

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31年2月18日（月）

13：59～17：29

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

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

- ①バックスオン P o x / M D / I B D ワクチノーバ株式会社
（新動物用配合剤）

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

- ②スワインテクト P R R S - M E 日生研株式会社
（新有効成分含有動物用医薬品）

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

- ③ティーエスブイ 3 ゴエティス・ジャパン株式会社
（新投与経路動物用医薬品）

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ④ベトメディン注射液

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
(新投与経路動物用医薬品)

*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

⑤酢酸リンゲル糖-V注射液 日本全薬工業株式会社
(新動物用配合剤)

*製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

⑥セレニア注 ゴエティス・ジャパン株式会社
(新投与経路動物用医薬品)

*製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否

(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>

- ・製剤のシードロット化に伴い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

【報告事項】

(1) 動物用体外診断用医薬品の承認の可否について

<水産用医薬品調査会関係>

①NNV検出キット「科飼研」 株式会社科学飼料研究所
(測定項目又は原理が新しいもの)

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【その他】

<動物用医薬品再評価調査会関係>

動物用医薬品の再評価等について

5 閉 会

午後1時59分開会

○山田部会長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催したいと思います。

議事に入ります前に1点ご報告したいことがございます。後ほど事務局のほうから、詳細についてご説明があると思いますが、この薬事・食品衛生審議会の委員、臨時委員、専門委員の任期は2年というふうになっております。本年1月に委員の改選がございました。1月25日に開催されました薬事・食品衛生審議会において、私が動物用医薬品等部会の部会長に選任されたことをご報告いたします。

長い間、動物用生物学的製剤調査会の座長をさせていただいていたのですが、昨年末に任期が切れて、今回こういう重要なことを任されましたので、いろいろ不行き届きなことがあるかと思いますが、今後ともよろしくご協力いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

部会長の職務につきましては、薬事・食品衛生審議会令第7条第5項に、部会長に事故があるときは、当該部会に属する委員または臨時委員のうちから、部会長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとなっております。動物用医薬品等部会においても、部会長が部会長代理を指名することとなりますので、私から指名をするということでご了解をいただきたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、動物用一般医薬品調査会委員の河上委員を部会長代理に指名させていただきたいと思います。本日は、河上委員におかれましてはご欠席でございますけれども、ご本人からは既にご了承いただいておりますことをつけ加えさせていただきたいと思います。

続きまして、本日の委員の出欠状況について、確認させていただきます。

本日は石井委員、石塚委員、笠井委員、河上委員、工藤委員、堀委員、山本委員から、ご都合によりご欠席とのご報告をいただいております。

出席委員数が現時点で12名でありまして、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、ご挨拶をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○所長 皆様、お疲れさまでございます。委員の皆様方には、お忙しい中ご出席いただきまして感謝申し上げる次第でございます。

今回は先ほど部会長からご案内がありましたように、委員が改選して最初の部会になります。委員の皆様方には山田新部会長、またご指名のありました河上部会長代理のもとで精力的なご審議をいただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

それでは、今回新たにご就任をいただいた委員をご紹介します。

まず、東邦大学の教授の石井良和委員、本日ご欠席でございます。

それから、東北大学名誉教授の磯貝恵美子委員。

○磯貝委員 磯貝です。どうもよろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、北海道大学大学院准教授の笠井久会委員、本日はご欠席でございます。それから、東京海洋大学教授の佐野元彦委員でございます。

○佐野委員 佐野でございます。よろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、大阪府立大学准教授の田島朋子委員でございます。

○田島委員 田島です。どうぞよろしくお願いいたします。

○所長 続きまして、東京大学大学院の教授の堀正敏委員。本日ご欠席でございます。それから、冒頭ご挨拶がありました、東京大学名誉教授の山田章雄委員。

○山田部会長 よろしくお願いいたします。

○所長 それから、続きまして国立感染症研究所の主任研究官でいらっしゃいます山本明彦委員、本日ご欠席でございます。最後になりますが、アニホスフォレスト株式会社代表取締役の弓削田直子委員でございます。

