

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30年6月7日（木）

14:00～15:30

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議 事 次 第

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

【審議事項】

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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ①メタカム２％注射液

ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社

（新効能動物用医薬品）

＊製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否

- ②ブレンダＺ

日本全薬工業株式会社

ブレンダ

石原産業株式会社

（新有効成分含有動物用医薬品）

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

- （２）動物用生物学的製剤基準の一部改正について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの

【報告事項】

(1) 動物用医薬品の再評価について

＜動物用医薬品再評価調査会関係＞

①動物用生物由来製品の感染症定期報告について（平成29年）

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【その他】

(1) 豚丹毒生ワクチンの取扱いについて（報告）

【文書報告】（文書配布のみ）

(1) 動物用医薬品の副作用報告について（平成29年度）

5 閉 会

午後1時57分開会

○下田部会長 それでは、ちょっと早いんですけども、出席予定の先生方、皆さんおそろいということですので、これから動物用医薬品等部会を開催いたします。

初めに、本日の委員の出席状況を確認いたします。

本日は石塚委員、乾委員、岩田委員、上田委員、河上委員、森川委員から、ご都合によりご欠席との連絡をいただいております。

出席委員数が現時点で13名であり、成立要件の過半数を超えていますので、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、お疲れ様でございます。大変お忙しいところ、ご出席いただきまして、ありがとうございます。

新年度に入りまして、最初の部会でございます。今回は、新しい委員としまして、農研機構の動物衛生研究部門の小倉部門長を、新たに委員としてお迎えをしました。どうぞよろしくお願いいたします。

○小倉委員 よろしく申し上げます。

○所長 それから、私どもも、4月は人事異動の時期でございまして、かなりメンバーがかわっておりますので、ちょっとご紹介をさせていただきたいと思います。

まず、検査第一部でございますけれども、部長が交代をいたしまして、検査第一部長、関谷でございます。

○検査第一部長 関谷でございます。よろしくお願い申し上げます。

○所長 それから、検査第二部長でございますけれども、引き続き遠藤が部長として就任をしております。

○検査第二部長 よろしくをお願いいたします。

○所長 それから、企画連絡室長も、引き続き荻窪です。

○企画連絡室長 荻窪でございます。よろしくお願い申し上げます。

○所長 それから、承認等の審査を担当します、審査調整課でございます。

まず、課長が交代をしております、技術指導課長から審査調整課長になりました、守岡でございます。

○事務局 守岡です。よろしくお願い申し上げます。

○小原所長 それから、一般薬、それから抗菌薬の審査の統括は、小形が引き続き担当を

しております。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、それぞれの製剤の担当でございますけれども、まず、生物学的製剤は、今回交代をいたしまして、榊が担当しております。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、抗菌薬につきましては、引き続き金原が担当しております。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、一般薬につきましては、2名交代をいたしました。

まず、犬猫関係は、担当光田になりました。

○事務局 光田です。よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、食用動物関係は、渡邊でございます。

○事務局 渡邊です。よろしく申し上げます。

○小原所長 続きまして、再生医療等製品、バイオ医薬品、体外診断薬の担当もかわりまして、今回内山でございます。

○事務局 よろしくお願いいたします。

○小原所長 それから、医療機器関係の担当2名おりますが、1人新しくなりました。

まずは、これまでどおり平澤でございます。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、4月から新たに今泉でございます。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 続きまして、技術指導課。再審査、再評価の関係を担当します、技術指導課でございます。

まず、課長が、審査調整課長から技術指導課長になりました、嶋崎でございます。

○嶋崎技術指導課長 嶋崎です。よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、再評価の担当でございます、高橋でございます。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 それから、再審査の担当になります、中澤でございます。

○事務局 よろしく申し上げます。

○小原所長 本年度は、このような事務局体制で、本部会の審議が円滑に進むように努めてまいりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、一般薬の製造販売承認の可否が2品目、それから製剤基準の改正案件のご審議、その他いくつかご報告事項がございます。

今までどおり、積極的なご審議をよろしく願いいたしたいと思います。

○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長の嶋崎でございます。

それでは、座ってご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。1枚目、議事次第、出欠表、座席表、またNo. 9として、競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員について、参考資料1－1として、薬事分科会審議参加規程、参考資料1－2として、審議参加に関する確認事項を配布させていただいております。

お手元に資料の不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

また、閲覧端末（タブレット）内には、事前送付いたしました資料No. 1～5、当日配信資料として、資料No. 6を電子配信させていただいております。事前送付資料のうち、No. 5につきましては、紙の資料で送付したものを本日タブレット内に電子配信させていただいております。

審議中は、出席者皆様のタブレットの画面を、審議に合わせて事務局のほうで操作いたします。画面をご自身で操作されたい方は、画面右上の「聴講者」と表示されているところをタップし、「自由」を選択してください。再度、聴講モードに戻したい場合は、同様に「聴講者」を選択してください。

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

また、配布資料一覧には記載してございませんが、該当する委員のお手元には、お配りしたクリアファイル内の書類について、1つお願いがございます。

動物用医薬品等部会の旅程についてを該当する委員にお配りしております。旅程100キロメートル未満の場合、交通費の実費を支給することになっていることから、行きと帰りの経路について文書による確認をさせていただくこととなっておりますので、該当の先生におかれましてはご記入いただき、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。

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、事務局からお願いいたします。

○事務局　それでは、引き続き説明させていただきます。

本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業について、ご説明させていただきます。

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

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おります。

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。

それでは、これらの取り扱いに基づく今部会の競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リストとして、当日配布資料No. 9をお手元にご用意ください。

競合品目・競合企業並びに基準の改正等により影響を受ける企業として、1枚めくっていただきまして、今回審議いただく3製剤について、まず、ご説明いたします。

1つ目、申請品目、メタカム2%注射液。

申請者名、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社。

競合品目は、3つ挙げてございます。

1つ目、フォーベット50注射液、ナガセ医薬品株式会社。

フルニキシ注10%「フジタ」、フジタ製薬株式会社。

フルニキシ注「明治」、Meiji Seika ファルマ株式会社。

競合品目を選定した理由としては、本剤と同じ非ステロイド性抗炎症剤の注射剤であり、国内シェアの上位を占める製品としております。

次のページをご覧ください。

ブレンダZでございます。

こちらはその次のページのブレンダとあわせてご審議いただくものですが、申請者名は、こちらは日本全薬工業株式会社、次のブレンダについては石原産業株式会社です。いずれにしても、競合品目についてはなしとしております。

その理由といたしましては、本製品の有効成分であるフラザスルミドナトリウムは、石原産業株式会社により新規に創製された化合物であり、同一の有効成分を含有する動物用医薬品はない。また、本製品の効能または効果である、犬の膝炎急性期に特化した動物用医薬品はないため、競合品目はなしとしたとしております。

続きまして、一番最後のページの裏側になりますが、動物用生物学的製剤基準の一部改正について影響を受ける企業リストについてです。

基準名、犬レプトスピラ病不活化ワクチン（シード）。

影響を受ける企業は、株式会社インターベットでございます。

以上、競合品目・競合企業並びに基準の改正等による影響を受ける企業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。

よろしいでしょうか。

それでは、競合品目・競合企業についてはご了解いただいたということで、これに基づいて、委員からの申し出があった状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 各委員の先生方からの申し出状況について、ご説明いたします。

