様に、非常に短い期間ではありましたがご確認いただきました。ご対応いただきました委員におかれましては、ご協力いただき感謝申し上げます。

以上、対応についてはご意見を踏まえて対応したものとし、今回、部会に上程させていただきます。

以上、ご審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

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

いかがでしょうか。

越久田先生、どうぞ。

○越久田委員 正直なところ、ワクチン学的に、あるいは薬学的な評価については、私はわからない部分があるんですが、ただ、現場の対応という点では、この条件つきの提示で進めていただいても決して問題はないと思います。

というのは、我々も実際、いろんなワクチンが出る前に、同じような苦労はいろいろしております。その中でどれが効くのかというのを、現場で対応しながら評価していくというのがやっぱり現実の問題だったということを思っています。

実際問題、これは京都微研はこういう意味で変なけちをつけちゃったものですから、いろんなものにかかわってくるんですけども、ただ、正直なところ、その対応といいますか、条件をしっかりとつけていかないと、やはり同じ問題が出てくる可能性があると思いますので、ただ、結論を言いますと、私としてはその条件をしっかりとつけることによって進めることには賛成いたします。

○下田部会長 ほかに、いかがでしょうか。

河上先生、どうぞ。

○河上委員 移行抗体が高い、低いというのは、牛の月齢とは関連性があるのでしょうか。

○事務局 基本的に3カ月齢未満というところのものについての被験牛を中心にやっておりますので、そういうものについては、その抗体価があるものについては、基本的に移行抗体というふうに判断されているということです。

なので、今回その、どこまでの月齢のあまり幅広いものまではとっていないんですが、基本的に、被験牛は3カ月齢程度のものを使っているということになります。

○河上委員 そういたしますと、注意事項にその月齢云々触れる必要ないということですか。

○事務局 月齢に触れるというよりは、移行抗体というところの記載にとどめているということなんですけれども、何カ月齢未満というところのデータまでが出来るかは難しいかなというふうに思います。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

坂本先生、どうぞ。

○坂本委員 この指導というんですか、再評価調査会のこれについては、ほかにつくっているところがないので、また、有用性も認められるということでつくりなさいという指示だと思うんですけれども、これは京都微研側はつくりたいという気持ちがあるんですかね。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 直接的に意向というものはないんですけども、基本的に取り下げる品目とは考えていないということで、恐らく、野外での使用とか必要性というところも踏まえて、やはり、すんなり取り下げというわけにはいかないという認識はあるものと思います。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚委員 科学的にはちょっと釈然としないところはあるかもしれませんんですけども、使用実態を鑑みまして対応に異論はないんですが、こういう代替薬が一切なくて、しかも、現場では必須というようなもの、ほかにももちろんあると思うんですけども、今回はこういう残念なことが起こってしまったんですが、それ以外にも前回も突然製造中止になつたもので、代替がほかになくてといったことがあったかと思うんですが、農林水産省としてはそういったような対応というのも常に頭に入れていらっしゃるということでおろしかったでしょうか。

○事務局 私のほうからお答えさせていただきます。

基本的には、この製剤にかかわらずなんですけれども、業者のビジネス判断とかで突然取り下げになったりするものが確かにあります。そういう場合はご連絡いただいたときに非常にそれが希少なものであったりとか、それから、衛生管理上必要なものであったりという場合には、私どものほうから話し合いというかしまして、実際には取り下げをやめていただいたりするようなものも中にはあります。

ただ、そこはビジネスの問題なので、必ずしも絶対やめてくれと言って先方もやめるわけではなくて、なかなか難しいところではあるんですけども、我々も、例えば希少疾病ですか希少動物に対する動物用医薬品を供給しなければならないというものに関しては、事業等でまたデータをとる補助をしたりというようなこともやっております。

そういう形で動物用医薬品を必要な生産資材として現場に届けるという努力を続けておりますし、今後も続ける予定でございます。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかに。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 調査会のときに参考人で出たんですけれども、そのときに確認するのを忘れたんですが、このB O 2で有効性の判断で○%以上の農場が有効という判断というのを自分たちでつくっているわけですね。

ということは、○%に満たないときには、これ、使い方もよくわからないんですが、流行したときにそれを終焉させるためにワクチネーションをする。

そういう使い方をしたときに、○%以上の抗体テークがあれば、終焉させられるという判断で○%というのを置いたんですか。よく、そこがわからなかつたんですが。

○事務局 ○%の個体にしか効かないということではなく、恐らく、それなりに高い個体はほかの農場でも認められているので、ちゃんと接種すればそれなりに上がるとは思うんです。