○弓削田委員 弓削田です。どうぞよろしくお願いいたします。

○所長 新たに就任されました委員の先生方、また引き続きお願いをしている委員の先生方含めまして、どうぞよろしくお願いいたします。

今回冒頭にご紹介をさせていただきますのは、豚コレラの件でございます。豚コレラの発生状況につきましては、岐阜県、それから愛知県の9農場で発生が確認されております。また、発生農場から出荷された豚を受け入れた、発生農場と施設、車両を共同で利用しているということなどで、発生農場と関連のある農場、屠畜場が愛知県、岐阜県を含めまして、5府県で確認をされております。

これら発生農場、関連農場に対する対応につきましては、豚コレラに関する特定家畜伝染病防疫指針に基づきまして、発生農場等の飼養豚の殺処分、移動制限区域の徹底等の防疫措置を迅速、的確に行いますとともに、野生動物の侵入防止といった飼養衛生管理基準の遵守の指導の徹底ですとか、野生動物の感染確認検査、感染経路の究明など、その対応

に万全を期しているところでございます。

私ども動物医薬品検査所におきましては、国内で備蓄されているワクチンがございますが、このワクチンが現在発生している岐阜県、愛知県でのウイルスの株に有効かどうかの確認、また発生農場におけるウイルスの浸潤状況の検査、さらには精密検査を行っている農研機構動物衛生研究部門への人員の派遣等を行っているところでございます。

このように、国、関係府県、関係機関におきましては、本病の蔓延防止に向けて懸命の努力を続けているところでございますので、委員の皆様方にはご理解をいただきますようよろしくお願い申し上げます。

それでは、本日は製造販売承認の可否が6品目、動物用生物学的製剤基準の改正のご審議、報告事項が何点かございます。積極的なご審議をよろしくお願い申し上げます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、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 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、No. 11としまして株式会社微生物化学研究所の再評価等指定品目の対応状況について、No. 12として競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リスト、No. 13としまして薬事・食品衛生審議会動物用医薬品等部会及び関連調査会について、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ございましたら、事務局までお知らせください。

また、タブレット内には、事前送付資料としましてNo. 1から8－2、当日配信資料としまして資料No. 9及び10がございます。今回No. 8に枝番の資料がございますため、タブレット内の各資料の左肩に青で表示されております資料No. 9のところに部会資料No. 8－2がございます。そのため、No. 8－2以降の資料ナンバーがタブレットに青で表示されております番号とひとつずつずれております。見づらくて、大変申し訳ございませんが、資料を開かれる際はご注意ください。

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て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お配りしましたクリアファイル内の書類について、ひと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になっておりますので、該当の先生におかれましてはご記入いただき、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。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、事務局から審議会の位置づけと委員の役割についてのご説明をお願いいたします。

○事務局 本日が改選後最初の部会ということでございますので、審議会の位置づけと委員の役割について、ご説明させていただきます。

資料No. 13、紙の資料でございますけれども、薬事・食品衛生審議会動物用医薬品等部会及び関連調査会についてというものをご用意ください。お手元にありますでしょうか。

それでは、説明をさせていただきます。1枚めくっていただきまして、まず薬事・食品衛生審議会についてということで、5つ文章が掲げてございます。

1番目は厚生労働省設置法というものでございます。厚生労働省の本省に次の審議会等を置くという中に、薬事・食品衛生審議会がございます。その11条のところに、薬事・食品衛生審議会は、医薬品医療機器等法などに、その権限に属させられた事項を処理するとあります。この審議会において、医薬品医療機器等法の関連のご審議をいただくということになっています。

2番目の薬事・食品衛生審議会令、これは省略させていただいておりますけれども、所掌事務とか組織などを規定しております。組織につきましては、その下の絵を見ていただきたいと思います。薬事・食品衛生審議会はとても大きな審議会でございます。2つの分科会、薬事分科会と食品衛生分科会に分かれております。この薬事分科会の中に、赤で示しております動物用医薬品等部会がございます。また、その他の16の部会の中には、日本薬局方部会などがございます。一方で、食品衛生分科会の中には、農薬・動物用医薬品部会ということで、動物用医薬品の残留基準などを審議していただく部会もございます。