ご提出いただきました利益相反に関するご報告を取りまとめた結果、関崎委員におかれましては、動物用一般医薬品調査会の①メタカム2%注射液について、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。

そのほかの委員におかれましては、審議、議決ともにご参加いただけない方はいらっしゃいませんでした。

以上、ご報告申し上げます。

○下田部会長 ありがとうございました。

それでは、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）の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メタカム2%注射液の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否についてです。

通常、動物用一般医薬品調査会座長からご説明いただいておりますが、ご欠席のため、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、タブレットのほうで、茶色の書棚のほうに入ってくださいまして、資料の1のほうをタップして、開いていただけますでしょうか。開いていただきましたら、右上の「自由」と書かれたところをタップして、「聴講者」というモードに切りかえていただければと思います。枠が青色に変わりまして、「聴講者」というモードに入ったかと思います。こちらのほうに入りましたら、事務局のほうでページのほうをめくりますと、それに同期をしてページが変わるようになっております。

それでは、審議経過票をご覧ください。

本製剤は、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社から申請されました、メタカム2%注射液でございます。

有効成分は、成分及び分量のところでございますが、メロキシカムでございます。

用法及び用量は、体重1kg当たりメロキシカムとして0.5mgを皮下に単回注射するもの

でございます。

効能または効果は、既に承認されている牛の急性及び亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減及び子牛の感染症の急性下痢症に伴う臨床症状の軽減に、今回牛の急性乳房炎に伴う臨床症状の軽減を追加しようとするものでございます。

効能追加となりますので、新効能動物用医薬品となります。

次に、概要を説明させていただきます。

309ページのほうになっているでしょうか。

本剤の主剤であるメロキシカムは、非ステロイド性抗炎症剤であり、人用あるいは動物用として経口剤や注射剤が、さまざまな効能・効果で販売されております。

本剤については、牛の急性及び亜急性肺炎や子牛の感染性の急性下痢症に伴う臨床症状の軽減を効能・効果として、国内外で販売されています。欧州では、このほかに既に乳牛の急性乳房炎に対する効能・効果が承認されております。

今回、国内の臨床試験においても、臨床型乳房炎の一つである急性乳房炎に伴う臨床症状の軽減に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能追加のための事項変更承認申請がされたものでございます。

なお、効能・効果につきましては、申請時には、牛の臨床型乳房炎を対象としておりましたが、事務局との指摘のやりとりの中で、牛の急性乳房炎へと変更しております。

乳房炎は、臨床症状が認められる臨床型乳房炎と、臨床症状が確認できない潜在性乳房炎に大きく分類されます。臨床型乳房炎では、乳房の腫脹、硬結、熱感、疼痛などの乳房の症状に加え、食欲不振、発熱等の全身症状を呈することから、治療の対象となります。

乳房炎の治療には適切な抗菌剤の投与が必須ですが、対症療法として、消炎剤の投与が行われます。

表の1－2をご覧ください。

現在、日本国内で乳房炎を効能・効果とする注射剤は、フルニキシメグルミンを成分とする製剤のみです。そのため、治療の選択肢をふやすという意味においても、本剤の意義は大きいと考えられます。臨床型乳房炎の治療は主に泌乳期に行われるため、泌乳牛及びその子牛に対する本剤の安全性を検討いたしました。

表の9－1をご覧ください。

安全性試験は、本剤の通常量の3倍を6回静脈内投与する被験薬群と、本剤の主成分であるメロキシカム以外の添加剤から成るプラセボを静脈内投与する対照群を比較すること

により実施いたしました。

表の 9－2 に試験スケジュールを示しております。

人工授精日を試験 0 日とし、－12 日から分娩後 1 日まで、試験牛の臨床観察、妊娠鑑定、分娩観察、尿検査、血液検査を行いました。いずれの項目においても、本剤の安全性が疑われるような結果は認められませんでした。

表の 9－16 をご覧ください。

子牛については、出生時と生後 28 日に観察を行いました。表に示すとおり、出生率、28 日齢死亡率、出生時体重、28 日齢体重、一日増体量及び臨床上的異常所見について観察しましたが、両群に有意差は認められませんでした。

以上のことから、本剤の安全性に問題ないものと判断しました。

薬理試験についてです。

表の 10－1 をご覧ください。

本剤の乳房炎に対する用量を設定するための用量設定試験を実施しました。

乳房炎を誘起するために、大腸菌のエンドトキシンを乳房内に注入し、その 4 時間後に、体重 1 kg 当たりメロキシカムとして 0.25mg、0.5mg、1.0mg 及び生理食塩水を静脈内投与する 4 群を設定しました。

表の 10－2 に示したとおり、エンドトキシン注入後 48 時間まで経時的に表に示す項目について観察を行い、本剤の消炎効果を観察しました。

各観察結果は、表の 10－6 から 10－15 に示しておりますが、本剤投与群と生理食塩液投与群を比較すると、本剤投与群が早期に回復する傾向が認められました。

表の 10－9 をご覧ください。

呼吸数の結果になります。

エンドトキシン注入後 8 時間、本剤投与後 4 時間になりますが、メロキシカム 0.5mg 群及び 1mg 群と生理食塩液群との間に有意差が認められました。

表の 10－10 をご覧ください。

ルーメン運動の結果です。

エンドトキシン注入後 10 時間、本剤投与後 6 時間になりますが、メロキシカム 0.5mg 群及び 1mg 群と生理食塩液群との間に有意差が認められました。

表の 10－15 をご覧ください。

乳汁中トロポキサン B₂ 測定の結果です。

エンドトキシン注入後 8 時間、本剤投与後 4 時間になりますが、メロキシカム 0.5mg 群と生理食塩液群との間に有意差が認められました。

さらに、エンドトキシン注入後 10 時間、本剤投与後 6 時間になりますが、0.25mg 及び 0.5mg 群、生理食塩液群との間に有意差が認められました。

本試験の結果として、生理食塩液群との間に最も多く有意差が認められたのは 0.5mg 群であったことから、乳房炎に対する用量は、体重 1 kg 当たりメロキシカムとして 0.5mg が妥当であると判断しました。

本試験は静脈内投与で実施しておりますが、本剤の承認されている投与経路は皮下投与でございます。皮下投与の場合の生物学的利用率は、静脈内投与とほぼ同等であることは、既承認のときに比較しておりますので、本申請においても、静脈内投与の結果を皮下投与に応用し、投与経路は既承認と同じ皮下投与に設定いたしました。

臨床試験は、臨床型乳房炎に罹患した乳牛 122 頭を対象に、国内で実施しました。

臨床型乳房炎のうち、実際には甚急性乳房炎、慢性乳房炎の症例は含まれていませんでしたので、全て急性乳房炎に罹患した乳牛となります。

表 14-2 をご覧ください。

被験薬群と対照群を 1 対 1 の割合となるように無作為に割りつけ、被験薬群には体重 1 kg 当たりメロキシカムとして 0.5mg となるよう、体重 100kg 当たり本剤 2.5mL を、対照群には生理食塩液を 100kg 当たり 2.5mL をそれぞれ皮下投与いたしました。また、乳房炎の治療には抗菌剤が必要であることから、両群ともにセファゾリンを筋肉内及び乳房内に投与しました。

表の 14-3 をご覧ください。

急性乳房炎と診断された日を治験開始日とし、診断から 2 時間以内に治験薬を単回投与するとともに、治験開始日から 3 日間セファゾリンを投与しました。治験開始日、投薬後 24 時間、48 時間及び 120 時間に、表に示した項目について観察を行いました。