ただ、○%の個体で残り○%は広がっちゃうよということではなくて、恐らく、ある程度きっちとされていれば、一定の抗体、これぐらいの高いレベルではみんな抗体応答が認められるというところの基準だと思います。

○事務局 基準の根拠、○%に置いた根拠。

○事務局 ○%の根拠？

○山田委員 だから、○%にいかなければ無効だと判断するわけですね。だから、その何が無効なのかがよくわからない。

○事務局 自主的に判断した判定基準ではありますので、確認してもよろしいですか。

○下田部会長 じゃ、ちょっと時間があるようですので、ほかに。

小川先生、どうぞ。

○小川委員 どういうことが起こっているのかがまだちょっとよくわからないんですけれども、週齢が関係しているかもしれない、移行抗体が関係しているかもしれないというのはあるんですが、実際、本当に何か製造方法が変わったのか、何が変わって、この結果は結果なんだと思うとすると、続けてつくったときに本当に効くものなのかどうかというのがちょっとよくわからなくて、それは、例えば本当に何か製造工程が多少変わったのか、最近、その抗体ができなくなってくる、週齢が低ければ問題ないというふうに考えてよろしいのか、そのほかに関連するような、原因みたいなことは考えられるのでしょうか。

○事務局 先ほどの製造方法のところなんですが、基本的には臨床試験のところでだめな、

要するに、臨床試験のデータですので、承認時の製造という最初の設定のところからのものとなります。

その後、GPSPのB〇2のほうの成績にしても、確かに、低いものもあるんですが、そんなに大きな違いはなく、全体的に、無効のものも認められている状況ではありますが、その程度については大きな変化はないというふうに思いますので、何か今認められているところで大きなものが変わったようなことを疑うようなことはないというふうに、こちらは考えております。

○下田部会長 よろしいですか。

それでは、山田先生のご質問に対して回答は出ましたか。

○事務局 治験計画届出の際の判定基準として記載されているもので、その根拠まではあまり実際は確認できていないのが正直なところです。

ですので、自社で設定したものが〇%以上、薬理試験とかでも確認して、大体それぐらいは上がるだろうというところを踏まえて、〇%というふうに、申請者のほうから設定したと思われます。

○山田委員 ありがとうございます。

抗体が陽転したやつを見ても、大体、テーク率として六十数%ですよね。だから、抗体防御としてもせいぜいそのぐらいのものしか期待できない。だけど、市場ではこれ打てばその病気が防げるんだという、多分、誤解じゃないけれども、そういう期待があるわけですね。

それが実際にここでお示しいただいたいろんな文献で、結構効くんじゃないかというような文献等もあるんだけれども、そことのメーカーのGPSPというんでしたっけ、それとのディスクレーパンシー (discrepancy) とか、明確にしなきやならない問題がたくさんあるような気がするんですが、質問としてはそれで置いておいて、やっぱり今ここでいただいたこういう理由で、本来であればこんなことをした製品はみんな承認取り消しだというのは私はもっともだろうと思うんですけども、その中で、ここに挙げた理由で、とにかく再評価を持っていくんだということで、国民の人たちをきちんと納得させができるかということについて、事務局の見解をお聞きしておきたいなと思うんですが。

○事務局 非常に難しい質問かなと思います。確かに、判定基準に基づいてやると、承認取り消し相当ということで、今回はそういうような形で承認取り消しをした製剤と違う点はやはり類似製剤、代替薬がないというところです。

有効性についてこのようにたくさんつけてある文献からいうと、やはり、それなりに野外では必要とされているものである。また、再評価調査会においてもそのような意見もいただいておりますし、また、実際のところ野外では、たとえ発生頭数は少なくとも、貴重な種牛にこれが発生したら困るから使っているというような状況もある。

そういう中で、やはり、すんなりとそれが市場からなくなるというよりは、きっと有効性については検証しなければならない。すぐには承認取り消しはしないけれども、やはり有効性については再度しっかりとデータを求めて、その上で改めて必要な情報を、要因等も含めしっかり審議いただいて、実際のところを有効性がありますということで市場に出すというようなことが一番適当ではないかというふうに、事務局としては考えたということでございます。

○山田委員 ありがとうございます。

○事務局 補足させていただきますけれども、再評価指定された場合に追加の成績を収集しまして、その追加の情報をあわせて、また審議の場で有効性についてご審議をいただく。