食品衛生分科会の中のその他の8部会の中には、食品規格部会などがございます。

動物用医薬品等部会の下には6つの調査会がございまして、それぞれ役割がございまして、これらにつきましては、後ほどご説明させていただきます。この資料につきましては、厚生労働省のウェブサイトにて1月25日に開催された薬事分科会の資料が載っておりますので、この本体の資料をご覧になりたい場合は、こちらのウェブサイトをご覧ください。

その次のページになります。「薬事分科会における確認事項」別添の表ということになっております。

すみません、ちょっと間違えました。1ページ目に戻っていただきたいと思います。

それで、2番目、まずご説明いたしまして、3番目に薬事・食品衛生審議会規程というところには、分科会の議決などを規定されておまして、4番目の薬事分科会規程というところで、部会の設置ですとか調査会の設置等を規定しております。

この17番目の項目に、動物用医薬品等部会は、動物用医薬品、動物用医薬部外品、動物用医療機器及び動物用再生医療等製品、これは今後は動物用医薬品等と省略すると書いておりますけれども、その承認とか、あとは動物用生物由来製品、それから動物用特定生物由来製品の指定、動物用医薬品等の再審査、再評価、使用成績評価、さらに動物用医薬品等の基準、その他動物用医薬品等に関する事項を調査審議すると、この部会の審議事項は規定されております。

5番目になりますけれども、薬事分科会における確認事項という文章がございまして、その中に、医薬品等の承認申請のうち、審議会に諮問するものの取り扱いということがございまして、それぞれいろいろな部会がございまして、その要否の判断は別添の表に示す例により事務局において行うこととし、例によりがたい場合は担当部会長のご意見を聞いて決定すると書いてございます。

次のページお願いいたします。この別添の表のうち、動物用医薬品関連のものについて挙げております。まず、この2ページの表でございまして、動物用医薬品についてということで、体外診断用医薬品以外の動物用医薬品についての表でございまして。

これが、一番左のカラムに薬事・食品衛生審議会に諮問する医薬品と、諮問せずに事務局で処理する医薬品というのが分類がございまして、上のほうから新規性が高いとか、特に慎重に審議する必要があるというような形のものが上からだんだん下にいっております。

それぞれ、調査会、部会、分科会、諮問の有無という欄がございまして、マルは審議をする区分、それで黒三角が文書配布による報告、バツは審議・報告なしを示すとい

うことになっております。

一番上ですけれども、これが一番新規性が高く、また慎重に審議する必要があるというもので、これは分科会まで審議をします。2番目のカラムは、新有効成分含有動物用医薬品及び既承認動物用医薬品と有効成分が異なるものということで、全く新しい成分ということで、これも新規性が高いということで調査会と部会でご審議いただき、分科会で文書配布による報告ということになっております。

このようにいろいろな製品が承認申請されますけれども、内容によってというか、新規性によって区分がされておりました、部会でご審議いただくものと、それから調査会に相談して処理するもののような形で分かれています。

次のページをお願いいたします。

同様に、その次のページ、9の2は動物用医薬品及び動物用再生医療等製品の再審査と再評価、これは市販された後の評価ということでございますけれども、これについても規定されております。

その次の4ページは体外診断用医薬品、それから医薬部外品、それからその次のページが医療機器、さらに6ページは医療機器及び体外診断用医薬品の使用成績調査、これも市販後のお話になります。そして、その次の7ページ目が動物用再生医療等製品になります。この範囲の医薬品につきまして、当部会でご審議いただくことになります。

そして、その次のページ、8ページ目をあけていただきます。

そこには、医薬品医療機器等法に基づく医薬品等に対する規制ということが書いてございます。医薬品医療機器等法、正式名称が米印に書いてあります医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律ということで、ちょっと長いものですから、通常医薬品医療機器等法と私たちは短縮して言っております。