有効性は、食欲と活力のスコアを合計した全身症状スコア、乳房所見スコア、乳汁中体細胞数スコアを合計した合計臨床スコアと、乳房所見の熱感と疼痛のスコアを合計した乳房部分スコアの改善率から評価しました。各スコアの改善率は、投与前と投与後のスコアの差を投与前のスコアで除して算出しました。

有効性の判定基準は、計算式の下に記載していますとおり、投与後 24 時間あるいは 48 時間において、被験薬群の平均合計臨床スコアの改善率あるいは平均乳房部分スコアの改善

率が、対照群より優位に低い値を示した場合に、本剤を有効と判定することといたしました。

表の14－19をご覧ください。

こちらが有効性評価項目の結果となります。

合計臨床スコア及び乳房部分スコアともに、投与後24時間及び48時間において、被験薬群と対照群の改善率に有意差が認められました。

表の14－20をご覧ください。

表14－19の改善率については、グラム陰性菌が分離された症例を除外して算出したものでございます。

今回の臨床試験では、当初大腸菌のグラム陰性菌が分離された症例は除外する計画でございました。大腸菌等による乳房炎は、ほかの原因菌による乳房炎と比べると、甚急性の経過をとることが多いとされております。甚急性乳房炎は、乳房の顕著な腫脹と激痛を伴い、罹患乳房の壊死脱落や生命の危険を伴う場合があるためです。

しかしながら、今回グラム陰性菌が分離された被験薬群6症例及び対照群16症例においても、甚急性の経過をたどることはありませんでした。そのため、グラム陰性菌等が分離された症例についても有効性の評価に含めることとし、改善率を再算出いたしました。その結果が、表14－20です。

合計臨床スコア及び乳房部分スコアともに、投与後24時間及び48時間において、被験薬群と対照群の改善率に有意差が認められました。

以上のことから、本剤は急性乳房炎に有効であると判断いたしました。

また、試験期間中、投与部位反応や有害事象を示した症例は認められませんでした。

以上のような事務局の審査を経まして、平成30年5月7日に開催されました、動物用一般医薬品調査会におきまして、ご審議いただきました。

その結果でございますが、使用上の注意にありました「臨床試験において、慢性乳房炎、難治性乳房炎及び甚急性乳房炎に対する有効性及び安全性は確認されていない」との記載から、「難治性乳房炎」を削除すること、また、申請書の欧州薬局方の写しは最新版とすること、との2点についてご指摘をいただきました。

申請者からは、適切に修正がなされ、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、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。

なお、本製剤につきましては、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年と

されております。

事務局からの説明は、以上でございます。

ご審議のほど、よろしくお願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございます。

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

いかがでしょうか。

(特段意見なし)

それでは、議決に入りたいと思いますが、よろしいですか。特にご意見ないようですの
で。

関崎委員は議決にご参加いただけませんので、ご了解ください。

それでは、ご承認いただいたということにさせていただきたいと思いますが、よろしい
でしょうか。

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年間とします。

○下田部会長 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の②ブレンダZ、ブレンダの製
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、事務局からご説明
をお願いいたします。

○事務局 それでは、審議経過票をご覧ください。

本製剤は、日本全薬工業株式会社と石原産業株式会社とで共同開発されたブレンダZ及
びブレンダでございます。ブレンダZが日本全薬工業株式会社、ブレンダが石原産業株式
会社から申請されたものとなります。画面には、ブレンダZをお示ししております。

有効成分は、成分及び分量のところがございますが、フラザスルミドナトリウム水和物
でございます。1バイアル中にフラザスルミドナトリウム水和物を無水物として4mg含有
します。動物用のものとしては初めてとなりますので、新有効成分含有動物用医薬品とな
ります。

効能または効果は、犬の肺炎急性期における臨床症状の改善となります。

用法及び用量は、その上のところにあります。本品1バイアルを1mLの日局注射用水

で溶解し、犬の体重1kg当たりフラザスルミドナトリウム水和物0.4mgを1日1回5日間静脈内投与するものでございます。

次に、概要を説明させていただきます。

本剤の有効成分であるフラザスルミドナトリウム水和物は、石原産業株式会社により新規に創製された化合物でございます。概要書では開発コードであるIKV-741と表記しております。

図の1-1をご覧ください。

白血球は炎症部位に到達すると、活性化した血管内皮細胞上をローリングし、速度を落とします。続いて、白血球は血管内皮細胞から産生されたケモカインやサイトカインにより活性化され、inside-outシグナルによって、白血球細胞表面上のインテグリンLFA-1等を活性化させます。このインテグリンと血管内皮細胞上のリガンド間で強固な接着が起こり、白血球が血管から組織内に浸潤します。これらの反応は、通常では正常な生体防御反応ですが、病態においてはこれが過剰となり、炎症細胞による組織の自己破壊が繰り返され、炎症が拡大します。

フラザスルミドナトリウムの作用機序はLFA-1の活性化阻害であり、膵炎における活性化好中球の組織への過剰集簇及び組織破壊を抑制し、その抗炎症作用を発揮するとされております。

本剤の同種同効薬は国内には存在せず、海外においても知られておりません。膵炎の急性期は多臓器不全などへ進展する可能性があり、これを抑制できる可能性があるため、膵炎治療において有用性があると考えられます。

原薬の安定性は、長期保存36カ月、加速試験6カ月を実施しており、苛酷試験も実施しております。

長期保存試験では、残留溶媒の減少が認められましたが、類縁物質の増加は認められませんでした。

光苛酷試験では、近紫外光の照射でわずかに色の変化が認められております。

製剤の安定性については、長期保存試験36カ月、加速試験6カ月、光照射の8週間の苛酷試験を実施しており、室温で36カ月の安定性を確認しております。

毒性試験結果の一覧を示します。

フラザスルミドナトリウムにおける急性経口毒性試験のLD₅₀は、絶食群で522mg/kg、非絶食群で1414mg/kgでした。

ラットにおける単回静脈内投与毒性試験のLD₅₀は、雄で98.4mg/kg、雌で94.5mg/kgでした。

ラットの1カ月反復静脈内投与毒性試験の、フラザスルミドナトリウムの最大無影響量は60mg/kg/dayとされております。

ラットの3カ月反復静脈内投与毒性試験の無影響量は29.2mg/kg/day、無毒性量は40.8mg/kg/dayとされております。

犬における3カ月反復静脈内投与毒性試験の結果は、無影響量が雌雄ともに1mg/kg/dayとされております。

生殖発生毒性試験、変異原性試験、血管刺激性試験も実施しております。

変異原性につきましては、CHL細胞を用いた染色体異常試験においてのみ、代謝活性化の有無にかかわらず、高用量で陽性の結果が認められております。

安全性試験について示します。

もともと毒性試験として実施した試験ですが、フラザスルミドナトリウムを体重1kg当たり5、15及び45mgの用量で、犬に1日1回4週間静脈内投与した結果、15mg以上の投与群で甲状腺に、45mg投与群で肝臓及び胸腺に組織学的変化等が認められ、無影響量は雌雄ともに5mg/kg/dayと推察されました。これは、本申請の用量である0.4mg/kgの約12倍となります。

犬の5日間反復静脈内投与試験では、臨床用量である0.4mg/kg及びその5倍量を3カ月齢の幼若犬に、臨床の用法どおりに1日1回5日間投与したところ、特に製剤投与に起因すると考えられる異常は認められませんでした。