その結果、いろいろ要件や、要因が追加の情報で明らかになる場合もありますでしょうし、これだったら有効ですよとか、やっぱり追加のデータをもっても有効性として判断できなかつたねということであれば、当然、そのときになって改めて取り消しであつたりとかというようなご判断をいただく場合もあります。

ですから、再評価指定になったからセーフということではなくて、私どもとしてあくまで再評価指定にしまして、追加のデータをとって、その上でまたさらに科学的に正確な判断をしていただくということで、この製剤をかけたいということでございます。

○下田部会長 鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 基本的なことを聞いていいでしょうか。今、ここに書かれている京都微研の2製剤の再評価というか、いたし方ないので、という、こういう文章というのは公になるのでしょうか。

この中の我々の審議だけで使われるということで、確認するということになるんですか、結局、こういう文章は今まででも全部非公開で、議事録しか出ないんですよね。今回の場合は、異例的に緊急措置として改ざんしたデータから類推して、事務局がいろいろ資料をつくって説明をされて、この1枚のペーパーと別紙のこの厚い資料が出たんだけれども、こういうのは世の中には出ないんですよね、全く。これはどういう扱いになるんですか。

要するに、ここで審議をして、今日の2品目についてはこれで、この方向でよからうと

いう確認だけのためのディスカッションの文章なのか、例えば、社会的に問題になったときには、この文章を外に公表することもあるのかとか、例えば、これはメーカーのほうに、この2品目についてはこの審議会でこういうふうになったから、再評価のためにさらなる有効性のデータを出してくださいという形で出すのか、どういう扱いになるんですか。そこがわからないんだけれども。

○事務局 こちらにつきましては、基本的に再評価調査会から受けた、こちらの考え方の整理というような位置づけになります。

ただ、この部会の議事録についても公表されますし、基本的に事務局の考えというものはこのような考えだということは、そういうところからも公にはなる話かと思います。

ただ、これだけを改めて何かで示すというようなことは、今のところは考えてございません。

京都微研には、再評価指定する意味として、もちろんデータをきちんと出して、改めて評価するものですよというところは、再評価指定という、審議結果として、伝えるということはございます。

○下田部会長 よろしいですか。

○鬼武委員 この文章の取り扱いはわかりました。

ですから、この非公開でやっていて、今回は相当の重い中身なので、いろいろ貴重なご意見が出ているのを、議事録と何かで一般の人なりに、それがどういうふうにして伝わるのかという、何かそこがちょっと気にはなるんですよね。

全体として、我々も何となく仕方ないかと思いながら、こうやって一方では動物薬としてなりの、右か左の選択をされているという中身と、ここで、いわゆる非公開でやっている審議と、その中で厳しい意見が出ているところが、農林水産省としての政策的に、明日プレス発表するということと、今後いろんな形で、新聞なりメディアが取り上げたときに、どんな対応が出てくるのか、そこがすごく心配になっているんです。

○下田部会長 どうぞ。

○事務局 追加で補足をさせていただきます。

審議資料については、当然、この部会の場、あるいは再評価調査会での審議に使う資料ということですから、これがひとり歩きしてしまって予断を生んでしまうのは、先生方にとっても、私たちにとっても本意ではないということです。ただし、非常に大事なご意見をいただいておりますし、国民の皆様にも広く伝えなければならない内容もございますか

ら、そこについては必要な形や方法で届けていきたい。その一環としての、先ほどの注意書きの文章であったりということでございます。それで、おさらいというか一般的な整理になりますけれども、基本的に、部会から以上、分科会ですとかという議事については、議事録は公開になるということです。

資料は、基本的には公開になりません。ただし、もちろん、情報公開請求とかがあった場合には様々な事情を勘案して、公開になる部分、公開にならない部分というのは当然ありますけれども、基本的には全て公開になるのは議事録ということでございます。

○下田部会長 よろしいですか。

○鬼武委員 多分、世の中でいろいろ騒がれたときの後の対応のほうが難しいとは思うので、そこは気になったので、伺った次第です。どうも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。

1つ、私のほうから伺いたいんですけども、この効果を調べていたときに、いろいろ効果があるという文献はあった。一方で、効果がなかったという、そういう報告はあったんでしょうか、それとも、なかつたんでしょうか。