その中には製造販売業の許可、左上でございまして、これは法律の第12条に定められておりました、製造販売業の許可の種類ごとに、品質管理能力とか販売後の安全管理能力等について審査して、大臣が許可しております。

その下、製造業の許可、これは許可の区分に従って製造所ごとに構造設備等を審査して、大臣が許可しております。右側ですけれども、製造販売の承認につきましては、品目ごとに品質、有効性、安全性、残留性を審査して、大臣が承認しております。

そのような形で、また薬局、販売業の許可につきましては、構造設備、人的体制等の基準に基づいて都道府県知事等が許可ということで、このように法律に許可とか承認に関す

る事項が定められております。

その次、下ですけれども、動物用医薬品の安全性確保のための制度、これは4つ挙げておりますけれども、承認ということで、個別の品目ごとに品質、有効性、安全性、残留性を審査して承認いたします。

それから、使用規制制度、右側でございますけれども、用法、用量、使用禁止期間などの基準の遵守ということで、これは動物に使用する医薬品について、使用した医薬品が体内に残留して、その後、食品となって摂取される場合の消費者の方の安全性の確保のための制度でございます。

その下の要指示医薬品制度ですけれども、これは獣医師の指示書、処方箋に基づく販売ということで、獣医師が指示しなければ適切に使えないような医薬品、抗生物質製剤ですとかというものについて、制度として定められております。

一番右の下だけが獣医師法の規制になりますけれども、要診察医薬品制度ということで、獣医師が指示書を発行する場合には、獣医師自ら診察しなければいけないというような制度になっております。

その次のページでございますけれども、9ページの上のほうですけれども、これが先生方にご審議いただく動物用医薬品の製造販売承認までの流れということになります。

ちょっと入り組んでおりますけれども、まず、食用動物に使用する動物用医薬品については、左側に内閣府の食品安全委員会、右側に厚生労働省ということがありまして、これは食品中に残留する医薬品が人の健康に影響を与えるかどうかという評価をしていただいたり、それから残留基準ということで、ある一定限度までしか食品中に残留してはいけないというようなことを定めていただくためのもので、これは食用動物に使用する医薬品に限られます。

通常のそれ以外のものにつきましては、上から流れていきますけれども、承認申請がなされましたら、農林水産省のほうで品質、有効性、安全性の事務局的な審査をいたします。そして、さらにこちらの薬事・食品衛生審議会、下に真っ直ぐおりている矢印でございますけれども、そこに諮問いたしまして、各調査会、それから動物用医薬品等部会を経まして、薬事分科会に行く流れがございます。

先ほどご説明いたしました食用動物に使用するものにつきましては、内閣府食品安全委員会において、食品健康影響評価がなされ、また右のほうの厚生労働省のほうにいきまして残留基準の設定、厚生労働省のほうからは、薬事・食品衛生審議会の別な部会、食品衛

生分科会のほうの部会でございますけれども、農薬・動物用医薬品部会におきまして、その審議がなされますということで、この形でそれぞれ薬事分科会からの答申をいただいたりいたしまして、農林水産省としては問題がないということであれば、その承認をすることになります。また、その承認に伴いまして、必要に応じて省令とか告示とかを改正することがございますし、右のほうの、必要に応じまして残留基準を設定したり改正したりするという、このような流れになっております。

先生方におかれましては、この動物用医薬品等部会で十分ご審議いただきまして、製品として問題がないということを確認していただくことになります。

その下の表でございますけれども、製造販売承認後の動物用医薬品の見直しの制度ということで、1回承認されたとずっと大丈夫ということではございませんということで、まず再審査と再評価という2つの制度が法に基づいてございます。

再審査につきましては、新たに承認された動物用医薬品について、有効性、安全性を6年間、これは新有効成分と新配合剤と、それから新投与経路のものについてです。2年間、これは新効能、新用量の医薬品について、有効性、安全性を調査しまして、調査は承認申請者がいたします。その調査結果に基づいて見直すという制度になります。その6年間なり2年間が過ぎましたら、製造販売業者が資料を作成いたしまして、再審査の審査をいたします。