犬の膵炎に対する臨床適用量を検討するため、実験的に犬自家胆汁誘発膵炎を作製し、用量設定試験を実施しました。

供試群は対照群、フラザスルミドナトリウム0.04、0.1、0.4及び4mg/kg群としております。下のほうに試験日程の設定がありますが、膵炎誘発日をDay 0としております。

一般臨床観察は元気、食欲、嘔吐、上腹部痛、脱水の5症状のスコアの合計した結果を図10-12-1に示しております。

CRPの実測値をもとに、Day 1からの変化率を求めたものが下のほうにあります。図の10-12-2となります。

いずれの試験においても、フラザスルミドナトリウム各群は、対照群と比較して改善が認められ、0.4mg/kg群で顕著であり、フラザスルミドナトリウムの臨床用量は0.4mg/kgが最

も妥当であると考えられました。

有効性指標が本剤の判定に適しているかを確認するために、膵炎急性期の犬を対象に試験を実施しました。フェーズⅡの臨床試験として、実施しております。

被験薬群には、制吐剤、輸液、非ステロイド性抗炎症薬を除く鎮痛剤及び抗菌剤等の通常治療に加え、申請製剤を体重1 kg当たり0.4mgを静脈内に1日1回5日間投与しました。無投与対照群は通常治療のみを実施しました。

臨床症状改善点数の結果を図10-13-1に示しました。

被験薬投与群のほうが無投与対照群より高い傾向が見られました。

CRP（C反応性タンパク）改善点数の結果を図10-13-2に示しました。

無投与対照群では、1日目に改善点数が低下するのに対して、被験薬投与群では1日目からCRP改善点数の上昇が認められ、その他の測定日においても、無投与対照群に比べて高い傾向を示しました。

以上の結果から、本剤の膵炎に対する有効性判定には、臨床症状改善点数及びCRP改善点数を用いることが妥当であると考えられました。また、被験薬を投与することで、膵炎が早期に改善することが示唆されました。

安全性については、被験薬との関連が疑われる有害事象の発生は認められませんでした。

本剤を2mg/kgの用量で犬に1日1回5日間連続静脈内投与したときの、血漿中の濃度の推移を示したものが図12-3-1となります。

蓄積性は認められないことが示されております。

臨床試験について、お示しします。

膵炎急性期の犬を対象に、フェーズⅡの評価方法と同様に、フェーズⅢ臨床試験を行いました。

被験薬群には、申請製剤を体重1 kg当たり0.4mgを静脈内に1日1回5日間投与しました。対照薬は、申請製剤から主剤を除いただけのプラセボ製剤を用いました。併用薬については、輸液は積極的に実施が望まれ、制吐剤、非ステロイド性抗炎症薬を除く鎮痛剤及び抗菌剤等は使用してよいとしました。

臨床症状改善点数の推移を図の14-1に示します。

被験薬群の臨床症状改善点数は、全ての試験日において、対照薬群に比べて優位に高い値を示しました。

図の14-2をご覧ください。

CRP改善点数は、1 から 5 日において、対照薬群に比べて優位に高い値を示しました。

安全性については、治験期間中に本剤投与による有害事象の発生はなく、血液検査においても特記すべき変化は認められませんでした。

以上のような事務局の審査を経まして、平成30年 5 月 7 日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして、ご審議いただきました。

その結果でございますが、心機能に影響を与える薬剤との併用に係る使用上の注意に、具体的なデータを記載すること、また概要書中の「多臓器不全や全身的なショック症状の発生を抑制することが期待できる」との記載が過大なので、修正することの 2 点のご指摘をいただきました。

1 点目の使用上の注意については、具体的なデータを入れる形に修正され、2 点目につきましては、当該記載を削除するとの回答が出され、調査会の先生方から了解をいただきました。これにより、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、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。

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

続きまして、毒劇薬の指定についてご説明いたします。

急性毒性試験の概要一覧表をご覧ください。

6.1の試験は、原薬を用いた急性経口毒性試験ですが、こちらのLD₅₀は絶食群で522mg/kg、非絶食群で1414mg/kgとなっております。

6.2の試験は、被験物質として原薬そのものではなく、申請製剤とも若干異なる配合のものを使用しておりますが、フラザスルミドナトリウム水和物の無水物として、0～144mg/kgとなるようにブドウ糖注射液で溶解して、単回静脈内投与毒性試験を行っていることから、この試験で得られたLD₅₀、雄で98.4mg/kg、雌で94.5mg/kgは原薬のLD₅₀と考えて問題ないものと考えます。

毒劇薬の指定には、最も強い急性毒性を示すものを用いて評価するため、申請製剤の場合は静脈内投与の結果を用いて、原薬については劇薬とするのが妥当であると考えられました。

製剤の急性毒性試験は実施されておられません。しかし、毒劇薬の基準には、急性毒性の結果からだけではなく、その他にも条件がございます。

1、原則として、動物に薬用量の10倍以下の長期連続投与で、機能または組織に障害を

認めるもの。

2、通例、同一投与法による致死量と有効量の比または毒性勾配から、安全域が狭いと認められるもの。

3、臨床上中毒量と薬用量が極めて接近しているもの。

4、臨床上薬用量において副作用の発現率が高いもの、またはその程度が重篤なもの。

5、臨床上蓄積作用が強いもの。

6、臨床上薬用量において、薬理作用が激しいもの。

製剤としては、これらの条件のいずれにも該当しませんでした。

したがって、原薬は劇薬に指定し、製剤は毒劇薬に指定しないのご判断をいただきました。

事務局からの説明は、以上でございます。

ご審議のほど、よろしく願いいたします。

○下田部会長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問等がございましたらお願いいたします。
いかがでしょうか。

特にご意見ないようですので、ご了承いただいたということにしてよろしいでしょうか。
それでは、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

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

○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、動物用生物学的製剤基準の一部改正について、説明させていただきます。

資料No. 4 番の動物用生物学的製剤基準の一部改正についてというのが画面にあらわれていますでしょうか。

それでは、説明させていただきます。

一般的名称、犬レプトスピラ病不活化ワクチン（シード）の動物用生物学的製剤基準の改正についてです。

改正の経緯ですが、当該基準に該当する株式会社インターベットのノビバックLEPTOという製剤があるんですけれども、その製剤がより安定した最終バルクの調製を行うために、培養菌液で実施していた総菌数試験を濃縮原液における抗原量測定試験に変更するための、事項変更承認申請に伴う基準の改正及び正確な記載にするための記載整備となります。

こちらの改正なんですけれども、当該製剤につきまして、画面に映っていますのが、新旧対照表です。新旧対照表左側が改正後、右側が改正前となっております。

当該変更内容なんですけれども、この製剤につきましては、菌液を培養した後、不活化し、濃縮し、原液となって最終バルクの調製を行うものです。このとき、今まで培養液のほうで総菌数試験をしていたものを原液で抗原量測定試験をすることによって、より安定した最終バルクの調製を行うことという変更となっております。

まず、変更点なんですけれども、こちら3.2の下のほうに、3.2培養菌液の試験というものがあんですが、その中で、3.2.2ということで総菌数試験があります。こちらにつきましては、下の最後の行で見えにくいんですけれども、今回この総菌数試験から抗原量測定試験に変更しますので、最後の行に「また、原液において、抗原量測定試験を実施するものについては、この試験を行わなくてもよい」というように記載の変更をしております。また、3.4のところ、原液の試験のところですが、こちらのほうに3.4.3ということで、抗原量測定試験を新設しております。