○事務局 ボツリヌスについては、基本的に見当たらなかったです。

ただ、クロストリジウムは発生の減少とかいう、明確な効果ではなく、若干、経済的損失が軽減するというような報告は認められております。

全くないかというと、探し切れてない部分もあるかもしれないのですが、確認できませんでした。

○下田部会長 探した中では、そういうのはなかった。

○事務局 はい、そうです。

○下田部会長 そういうことですね。わかりました。

これは代替薬がないということで、これをとめてしまえばクロストリジウムの感染症というのが、ワクチンがなかつた状況に戻ってしまうということですね。

こういう、ある程度の効果というのは、今までの中でも認められている。実際に臨床の先生方も使われて、そういう効果を認識されている、そういう状況を踏まえて、再評価の調査会のほうでは条件つきでということで評価を下した、そういうご判断をされたということですね。

そういう状況の中で、我々はどういう結論を下すかということですけれども、再評価調査会の結論を尊重するというのが、私はいいのかなというふうには思ったんですけども、

先生方はいかがでしょうか、その点については。

よろしいでしょうか。

それでは、特にないようですので、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いますけれども、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。

こちらにつきまして、1点説明を忘れたところがございます。No. 1－7という資料をお手元にご用意ください。

再評価指定とする際に要求する資料と、あと、提出期限についてです。

左端、1番と2番、こちらはキャトルワイン－B O 2とキャトルワイン－C 1 5になります。下のほう、提出資料というものがございますが、こちらは製造販売後、臨床試験を求めるとして、提出期限は1年以内としたいと思います。こちらについてもご了承いただければと思います。

○下田部会長 いかがでしょうか。1年ということですけれども、よろしいでしょうか。

じゃ、ご了承いただいたというふう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、薬事分科会に報告させていただきます。

○下田部会長 それでは、引き続き、動物用医薬品再評価調査会座長の児玉委員からご説明をお願いいたします。

○児玉委員 最後のご説明になります。資料No. 1－6、動物用医薬品再評価調査会の審議結果について、裏の面のウの③以降の5製剤と、エの体外診断用医薬品については、改ざん内容が不明であることから、再評価を受けるべき医薬品及び使用成績評価を受けるべき体外診断用医薬品として指定することとし、部会に上程して差し支えないと了承されました。詳細は事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

該当する製剤につきましては、資料番号1－2の再評価調査会の審議方針でいいますと、3個別製剤の対応方針の（2）改ざんの可能性のある製剤、こちらに該当をいたします。

こちらは改ざんの内容が不明であることから、再評価品目に指定、体外診断用医薬品の場合は使用成績評価に指定をして、資料を要求するというように再評価調査会ではご審議をいただきました。

それでは、詳細についてご説明させていただきます。

お手元に資料の1-4と、資料の1-5をご準備ください。

こちらは改ざんの可能性のある製剤なんですけれども、まず、1-4のA3の資料をご覧ください。

まず、”京都微研”牛異常産4種混合不活化ワクチン、こちらは対象動物は牛で、効能または効果はアカバネ病、チュウザン病、アイノウイルス感染症、ピートンウイルスの感染症の予防となってございます。

次に、”京都微研”キャトルワイン-5Hs、こちらは対象動物は牛でございまして、効能または効果は牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢・粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛RSウイルス病、牛アデノウイルス病、ヒストフィルス・ソムニ感染症の予防でございます。

”京都微研”マリナーEdは、水産用の薬でございまして、エドワジエラ症の予防（ひらめ）となっております。

”京都微研”キャトルバクト3については、こちらも対象動物は牛で、ヒストフィルス・ソムニ感染症、牛パストレラ症、マンヘミア・ヘモリティカによる肺炎の予防でございます。

”京都微研”ピッグワイン-EAは、豚を対象動物としておりまして、豚丹毒、豚のアクチノバシラス・プルロニューモニエの感染症の予防でございます。

キャナインーフィラリア・キットは、こちらは体外診断用医薬品でございます。対象動物は犬で、犬の血中における犬糸状虫成虫抗原の検出となっております。

こちらにつきましては、ヒアリング等で改ざんをしたというような証言はあったんすけれども、検証に十分な生データが残っていないという製剤でございまして、改ざんの可能性のある製剤ということになります。

それでは、資料の1-5をお手元にご準備ください。

こちらの15ページから、当該製剤の詳細な資料になってございます。

始めは”京都微研”牛異常産4種混合不活化ワクチンの内容になっております。本製品については、臨床試験を実施しておらず、申請時の製造販売承認申請書には、先発品の資料を添付していたということでございます。こちらは”京都微研”牛異常産5というものを先発品としておりまして、その資料をつけていたということでございます。