次の再評価ですけれども、これは常に全ての動物用医薬品について、一定期間ごとに、最新の知見に基づいて有効性、安全性を見直すということです。また、一定期間ごとの見直しもありますし、随時何か問題がありましたら、文献調査などをいたしておりますので、農林水産省がその文献情報に基づいて問題点を洗い出しております。ということで、これは承認後の制度になります。

次のページになりますけれども、動物用医薬品等部会と調査会の役割分担を簡単にお示ししております。

こちらの部会におきましては、動物用医薬品の品質、有効性、安全性、残留性について、全て見ていただきます。しかも、その最初の承認のとき、それから再審査のとき、再評価のとき、全てこちらでご審議いただくことになります。

さらに、その下に調査会が6つ並んでおりますけれども、それぞれ動物用生物学的製剤調査会であれば生物製剤の品質、有効性、安全性についてご審議いただき、抗菌性物質製剤でございましたら、動物用抗菌性物質製剤調査会において、一般薬でありますれば、一

般医薬品調査会において承認の際にご審議いただきます。水産薬については、水産用医薬品調査会においてご審議いただくことになります。

5 番目の動物用医薬品残留問題調査会につきましては、残留性について、特に問題があるかどうかということをご審議いただきます。この調査会は、承認の際と再評価の際にご審議いただきます。一番下になりますのが動物用医薬品再評価調査会になりまして、これは再審査、再評価、市販後におきまして、医薬品の品質、有効性、安全性、残留性は米印がついておりますけれども、特別な場合の残留性につきましてご審議いただくという、こういう役割分担になっております。

その下ですけれども、もし承認申請されたときに、どういう場合に承認を与えないのかという規定も医薬品医療機器等法にございまして、その拒否事由が挙げてあります。

まず、1 番目が申請者が製造販売業の許可を受けていないとき、2 番目が製造所が製造業の許可を受けていないとき、さらに3 番目でございますけれども、医薬品、医薬部外品が審査の結果、次のイ、ロ、ハに該当するときということで、まずイとしては、申請の効能・効果を有すると認められないとき、つまり有効性がないとき、ロがこれは安全性の関係なのでございますけれども、ちょっと長いですが、効能・効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品・医薬部外品として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する場合に、対象動物についての残留の程度から見て、人の健康を損なうものが生産されるおそれがあることにより、医薬品として使用価値がないと認められたとき、すなわち安全性に問題があるか、残留性に問題があるかというようなときです。

ハになりますけれども、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。この省令が、その下に示してあります動物用医薬品等取締規則の第25条、性状または品質が保健衛生上著しく不適当な場合とされております。

さらに4 番目ですけれども、政令で定める医薬品、医薬部外品について、製造管理、品質管理の方法が農林水産省令で定める基準に適合していないときとなりまして、このような場合には承認を与えないということがあります。ただ、このような規定に該当するかどうかということを厳密に厳正に審査をしていただきたいと思います。

次のページは、医薬品医療機器等法の概要になっております。これはお時間のある時に見ていただければいいかなと思います。

その次のページは動物用医薬品の安全確保体制ということで、これまでご説明いたしましたようなことが書いてございます。薬事・食品衛生審議会の一番左の上に、動物に対する安全性等を審議という形で役割があります。その下でございますけれども、販売の現況ということで、平成23年から28年までの販売高の推移などを示しております。

その次の13ページは動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力ということで、これは承認審査資料の試験法等につきまして、国際的なガイドラインをつくっておりますということです。日本と米国とEUがメンバー国として参加しております、これまでに承認審査の迅速化と開発費の削減のために、試験法のガイドラインを50本以上作成しておりますという活動になっております。動物医薬品検査所もこれに参加しております。