そのほかのところは、当該試験の申請に伴う付記の追加等の記載整備となっております。説明については、以上でございます。

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、ただいまのご説明につきまして、ご意見あるいはご質問があれば、お願いいたします。

いかがでしょうか。

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

それでは、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

○下田部会長　続きまして、報告事項（１）の①動物用生物由来製品の感染症定期報告について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局　それでは、画面のほう、動物用生物由来製品の感染症定期報告（平成29年分）No. 5の資料が表示されておりますでしょうか。

動物用生物由来製品の感染症定期報告の平成29年分について、ご報告申し上げます。

動物用生物由来製品の製造販売業者は、医薬品医療機器等法第68条の24に基づき、副作用の報告とは別に、生物由来製品によってヒトや動物に対する感染症が発生していないかどうか、論文や学会情報等を調査し、その最新の知見に基づき、当該生物由来製品を評価し、その結果を毎年報告することとされております。この一覧は、この報告状況についてです。

左側に製剤が記載されております。この製剤ごとに基準日というものが設定されておまして、基準日より１年前までが調査期間となり、今回平成29年１月から12月の各基準日について報告されたものを取りまとめたものとなります。

左、品目名で、その隣が業者名、また出荷数量と並んでおまして、黄色いセルの部分が感染症の報告となりますが、全て感染症報告については無しとなっており、生物由来製品において、懸念される感染症等は確認されていないという報告を受けております。

以上、動物用生物由来製品の感染症定期報告について、ご報告いたします。

○下田部会長　ありがとうございました。

ただいまの報告につきまして、ご質問がありましたらお願いいたします。

委員の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、ご了承いただいたものと認めます。

○事務局　ありがとうございます。

○下田部会長　続きまして、報告事項（２）の動物用医薬品の諮問・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、動物用医薬品の諮問・承認状況について、報告させていただきます。

画面表示されておりますでしょうか。

それでは、説明させていただきます。

この状況についてなんですけれども、前回の部会開催より本日までにおける諮問状況及び承認状況について、報告させていただきます。

まず、諮問状況についてなんですけれども、本日ご審議いただきましたメタカム2%注射液、ブレンダZ、ブレンダにつきましては、諮問の年月日のところを見ていただきたいんですが、5月28日に諮問しております。

次に、承認状況について、説明させていただきます。

まず、抗菌薬である豚用ザクトラン注、こちら申請者はベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社ですが、こちらについては5月14日に承認しております。

また、一般薬区分につきましては、ベトラタン、千寿製薬株式会社につきましては、3月2日に承認されております。

イムレスターにつきましては、4月13日、ブラベクトスポット猫用、株式会社インターベットにつきましては5月16日、レボリューションプラス、ゾエティス・ジャパン株式会社につきましては、5月16日に承認されております。

以上、諮問・承認状況の説明となります。

○下田部会長 ありがとうございました。

ただいまの報告につきまして、ご質問等がありましたらお願いいたします。

先生方、よろしいでしょうか。

小川先生。

○小川委員 すみません、実はちょっともう1個前のやつで申しわけないんですけれども、資料5のところで、申しわけないです。ちょっと教えていただきたいのが承認日が昭和44年とかすごく古くって、出荷数とかがゼロで、製造中止とかというふうになっているものについても、今後こういうのは調べるのが普通ということなのかというのちょっと私がよくわかっていないので、少し教えていただければ。

例えば、食品添加物とか、そういうのだと、使わないというと省除になって、もう調査もしないというようなこともあり得るのかなと思ったんですけれども、これのゼロという感じのものは、今後どういうふうになるのかということだけちょっと教えてください。

○下田部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 お答えさせていただきます。

こちら生物由来製品というふうに指定されたものにつきましては、承認があるものにつきましては、基本的に報告が必要ということになります。

次の2ページ目の下の、米印2になるんですけれども、一方承認を整理したものにつきましては、こういう感染症定期報告は必要なしということに取り扱わせていただいております。

ます。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

○小川委員 ご丁寧な説明ありがとうございました。わかりました。

○下田部会長 承認状況については、これでよろしいでしょうか、先生方。

それでは、ご了承いただいたものと認めます。

続きまして、その他（１）の豚丹毒生ワクチンの取扱いについて（報告）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、事前送付させていただいた紙資料のNo. 6をお手元にお持ちでしょうか。タブレットは別の発送でしたので、もしお手元になれば配布しますので、挙手のほういただければお持ちいたします。厚目の資料となります。お手元、資料大丈夫でしょうか。

それでは、ご説明させていただきます。

こちら再評価調査会関係でご相談させていただいた事項について、部会においてもご報告させていただくというものでございます。

今回、豚丹毒生ワクチンについて、文献において、その豚丹毒生ワクチンに関する臨時再評価というのが行われました。それに伴いまして、その取り扱いについて、改めて再評価調査会でご相談させていただきました。

内容について、ちょっと長くなりますが、ご説明させていただきます。

まず、豚丹毒生ワクチンについてでございます。

１枚目の１のところになりますが、対象製剤としては、現在６社から７製剤が製造販売されております。

４ページをご覧ください。

４ページに対象製剤が記載されてございますが、６社から７製剤が製造販売されておりまして、これらにつきましては、２番の製剤概要のところの主成分をご覧くださいますと、アクリフラビン耐性弱毒豚丹毒菌小金井65-0.15株（シード）というもので、全てこの株に統一されてございます。

用法及び用量としては、乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、１mLを豚の皮下に注射するというところで、効能又は効果は豚丹毒の予防となっている製剤でございます。

また、１枚目に戻っていただきまして、この豚丹毒なんですけれども、この対象疾病なんです、家畜伝染病予防法における届出伝染病とされてございます。

また、2点目、と畜場法により、豚丹毒菌が分離された場合は、と殺禁止または全廃棄の対象ということになってございます。

ちょっとまためくっていただきたいんですが、58ページのほうをご覧ください。

まず、下のほうの表をご覧ください。

豚丹毒の発生動向及びと畜場での廃棄率の推移というのを記載してございます。

こちら、生体のうちに豚丹毒として、急性または亜急性の豚丹毒を発症しているものが赤の折れ線グラフになってございます。一方、青のものは、と畜場で慢性型豚丹毒といって、関節炎や心内膜炎、実際にと殺の際に発見されて、そこから菌分離がされたものということで、それにより廃棄となったものというのが青で記載されてございます。こういう一定の廃棄や発生がまだある疾病となってございます。

上のほうが豚丹毒の生ワクチン及び不活化ワクチンの販売数量の推移ということなんですけれども、豚丹毒の予防のためには、生ワクチンと不活化ワクチンが使用されてございます。

豚丹毒の生ワクチンについては青、不活化ワクチンについては赤としておりますが、この豚丹毒生ワクチン、古くから使われておりまして、野外で使用されているものですが、その販売数量というのはやや下降気味であり、一方、不活化ワクチンのほうが上昇しているというような傾向が認められてございます。このような疾病のまたはワクチンの説明になります。