こちらの臨床試験におきまして、個体選別により有効率が10~20%高くなるように書き

かえたというような証言がございました。

しかしながら、検証に必要な十分な生データが残っていないので、検証はできないというようなものでございます。

また、GPSPにつきましては、現在、実施中でございます。

次に、16ページをご覧ください。

こちらは”京都微研,,キャトルワインー5Hs”でございます。こちらにつきまして、株ごとに書いてあるんですけれども、パラインフルエンザとRSとHsのところなんですけれども、有効性の評価に影響を及ぼさない程度の、抗体価の書きかえをしたというようなヒアリング結果でございます。

しかしながら、検証に必要な十分な生データが残っていないくて、どれをどう改ざんしたのかというのがわからないものでございます。

また、こちらにつきましても、GPSP実施中でございます。

また、次に17ページをお願いします。

”京都微研,,マリナーEdの調査結果でございます。こちらにつきましては、死亡した数に書きかえがあって、無効を有効に変更したというような証言がございました。

しかしながら、こちらにつきましても検証に必要な十分な生データが残っていないということでございます。

こちらにつきましても、GPSP実施中の製剤でございます。

ページをめくっていただいて、”京都微研,,キャトルバクト3の結果でございます。こちらも、有効性の評価に影響しない程度の書きかえがあったというような証言がございました。

しかしながら、検証に必要な十分な生データが残っていないということで、どこをどう変更したのかというのはわからないといったものになっております。

こちらは、再審査は終了しているということでございます。

再審査につきましても、有効性の評価に影響しない程度ではありますが、書きかえはあったと記憶しているというようなヒアリングでの結果が出ています。

しかしながら、こちらにつきましても、検証に必要な十分なデータは残っていないというものでございます。

次に、”京都微研,,ピッグワインーEA”です。こちらにつきましても、GCP試験において有効性の評価に影響を及ぼさない程度であったということですが、成績の書きかえをした

というような検証がございます。

しかしながら、生データが残っていないくて、検証はできないというものでございます。

また、こちらについてはGPSPも終了しているんですが、こちらについても有効性の評価に影響を及ぼさない程度だったと記憶しているということですが、データの書きかえはあって、しかしながら、検証する生データが残っていないというようなものでございます。

次、最後ですが、キャナインーフィラリア・キット、こちらは体外診断用医薬品でございます。体外診断用医薬品は、GCP省令は適用外でございますが、野外材料を用いた試験の成績が添付されておりました。陽性例が少なかったため、陽性例を増すために陰性から陽性に書きかえたものが数検体あるかもしれないが、陽性から陰性に書きかえたものはないというようなヒアリング結果でございました。

しかしながら、こちらにつきましても検証に必要な十分な生データが残っていないくて、何をどう変えたのかわからないままとなってございます。

これらの製剤なんですけれども、データの変更をした、改ざんの可能性があるということなんですけれども、改ざんの内容が生データ等が残っていないくて不明であることから、再評価品目に指定して、有効性等がわかるような資料を提出いただいて、再度評価をしていただきたいと考えております。

再審査期間中のものがあったんですけども、こちらにつきましては、求める資料としましては、使用成績調査資料、今、実際に再審査ということでデータを集めているので、そのデータを提出していただくことと考えております。

こちらは既にデータを収集しているということなので、提出期限は指定から3月以内したいと考えております。

ただし、マリナーE dなんですけれども、こちらは再審査期間中ではあるんですが、まだ有効性に関しての成績がないということなので、そちらは提出期限を1年として、有効性に係る資料を調査して、資料を提出していただくというふうに考えております。

また、再審査が終了しているものとしましては、製造販売後臨床試験を考えております。こちらについては、”京都微研、キャトルバクト3と”京都微研、ピッグワイン-E Aが該当するんですけども、こちらについては製造販売後臨床試験を求めて、資料提出期限としては指定から1年以内と考えております。

また、体外診断用医薬品につきましては、こちらは求める資料は臨床試験として、提出期限は検体があればすぐできるだろうということなので、指定から3月以内とさせていた

だきたいと思っております。

また、再評価指定した場合の指定の範囲なんですけれども、こちらは資料の1-7にお示ししていますとおり、それぞれの有効成分とアジュバントの組み合わせで指定の範囲をさせていただきたいと考えております。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