その次のページでございますけれども、動物医薬品検査所の概要ということで、これも後で見ていただければいいかなと思います。

その次の15ページ目としましては、動物用医薬品の開発から使用までの各段階で、動物医薬品検査所の業務件数、それからその次のページが薬剤耐性対策ということで、現在非常に問題になっておりますところの薬剤耐性について、ちょっと解説的なものを載せております。16ページ、17ページ、18ページ。これは公表されている資料でございますので、また見ていただければいいかと思います。

19ページでございますけれども、水産用医薬品についてのご説明が載せております。

20ページになりますけれども、これは実際個別の品目の承認申請に添付される資料についてということでございまして、20ページには、動物用医薬品等製造販売承認申請の添付資料等についてということで、どういうものがついてくるかというものが書いております。資料番号の1から15になりまして、例えば起源または発見の経緯におきましては、どうやって開発したのかというようなことが書いてありますし、物理的、化学的試験につきましては、規格及び検査方法の実測値と設定根拠のようなものが書いてございます。

ということで、このような資料がついてまいります。これでフルセットということになります。

その次のページでございますけれども、個別の資料の主なものの具体的内容です。

例えば、6番の毒性試験の資料でございましたら、1種以上の動物（ラット等）で、原則として経口、臨床適用の投与方法によるおおよそ50%致死量とかというようなことがついております。14番につきましては、2カ所以上の施設において、精密かつ客観的な考察がなされて、当該医薬品の投与結果について統計学的処理を行った臨床試験資料という

ことになっております。

その次のページでございますけれども、これは資料の省略に関するものになります。別表第三が食用動物に用いる動物用医薬品で、この後についております26ページ、別表第四が愛玩動物に用いる動物用医薬品の添付資料のうち、必要としない資料ということになります。

これまで説明いたしましたいろいろな資料がございますけれども、先ほどの資料番号、横に並んでおりました1から15番までのうち、新規性の高い医薬品については1番ということで、全く新しいものということでほとんど「マル」、添付しなくてはならないものになっておまして、「サンカク」は場合によっては添付しなくてもいいということで、「バツ」が添付の必要がないということで、新規性の高いものから新規性のあまりないものへとなるに従いまして、資料の添付が省略できるという表になっております。ちょっと細かいので、今日は時間がなくてご説明できませんけれども、こんな形で品目によって、その新規性によって、いろいろな資料が省略できるということとはご理解いただきたいと思います。

30ページになりますけれども、これが当所の所長通知ということで、動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等ということで、先ほどのV I C H活動、国際協力活動で作成したガイドライン、V I C Hとナンバリングがついているものについては、国際的に米国とEUと日本で共通のガイドラインとなっております。

このようにいろいろなガイドラインがございますので、承認申請者はこれらを見て、このガイドラインに準拠して資料をつくってまいります。ただ、ガイドラインに準拠しなくても科学的な妥当性が説明できれば、資料として認められるということになっております。

以上、簡単にご説明いたしましたけれども、もしご質問があればお受けいたします。よろしく願いいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまのご説明についてご質問、ご意見等ございますでしょうか。

どうぞ。

○鬼武委員 丁寧に説明いただきまして、ありがとうございました。ちょっと本質的なことじゃないですが、教えてください。

まず、9ページ目の製造販売承認後、日本国内で動物用医薬品が出た後に再評価のところで、農林水産省が文献調査をするというのは、これは本省の各担当部局がやるというこ

とになるのでしょうか。

○事務局 回答いたします。再評価の文献の情報の収集については、動物医薬品検査所で一括して行っております。

○鬼武委員 それと、もう一点はV I C Hのガイドラインで、30ページ以降のガイドラインのナンバーの後のRというのは、リバイスというか、G L 3。

○事務局 改訂です。

○山田部会長 他はよろしいでしょうか。 どうぞ。

○小川委員 ちょっと確認させていただきたいんですけれども、食用動物の場合というのは、毒性試験のところに発がん性というものは含まれないんですか。これは慢性とか、その辺のどこに含まれる形になるのでしょうか。