また、表にちょっと戻っていただきまして、2番の再評価の経緯について、ご説明申し上げます。

こちら豚丹毒生ワクチンについては、かなり昔から再評価としてご審議いただいている部分がございます。

まず、昔、平成16年、Imadaらの論文により、と畜豚の慢性関節炎型等の豚丹毒の症例から分離される株の一部はRAPD解析、遺伝子解析の手法の1つですが、それ等により生ワクチンであると推察するという報告を受けております。

この報告を受けて、平成17年10月29日開催の再評価調査会で審議が行われ、再評価指定は行わないが、野外分離株とワクチン株の関連性、豚丹毒生ワクチン接種と慢性関節炎型豚丹毒の因果関係等について調査等を行うことというふうにされました。この調査会の結果を受けて、畜水産安全管理課、動物医薬品検査所と製造販売業者が調査を実施しております。

まず、製造販売業者での調査というのが別添2になるんですが、5ページをご覧ください。

豚丹毒生ワクチンの安全性の再調査ということで、こちら再評価調査会に出されたデータをまとめた論文のほうになります。

こちらでまず製造販売業者は国内7施設、計60頭につきまして、次のページの6ページなんですけれども、表の2のところをご覧くださいなんですが、国内7施設、計60頭に豚丹毒生ワクチンを接種して、臨床観察、あとは出荷時の剖検及び菌分離を実施した結果、ワクチン接種後に認められる一過性の反応、これはワクチンがテイクしたという善感反応になりますが、それ以外には臨床症状に異常は認められず、出荷豚の関節等からも菌は分離されなかったということを確認しております。

また、その隣の表の4の野外調査成績というのをご覧くださいなんですけれども、あわせて野外調査として、生ワクチン使用農場より1年間に出荷された豚、約100万頭につきまして、豚丹毒によると畜場での廃棄率をワクチン非使用農場と比較した結果、生ワクチン使用農場の豚丹毒による廃棄率は、ワクチン非使用の農場に比べて低い結果であったということを示しております。

また、表に戻っていただきまして、次は畜水産安全管理課、動物医薬品検査所が主体となって調査した結果なんですけれども、それは②のところに記載してございますが、また詳細は別添3のほうとなります。ページでいいますと、10ページになります。

10ページをご覧くださいますと、豚丹毒生ワクチン由来を疑われた豚丹毒菌野外分離株の性状解析という論文となっております。こちらにつきましては、野外分離株の性状について、ワクチン株と疑われたものについて、より細かい性状解析を行い、ワクチン株との一致を確認した論文というものになります。

ページをちょっとめくっていただきまして、14ページをご覧ください。

本論文の図2になりますが、図2の左下のところに識別基準というものがございます。

まず、このワクチン株を疑う株につきまして、こちらワクチン株についてはアクリフラビン耐性というものがマーカーとしてついておりますが、そのアクリフラビン耐性度、またはそれ以外の性状としてマウスを死亡させず、関節炎の発生率が80%以上の株とか、いくつか、この性状についてふるいをかけていって、最終的にワクチンと区別ができない株、できる株というのを分けております。

ワクチン株を疑う株は全50株で、そこから順々にその識別基準で性状を確認した結果、

一番右下の部分ですが、最終的に弱毒小金井株、ワクチン株と区別できなかった株が10株、20%残ったというような報告となっております。

表にもう一度戻っていただきまして、これら2つの報告を受けまして、改めて（4）となりますが、再評価調査会でご審議いただきました。

その結果、製造販売業者の調査からは、豚丹毒生ワクチン接種豚による豚丹毒の発生は認められないものの、野外豚丹毒症例から分離された株について、生ワクチン株由来を否定し切れない株があることから、対応措置としては使用上の注意に、「副反応のおそれがある豚等、特に豚丹毒菌に感受性の高い豚に対しては不活化ワクチンの使用を考慮すること」を記載することとし、再評価指定はしないが、今後とも情報収集に努めることとするというふうにされております。

今回、裏に移っていただきまして、新たな論文のほうが出されてございます。今般、豚丹毒生ワクチン株と慢性型豚丹毒の発生との関連性を示唆する5件の文献情報が確認されてございます。

それが別添4として、17ページのほうをご覧ください。

17ページに（1）から（5）までございます。

まず、1つ目（1）なんですけれども、Shiraiwaらの論文によりまして、ワクチン株等の全塩基配列をもとに、ワクチン株を識別できるPCR法（SNP-based PCR）が開発されました。本法を用いて、Imadaら、一番最初に再評価調査会のほうにかけたきっかけとなった論文ですが、そのImadaらの報告株及び疫学的に生ワクチン株を疑う株を用いて、その特異性を確認したという、こういう検査方法がありますという論文が出されました。

これを使って（2）、（3）は家畜保健衛生所または食肉衛生検査所の方が、と畜場の豚丹毒摘発事例から、この方法を用いて生ワクチン接種農場の豚からの分離株はワクチン株と考えられるという報告がされてございます。

また（4）なんです、Uchiyamaらによって、芝浦食肉衛生検査所から分与された株のうち、同じくこの慢性型豚丹毒のものについて、SNP-based PCR、このPCRを実施したところ、56株中53株がワクチン株というふうに識別されたということです。

また、最後（5）ですが、同じく（1）と同じShiraiwaらなんです、Shiraiwaraが弱毒アクリフラビン耐性豚丹毒生ワクチン株について、国内の慢性豚丹毒事例から高頻度で分離されたということで、小金井株、ワクチン株を使用した農場の慢性豚丹毒症例から分離された豚丹毒菌についてこの方法で確認したところ、155株中101株、65.2%がワクチン

株であると同定されて、さらに101株中の4株はアクリフラビンに感受性、なので、アクリフラビンに感受性ということは、ワクチンではないという可能性は高いかと思うんですけれども、それ以外についてはワクチン株である可能性があるという報告をしております。

これらの論文を受けまして、1ページ目の裏側にまた戻っていただきたいんですけれども、当所から、本文献情報を受けて、豚丹毒生ワクチンの承認を有する製造販売業者に対して、以下について意見照会を行いました。

まず、1つ目、豚丹毒生ワクチン接種により、慢性型豚丹毒を惹起する可能性。

また、2点目が豚丹毒生ワクチンの必要性です。

3点目が豚丹毒生ワクチン接種により、慢性型豚丹毒が発生するおそれがあるとの情報がある旨を使用上の注意へ追記することの是非です。

業者からの回答につきましては、別添5のほうからついているんですけれども、要約させていただきます。

まず、①の豚丹毒生ワクチン接種により、慢性型豚丹毒を惹起する可能性につきましては、おおむね豚丹毒生ワクチンは慢性型豚丹毒を惹起する可能性については否定できないという回答でした。

ただ、一方これらの文献につきましては、前回のImadaらの報告を補完するものではあるけれども、豚丹毒生ワクチンが慢性型豚丹毒を惹起する可能性については、特段平成17年の調査時から変化はないんじゃないかというようなご意見もありました。

また、②豚丹毒生ワクチンの必要性について、まず生産現場では、生ワクチンから不活化ワクチンに移行しているものの、生ワクチンについては単価が安い、接種回数の低減などのメリットもあることから、養豚農家での必要性は高いということです。

また、豚丹毒生ワクチンの各所社合計の販売高は約600万ドースというものであり、養豚場の衛生対策については、必要な生産資材であるという位置づけという回答です。

また、③ですけれども、「豚丹毒生ワクチン接種により、慢性型豚丹毒が発生するおそれがあるとの情報がある」旨、使用上の注意への追記につきましては、いずれのメーカーからも、適切な状況提供といった観点から同意するということや、あと追記することが望ましいだろうというような回答が得られております。