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

岩田先生、お願ひします。

○岩田委員 全体的な方針としては一応納得できるかなと思うんですけども、ただ、新しく出していただく資料が、ちゃんと改ざんされたものじゃないということはどうやって担保するのでしょうか。

○事務局 こちらは提出された資料については、やはり信頼性基準の調査ということをしつかりしていきたいと思っております。

書面だけではなくて、実地調査にも行く必要があると考えており生データの確認等をしていきたいと思っています。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

関崎先生、お願ひいたします。

○関崎委員 1つ目は内容の関係じゃないんですけども、最初にいただいた1-3という資料で、赤と黄色の識別があって、赤が改ざんの証拠がありというふうに説明いただいたんですけども、今の6製剤のうちの4つが1-3では赤になっているんですけども、これは単に色分けの間違いということでいいんでしょうか。

1-3の12番です、4種混合不活化が赤になっています。

○事務局 こちらは有効性につきましては、黄色なんですけれども……

○関崎委員 それ以外の部分で証拠が見つかったということ。

○事務局 そうです。

○関崎委員 わかりました。

じゃ、対応的な話で。

今のヒアリングの結果を見ると、担当者が自分の考えで保身のために改ざんしたというのもと、組織的に改ざんを指示されたというものがあって、この2つは罪の重さが大分違

うんじやないかという気がするんですけども、それに関して全く同じように扱っていいのかどうなのかということを、これに関してはこれまでの調査会等で議論はあったんでしょうか。

○事務局 調査会でのご説明は、今はぱっと思い出せないんですけども、基本的に私どものほうで整理をしているのは、京都微研が体制としても、体質としても、組織的に非常に問題があったということがいろいろな事実から明らかですので、それについては私どもも非常に重く受けとめて、厳正な行政処分をするという形で、その部分は対処をしていく。

製剤としての改ざんがあった、なかった、それから、その内容ということに関しては、それぞれ個別に担当がやったとかということはもちろんあろうかと思うんですけども、事実としては改ざんがある、ない、それから、そのおそれがあるといったようなところで、個別な製剤としてはご審議いただく。

その体制という部分については、行政処分のほうでしっかりと対応していくという整理をしております。

○関崎委員 では、個々の製剤に対する扱いは同じということですね。それとは別に、全体として指導を強めていく。わかりました。

もう一つは、新たに有効性に関する資料提出を求めるということなんすけれども、いくらやってもいい数字が出なかった場合には、どうなっちゃうんでしょうか。

○事務局 資料が提出されないという場合なので、そうなると承認取り消しとなります。

○下田部会長 尾崎先生、どうぞ。

○尾崎委員 生データが残っていないということに関して、生データの保存期間というのはどう定められているのでしょうか。

○事務局 データの保存期間なんすけれども、例えばGCPにおける保存期間は、承認を受ける日やその治験中止もしくは終了の後、3年経過した日のうち、いずれか遅い日まで保存とあるんですけども、それとは別に省令で決められている保存期間があります。

それらにつきまして申し上げますと、承認申請書に添付された資料の根拠となった資料につきましては承認から5年、あるいは再審査がついた医薬品につきましては、再審査が終了するまでの期間が5年を越える場合には、再審査が終了するまでは保存期間となっております。

また、再審査申請書に添付された資料の根拠となった資料については、再審査、再評価が終了してから5年間は保存しなければならないとなっております。

○尾崎委員 これらの中で5年を越え生データがなくても仕方がない、そういうものはあるのでしょうか。

○事務局 “京都微研”ピッグワイン－EAにつきましては、こちらは承認資料も再審査資料につきましても期間外となっております。

また、キャナインーフィラリア・キットにつきましても、保存期間外となっております。

牛異常産4種混合不活化ワクチンや、キャトルワイン－5Hs、あと、マリナー－Edにつきましては、まだ承認申請書の資料は残っていなければならない期間でございます。

また、キャトルバクト3につきましては、GPSPの資料が残っていなければならない期間となっております。

○尾崎委員 これに関してですけれども、今まで改ざんというふうな言い方をしていたんですが、生データがないということは、場合によっては捏造ということも考えられなくはないわけですよ。そのあたりは再評価調査会では議論されたんでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 捺造という観点からはしていなくて、改ざんという観点から審議していただきました。

○下田部会長 よろしいですか。

中西先生、どうぞ。

○中西委員 今回のデータの改ざんというのは、動物用医薬品に対する信頼を損なうもので、それで、単に行政処分という対応だけで大丈夫なのだろうかというのがちょっと気になります。