○事務局 20ページをお開きください。そこに別表第一というものが載っておりまして、真ん中あたりに毒性試験とありまして、6、7、8、9となっておりまして、8番の吸入毒性等の特殊毒性の中に催奇形性ですとか変異原性ですとか、場合によって、必要な場合には発がん性試験というものが含まれております。

このガイドラインにつきましては、一番最後のほうにがん原性試験についてもガイドラインの31ページになりますけれども、ここの上から3行目、ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験の中で、がん原性の試験のガイドラインも9-1の7番としてつくっておりますので、これをガイドラインとして試験を行ってきていただくことになっております。

○山田部会長 他にはございますでしょうか。

他にはないようですので、それでは引き続きまして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、事務局にお願いいたします。

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

説明に先立ち、利益相反に関連した審議参加についても、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に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本年度を含む過去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ほかのものと、生計を一にする者とみなす場合の詳細な説明に加え、事務局が受取額に関する情報を企業とやりとりすることについて、あらかじめ同意いただけるよう、申告の際にご連絡していること等の説明が記載されています。

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

それでは、これらの取り扱いに基づく、本部会の競合品目・競合企業及び基準改正により影響を受ける企業リストについて説明いたしますので、当日配布資料No. 12をお手元にご用意ください。

まず、1枚目になります。申請品目、ボックスオン P o x / M D / I B D、申請者は、ワクチノーバ株式会社でございます。

競合品目1は日生研穿刺用鶏痘ワクチン、日生研株式会社でございます。競合品目2はポールバックMD H V T + S B - 1、共立製薬株式会社でございます。競合品目3、ノビリスガンボロD78、インターベット株式会社でございます。競合品目を選定した理由は、同配合の製品はないため、各成分、用法あるいは製造数量（輸入数量）を考慮した場合に考えられる品目を挙げました。

競合品目1につきましては、「日生研イノボMD2価・FPワクチン」が妥当と考えましたが、現在販売されていないことから、鶏痘ウイルスに同株を用いている製剤を選定しました。競合品目2につきましても、「日生研イノボMD2価・FPワクチン」が妥当と考えましたが、現在販売されていないことから、発育鶏卵に接種のできる製剤を選定しました。競合品目3につきましては、ひな用IBDワクチンとして輸入数量の多いことから、本製剤を選定しました。

2ページをご覧ください。

スワインテクトPRRS-MEでございます。申請者名は、日生研株式会社でございます。

競合品目1はインゲルバックPRRS生ワクチン、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ございます。競合品目2はフォステラPRRS、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。競合品目を選定した理由は、本製剤は豚繁殖・呼吸器障害症候群ウイルスに対する不活化ワクチンであり、同様の不活化製剤はないが、類似製剤として市販生ワクチン2製剤を選択した。承認された順に、「インゲルバックPRRS生ワクチン」を競合品目1に、「フォステラPRRS」を競合品目2として選定しました。

3ページ目をご覧ください。

ティーエスブイ3、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。

競合品目1は“京都微研”、牛5種混合生ワクチン、株式会社微生物化学研究所でございます。競合品目2、“京都微研”、カーフウィン6、競合品目3、“京都微研”、キャトルウィナー6、いずれも企業名は、株式会社微生物化学研究所でございます。競合品目を選定した理由としましては、申請品目の構成抗原である牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛パラインフルエンザウイルス及び牛RSウイルスを含んだ混合生ワクチンであり、平成29年度の売り上げが大きかったためというものでございます。

次はベトメディン注射液でございます。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が申請者でございます。

競合品目はピモベハート錠で、三宝製薬株式会社でございます。競合品目を選定した理由は、経口投与剤ではあるものの、本剤と同じピモベンダン製剤であり、ピモベンダン製

剤市場の半分以上を占める製品であるためということでございます。

次は酢酸リンゲル糖－V注射液、日本全薬工業株式会社でございます。

競合品目はダイサクサンで、共立製薬株式会社でございます。競合品目を選定した理由は、本剤の効能効果及び成分分量と全く同じである既承認の動物用医薬品はないが、本剤と類似する効能効果及び成分分量である動物用医薬品として、「ダイサクサン」を競合品目に選定したというものでございます。