これらのことから、対応（案）としましては、4番のほうに記載させていただいております。

まず、新たに開発されたPCRを用いた文献報告につきましては、平成16年のImadaら

の文献を補完するものではあるものの、ワクチン株と同様の遺伝子配列を持つ野外株にも反応すると考えられ、これらの文献で確認されたワクチン株と疑われる株については、平成17年の調査のような詳細な解析が行われていないため、ワクチン株であると確定できるものではない。

また、(2) 一方豚丹毒発生状況及び廃棄率につきましては、再評価調査会で審議した当時から変化はないものの、ただ豚丹毒生ワクチン接種により、慢性型豚丹毒を惹起する可能性はやはり否定できないということから、このことについて、使用者への適切な情報提供が必要であるというふうに考えております。これらのことから、製造販売業者へ以下の対応を行うよう指示をするという対応を行いたいと考えております。

まず、1つ目です。使用上の注意の記載については、別紙のとおり修正し、基本的事項の豚に関する注意に記載すること。こちらはどのような内容かということ、次のページにございます。

左側が現行で、現在記載しているものです。

この豚丹毒生ワクチンのワクチン株についての同様な記載については、この2点が現在記載されてございます。

まず、1つ目ですが、こちらはSPF豚等、特に感受性の高い豚では、善感反応の観察される時期に、注射部位局所以外の体表に発赤や丘疹が発現する場合がある。この発赤や丘疹が重度で、元気・食欲の不振、発熱が見られた場合は、適切な処置を行うことというような記載をされております。

一方、こちらは、慢性型豚丹毒というよりも、生体のうちにこういうような善感反応または全身の反応が出たときの注意書きになるんですけれども、こちらにつきましても、具体的なその場合の対応というか、使用者が判断する材料として、下線部のところを追記したいと思います。

1つは、発赤や丘疹が発現する場合があるので、不活化ワクチンの使用を考慮することというようなところを注意書きで書くと。

ほか、その場合の参考としての治療につきまして、ワクチン株の「菌」のところワクチン「株」、または若干記載を修正しているというところがございます。

また、2点目の「副反応のおそれのある豚等、特に豚丹毒に感受性の高い豚に対しては、不活化ワクチンの使用を考慮すること」という記載は、以前、この豚丹毒生ワクチンの再評価での取扱いによって、このように記載するような措置を行った、追記の使用上の注意

になりますが、こちらにつきましては、より具体的にわかるような形に記載を改めるとい
うような案となっております。

読ませていただきますと、「生ワクチン使用農場は非使用農場よりも有意に豚丹毒によ
る廃棄率が低いものの、慢性型豚丹毒症例の一部において、生ワクチン株と区別できない
株が分離されるとの報告があることから、使用の際にはリスクを理解の上、必要に応じて
不活化ワクチンの使用を考慮すること」ということでございます。

このような使用上の注意の修正を指示するというのが1つ目。

また、2点目としては、再評価指定は行いませんが、引き続き情報収集には努めなさい
ということで、指示をしたいと考えております。

こちらにつきましては、平成30年5月18日の再評価調査会において、本事案についてご
相談申し上げ、本対応につきまして、ご了承いただいたところでございます。

以上、ご報告申し上げます。

○下田部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの報告につきまして、ご質問等がありましたらお願いいたします。

工藤先生、どうぞ。

○工藤委員 考え方を教えていただきたいのですが、このデータを見ますと、不活化ワク
チンであれば全く問題ないというように思うのですが、依然として生ワクチンを使わなけ
ればいけないと考える理由というのは、コストというようなところにあるんでしょうか。

○事務局 まだ依然としてフィールドでは、この豚丹毒の予防としては、生ワクチンは
まだ重要な位置づけになっておりますので、不活化ワクチンについては、その品数とか、
増えてはきてはいるので、だんだん生ワクチンのほうも販売数量も減っているというと
ころにもあらわれてきているのかと思うんですけれども、実際のところ、農家のところ
でも生ワクチンをまだ使いたいというところは多くて、それは不活化ワクチンが2回接
種で、ちょっと使いづらいとかいう話もあるのですが、不活化ワクチンのほうがだんだ
ん改善されていって、そういうところも全て解消されていけば、全部不活化という話も
将来的にはあるかもしれませんが、現段階ではまだ生ワクチンは重要な疾病予防の手段
としては、必要というふうなスタンスで考えております。

○工藤委員 そうしますと、落としどころとしては、もうちょっと不活化ワクチンのほう
が使いやすくなったところで、いずれなくなる方向を考えているという、そういう感
じでございいますか。

○事務局 ちょっとそこは明確には申し上げにくいところかなと思います。

というのは、生ワクチンを使用しているほうが、慢性型豚丹毒の発生もかなり低いものとなっておりますので、生ワクチンを使うことによるメリットというのは、やはりある部分はあると思いますので、生ワクチンが全くなくなるかどうかというのは、ちょっと判断は難しいところかと思いますが、だんだん減っていく傾向はあるというふうにお考えいただければと思います。

○工藤委員 わかりました。ありがとうございます。

○下田部会長 ほかにいかがでしょうか。

小倉先生、どうぞ。

○小倉委員 小倉です。

今の話の続きなんですけれども、この修正案にあるリスクを理解の上というのは、これは副反応のことを言っておられるんですか。それが1つ。

トータルとして生ワクチンのほうは、これを読む限りだと効果があるかのように書いてあるんですが、だとすると、もう一つ薬の説明以外の部分で、届け出の伝染病ですから、国の指導というのがあるのかもしれませんが。家畜防疫対策要綱とかあると思いますが、そのあたりでこの方針というか、このことに関連したような何かコメントみたいなことは、国のほうからされているのでしょうか。

○事務局 こちらの対応につきましては、本省のほうを通じて、いわゆる家畜伝染病の関係の動物衛生課のほうにも一応確認はして、このような対応とするということは了解いただいております。

また、先ほど言ったリスクのところなんですけれども、このリスクというのは、なかなか副反応という、慢性型豚丹毒の場合、副反応として生体のうちにあらわれないまま、要するにと場に行ってしまうものですので、どちらかという出荷の後に廃棄をされたものが多い場合とか、生ワクチンを使用して、その場合には生ワクチンを使用している場合には、ちょっとそのことも今後使っていく上で考慮していただいたほうがいい事項なのかなということで、一応情報提供というようなことを考えております。

○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。

鬼武先生、どうぞ。

○鬼武委員 再評価ということで、今回の大体どれぐらいのタームでやるかというのを

ちょっと教えていただければと思うんですけれども、今の説明ですと、最初に平成16年に1つの文献が出てきて、それから1ページ目でいくと平成17年なり平成19年の、4番のところは平成19年の再評価調査会で、こういうふうな形で注意書きを変えたということがまずあって、その後いろいろな形で調べたりして、特に検査法とかで、いろいろ生ワクチンから来るものかというようなことがわかって、2017年ですか、去年メーカーさんのほうにも聞き取りをして、また改めて、今年再評価をしたということになっているんですけれども、今回また引き続き情報収集ということで、特段あまり農場単位で変化がなければ、また10年後ぐらいに検討するというイメージなんですか。