特に、この場合には臨床試験のデータというのを国で再度検定できていないわけですし、現場のそのデータの客観性とか正当性がどの程度担保されているのか。かといって第三者評価というのをきちんと中小企業に求めるというのはまた難しい問題でもあるし、先ほど事務局がおっしゃったように、代替がない製剤については農林水産省としてもメーカー側に承認の維持をお願いすることもあって、持ちつ持たれつになっているという面もある。

でも、今回のような事態、事故が公にされているとなると、じゃ、農林水産省として、厚生労働省として、信頼性をどう担保しているのかという意見が出る可能性が高いと思うんですね。

その辺、先ほどの尾崎先生からもご指摘があったような、生データが残されていないということも関連しますと、これは極めて動物用医薬品に対する信頼性にかかわってくるも

のなので、どのように今後、対応を、単なる指導を強化する、行政処分というだけでは済まされないような問題が残っているような気がするんですけども、その点について、ご意見を聞かせていただければと思います。よろしくお願ひします。

○事務局 資料の信頼性につきましては、今まで信頼性基準、GCP基準等を見ておりました。それで、機会を設けて実地調査に行ったりしておりました。

今回、こういう事例を受けて、そういうGCPの調査につきまして、あるいはGPSPの調査につきまして見直しをしていこうと考えております。それはデータの改ざんの抑止の観点や、防止の観点から見直しを考えております。

例えばなんですけれども、改ざんの抑止という点では治験中の立ち入り検査を開始したりとか、あと、改ざんの防止という観点では、その実地調査に入った診療施設の生データは全症例で見るだとか、あと、クローズドヒアリングをしてその担当者からの意見をよく聞くというようなことをして、改ざんの防止と抑止等に観点を置いて、実地調査等を始めていきたいと思っております。

○事務局 補足なんですけれども、いずれにおいても、今申し上げたような話というのはまだ素案の段階で、農林水産省として対外的にまだご説明ができる内容までは固まっておりませんので、こういうようなことが例としては考えられるという内容でございます。

信頼性基準に係る、生データが残っていないということに対して、非常に大きな問題なのではないかという、そういうご意見かと思っております。

その点に関しては、行政処分の中に入ってしまう、行政処分として厳正な対応をするということが一義的には対応なんですけれども、今言ったような見直しも考えていって、対応していくということになろうかと思います。

ということしかなかなか申し上げられないんですけども、いずれにしても我々としても非常に大事な生データが残っていない、そこが一番問題なんじゃないか。それから、生データが正確に取りまとめられていないということが問題なのではないかということについては、私どもも非常に重く認識をしているところでございます。

○下田部会長 中西先生、よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 お願いなんですけれども、さっき再評価に指定することについては同意したんですけども、そのときの議論で、例えば、代替品がないというのはわかりますけれど

も、代替品がないものはたくさんあるに違いないので、そうなってくるとその製剤がいかに重要かということを判断する。

これは、いろんな感染症におけるプライオリティゼーション (prioritization) ということとつながると思うんです。だから、どの感染症に優先順位をつけていくか。いろんなケースで考えられる。

そのときのやり方とか基準とかが、我が国、非常に弱いと思います。だから、農林水産省の場合、例えば家畜の感染症について、こういう理由によって優先順位をつけているんだということを、科学的に透明性をもって国民等に説明できるようなことを、ぜひ今後、研究等を含めてやっていっていただきたいなと思います。

そういうデータがあれば、こういうときの議論でも、これはこういう理由によってプライオリティーが高いので、再評価していくんだという理由づけができると思いますので、ぜひお願いしたいと思います。

○下田部会長 ありがとうございました。

関崎先生、どうぞ。

○関崎委員 既に審議が済んじやったクロストリジウムのことにも関係するので恐縮なんですけれども、先ほど再評価で、いい成績が出てこなかった場合には承認取り消しになるというお話だったんですが、このキャトルワインの2つは同じようなことになった場合にどうなってしまうのか。

あと、山田先生の先ほどの質問にも関係しているんですが、判定基準〇%以上とした根拠が曖昧だったんですけれども、その場合、この判定基準を下げてもう一回再審議するとかいうことは可能なんでしょうか。

○下田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 恐らく再評価指定の中で、より詳しいデータを解析する必要はあるかと思います。