○事務局　こちらは臨時再評価となりまして、これに関連するような文献が新たに出されたことによりまして、それをきっかけに、今回改めて再評価をしたということで、それ以外にでももし野外での状況等が変わっているというような話があれば、またそのタイミングで再評価をするんですけれども、今回ご相談申し上げたのは論文が発表されて、それに伴うものということになります。

○鬼武委員　というのは、17ページの別添4の大体2014年から2015年に出たこの5つの論文のことを指しているということでもいいんですか、理解は。

○事務局　そのとおりです。

○鬼武委員　わかりました。ありがとうございます。

○下田部会長　よろしいですか。

小川先生、どうぞ。

○小川委員　ちょっと私が見落としているのかもしれないんですけれども、生ワクチンを使用しているところと非使用のところで、生ワクチンを使っているところのほうがいいというのはあるんですけれども、非使用のところに不活化ワクチンを使っているところというのが含まれているのか、含まれていないという意味でよろしいんでしょうか、不活化ワクチンとの差というのは何か。

○事務局　使われていないというふうに理解しておりますが、ちょっと文献を確認して、古い報告ですので、ちょっとお待ちください。

こちらは、不活化についてはちょっとわかりません。特に記載はされていないので、ただ、生ワクチンを使っているか、使っていないかという仕分けのように記載されております。

○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。

山田先生、どうぞ。

○山田委員 1つは、この別添の現行と修正案というのが3ページにあるんですけども、現行のほうでもちょっと疑問があるんですが、「副反応のおそれのある豚等、特に豚丹毒に感受性の高い豚に対しては、不活化ワクチンの使用を考慮すること」というふうになっていますけれども、こういう感受性の高い豚というのを生ワクチンを打たずに見つけ出す方法があるんでしょうか。

○事務局 このいわゆる豚丹毒に感受性の高い豚はどういう豚だということかと思うんですけども、そこについては、以前、前の調査会のときとかもいろいろ議論になったところですが、基本的にやはり状況として、具体的な何かこういう反応があったら感受性が高いとかいう検査をするものではなくて、上のほうにも書いてある、要するにクリーンな状況で、豚丹毒というのは常在しているような菌ではあるんですけども、S P F豚とかクリーンな状況で感作があまりされていないような豚を想定して、こういう記載にはしているところになったようです。

ただ、それに限定してしまうと、そうではない場合が除外されてしまうような部分もありますので、今回このようなちょっと曖昧な形の記載かもしれませんが前回のときはなったような経緯があるようです。

○山田委員 そうすると、例えばそういうリスクを承知の上で、不活化ワクチンというオプションがあるにもかかわらず、生ワクチンを使って廃棄ということになっても、それはもう使用者の責任ですよと、完全に使用者側に責任を押しつけているような印象があるんですけども、でも実はS P F、それ以外で感受性が高いかどうかというのは、わかりようがないわけですね。何かその辺が行政のやることとしてはあまりにも、行政というか、メーカーとしても不親切なんじゃないかなという印象があるんですけども、その辺は大丈夫なんですか。

○事務局 現行の記載に関する話ですか。

○山田委員 それと同じようなことがそのまま移行しているわけですね。「発赤や丘疹が発現する場合があるので」と、今度は「不活化ワクチンの使用を考慮すること」と。

前はこういうやつだったならば、そういう症状が出ても、治療すればいいですよというふうに書いてあるんですけども、そうじゃなくて、前の記載では副反応のおそれのある場合、それを除いた上のほうの記載というのは、そういう特殊な豚がいて、それに生

ワクを打つと反応がひどくなると。

その場合は、そういうひどくなったときには、それなりに処置をなささいというのはわかるんですけれども、そういうのに不活化ワクチンを打ちなささいというのは論理的に矛盾しているんじゃないかなというのが現行のやつも含めて、今回の変更点についても、何かちょっと不親切なんじゃないかなというのが私の意見なんです。

○事務局　こちらについては、生ワクチン株を全くやめなさいというようなことはちょっと言えない部分がございます。実際のところ、生ワクチンを打ったからといって、必ずしも慢性型豚丹毒を発生するかというものは明確なところはわかっていない状況です。

製造販売業者の調査で100万頭調べた中でも、廃棄率はそれなりに低いということで、生ワクチンをやめることによるデメリットというところも考えると、生ワクチンは選択として十分に、農場では有用な手段にはなると考えていると。ただ、そのところが可能性として生ワクチン株が否定できないという事実は、ちゃんと伝えなければいけないというようなことです。

ただ、それをどのようにやるかというところなんですけれども、先ほど言っていたリスクのところかと思うんですけれども、実際のところ生ワクチンを使って、こういう情報もあることから、いわゆるクリーンな状況で、その農場によっては慢性型豚丹毒につながっている可能性もある場合には、こういう可能性についても考慮いただいたほうがいいというところで、以前はちょっとそこについては、製造販売業者、もっと明確に関係するというような具体的な記載は、あまり認めたくないという方向があったんですけれども、現段階では製造販売業者もより情報提供するという方向に意見は移ってきておりますので、それを受けて、より適切に情報提供するというふうに改善したいというようなご提案でございます。

○山田委員　すみません、もう一点なんですけれども、現時点でワクチン使用歴のない、そういう慢性の豚丹毒の病畜からとれた菌に、こういうワクチン関連の株は見つかっているんですか。

○事務局　そこまでのちょっと具体的なワクチン歴を追っているところまでののがなかなか難しく、実際、症例から分離されたものを、実際このSNP-PCRとかをやって、その疑いがあるというようなことはあるんですけれども、その症例の豚がどういうワクチンを打ってきたかという、たどっている疫学的なものが充実した文献というのがあまりないというのが現状です。なので、ちょっとそこら辺はまだ不確かな部分かと思います。

○山田委員 しつこいようですけれども、私がここで見させていただいた感じでなんですけれども、申しわけないんですけれども、多分生ワクによるんだろーなという印象が非常に強いんですよ。

だから、それを積極的な調査をしないと、あまりいい話じゃないし、私の経験上ですけれども、同じような経験をしたことがあって、必ず最初の頃は関連性を言っても、なかなか受け入れてもらえないんですけれども、いざとなつて事例がふえていくと、まさしく疫学的に見ていくと、明らかな差が出てくると。因果関係というのは後からきちんとわかってくるわけなんですけれども、当初の段階では疑わしいけれども、それは疑わしいだけでしょーとやってしまうことが本当にいいのかどうか、だからかなり積極的に症例を見て、今後明らかにしていく必要があるんじゃないかというふうに思います。

○事務局 その点につきましては、再評価調査会でご相談いただいたときも、ある委員から、情報収集ということだけではちょっとなかなか難しいだろうというご意見をいただきました。積極的に次世代シーケンサーで全塩基配列とかを調べてやっていくというようなのはどうかというようなご意見もいただきまして、当所としても、それには前向きに取り組んでいこうかというふうに考えている次第です。

○下田部会長 よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

特にあとないようですので、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

○下田部会長 以上、予定していた議事が終了いたしました。委員から何かございませんでしょうか。

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

○事務局 次回の開催日については、委員の皆様からご連絡いただいた結果をまとめましたところ、部会長の出席が可能であり、また多くの委員が出席可能な日であります平成30年9月5日水曜日の午後の開催とさせていただきたいと考えております。

○下田部会長 それでは、次回開催予定は平成30年9月5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 特にございません。

○下田部会長 本日はご審議いただき、ありがとうございました。

これで閉会とさせていただきます。

閉会