先ほど、山田先生からもご意見がございました、有効率の判定基準の妥当性、本当にこの基準で適切か、または、今回低かったところについて、何が原因かは十分に解析されていないところがございますので、すぐに、明らかに有効性がないという場合は取り消しということもあると思いますが、そういうところを明らかにしていって、それも踏まえた上で評価いただくということが適切かなというふうに考えております。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚委員 改ざんの可能性がある製剤に戻るんですけども、こちらは10番のマリナーE d以外は全部、代替品と類似品があるということでよろしかったでしょうか。

競合企業リストだとそういうふうに読めるんですけども、このマリナーE dだけは類似品、代替品がないという農林水産省のご判断ということでよろしかったでしょうか。

○下田部会長 いかがですか。

○事務局 マリナーE dについては代替品がないということで、そのようなご理解で結構です。

○石塚委員 ただし、代替品がある、ないにかかわらず、同じ扱いを、この疑いの場合はするというご判断ということでよろしかったでしょうか。

○事務局 基本的にはやはり、こちらの場合はデータがなく、もともとの改ざん内容も明らかでないというところなので、代替品の有無に関するところではなくて、確実なデータをもって評価するというようなこととなります。

○石塚委員 何か訛りとしないものがどうしても残ってしまうんですが、わかりました。

ほかの、今回の67品目のうち、報告命令で出てきたもので初めて生データが期間内でなくなっているのがわかったという理解でよろしかったですか。

要は、ほかのことに関しては期間内だけれども、生データがあるかどうかはわからないということでおろしかったでしょうか。

○下田部会長 いかがでしょうか。

○事務局 今、先ほど事務局のほうから伝えたものについては、今回この黄色の部分の再評価指定するものについてなんですかけども、ほかにつきましても調査の中でその保管期間の中でちゃんとデータがあったものか、それとも、保管されていないのかというところも項目として調べています。

その中には、やはりこれ以外のものについても、保管されていない部分もたしか記憶しております。具体的な数字は今は申し上げられないんですけども、そういうものもございました。

○石塚委員 もう1点なんですかけども、今回の聞き取り調査というのは退職された方も含めて担当者は全員聞き取りをされたということでよろしかったですか。すみません、報告内容を理解していないんですけども、要は、漏れているものはないですかという、最

初の質問に戻ってしまう。

○事務局 報告命令は全ての製剤にかけており、報告が上がってきてていますので、そのうち、31製剤で改ざんがあり、それ以外はなかったということで整理をしています。

○下田部会長 よろしいですか。

ほかに、いかがでしょうか。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 すみません、繰り返しになって。こここの部会の審議を越えてくると思うんですけども、多分、明日プレス発表したりすると、我々も今日初めて聞いて、六十いくつ製剤があって、このNo. 1 – 3 の資料だけを見ると、やっぱりどう説明するのかというのは相当汗をかかないといけないというふうな思いがあって、多分、説明するスポークスマンみたいな人は六十いくつの製剤のうちの改ざんがいくつという、説明されたりするんですよね。

だから、そのときに数とか日にちとかは間違いないようにしていただかないと危機管理のときには多分それが大前提となって、それが違っていればますますその薬事審議会とかでやっていることが透明性がないとかまた非常にほかのことで言われるので、我々としては限られた時間と、やはり動物用薬としての有効性なり必要性なり安全性をきちんと審議しているということがわかるように、そこもぜひ訴えていただかないといけないんではないかなというふうに思っております。

よろしくお願いいいたします。

○下田部会長 ありがとうございました。

ほかに、いかがでしょうか。

これらの製剤については、改ざんの度合いというのがローデータがないのでわからないということで、もう一回しっかりと臨床試験、あるいは使用後試験で判断をしたいというのが事務局側の考えだと思いますけれども、それについてご異論は特にならないでしょうか。

それでしたら、一応了承したということにさせていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ご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。

それでは、薬事分科会において報告させていただきます。

○下田部会長 以上、予定していた議事が終了いたしましたが、委員の先生方から何かご

ざいますでしょうか。

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連絡があります。事務局、お願ひいたします。

○事務局 次回の開催日については、6月の部会でもお知らせしておりますが、8月29日火曜日の午後の開催でございます。

本日、メールで参加の可否についてご連絡を差し上げました。お忙しいところ大変申しわけございませんが、明後日8月2日水曜日をめどに、8月29日について参加できるかでできなかのお返事をお願ひしたいと思います。

以上でございます。

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、全て終わりましたので、閉会にさせていただきます。

本日は、どうもありがとうございました。

午後5時15分閉会