次はセレニア注でございます。ゾエティス・ジャパン株式会社、競合品目1はプリンペラン注、株式会社インターベットでございます。競合品目2は動物用テルペラン注、あすかアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目3はボミットバスター錠5mg、共立製薬株式会社でございます。競合品目を選定した理由としましては、犬及び猫の嘔吐に対する効能効果を有する製剤であるためとしています。

次は動物用生物学的製剤基準の一部改正についてですが、影響を受ける企業としましては日生研株式会社、ゾエティス・ジャパン株式会社が挙げられております。

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

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまの事務局からのご説明に対して何かご質問、ご意見等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、特にないようですので、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の先生方からの申し出があった状況について、事務局のほう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。

事務局で取りまとめをしましたところ、佐野委員におかれましては、バックスオン P o x / M D / I B D、酢酸リンゲル糖－V注射液、セレニア注について、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ないことがわかりました。それ以外の委員におかれましては、審議、議決ともご参加いただけます。

以上、ご報告申し上げます。

○山田部会長 ありがとうございました。

それでは、佐野委員におかれましては、ただいまご説明のありました3製剤に関する議決にはご参加いただけないということで、議決の際に私のほうからお声がけいたしますの

で、よろしくお願いいたします。

それでは、ただいまより議事に入りたいと思います。議事次第の順に進行していきたいと思います。

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、動物用生物学的製剤調査会関係の①ボックスオン P o x / M D / I B D の製造販売承認の可否並びに再審査期間指定の要否について、事務局のほうからご説明をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、書棚の資料２のボックスオン P o x / M D / I B D をお開きください。こちらは資料番号は２でございますので、お気をつけください。

それでは、開きましたら右上のボタンを聴講者のモードにご選択ください。

１ページ目の審議経過票が開いているかと思います。もしタブレットの不具合等がありましたらご連絡ください。それでは、説明させていただきます。ボックスオン P o x / M D / I B D は、ワクチノーバから申請されたものです。鶏痘乾燥生ワクチン、マレック病２価凍結生ワクチン、鶏伝染性ファブリキウス嚢病凍結生ワクチンのセットの製剤となります。

主剤は、乾燥生ワクチンとして鶏胚初代細胞培養弱毒鶏痘ウイルス T L 株、凍結生ワクチンとして鶏胚初代細胞培養七面鳥ヘルペスウイルス F C - 126 株、鶏胚初代細胞培養非腫瘍原性マレック病ウイルス S B - 1 株、鶏胚初代細胞培養弱毒鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルスルカート G 株でございます。

用法及び用量は、鶏痘乾燥生ワクチン、マレック病２価凍結生ワクチン及び鶏伝染性ファブリキウス嚢病凍結生ワクチンを別売りの溶解溶液（品名：「マレック／バック」あるいは「マレック溶解溶液－ I Z O 」）で１個当たり 0.05mL になるように混合・溶解し、自動卵内接種機を用いて、発育鶏卵１個当たり 0.05mL ずつを 18～19 日齢卵の気室上方中央部より卵内に接種するというものでございます。

効能または効果は、鶏痘、マレック病及び鶏伝染性ファブリキウス嚢病の予防となっております。

それでは、製剤について説明いたします。当該製剤は、申請者が承認取得しているイノボ鶏痘／２価 M D 生ワクチン（H＋S）及びボックスオン I B D - C A を溶解時に用時混合して、自動卵内接種機を用いて、18～19 日齢の発育鶏卵に接種するものというもので、新動物用配合剤としてご審議いただくものです。この組み合わせによって、ワクチン接種

プログラムのさらなる省力化が図れることが期待して開発されました。

安全性試験について、説明いたします。

常用量群、25ドーズ群、非接種対照群に分け、発育鶏卵18.5日齢、それぞれ20個供試されました。ふ化成績、ふ化後の臨床症状、体重測定、肉眼的・組織学的・病理学的検査、血清学的検査等が観察されました。試験の結果、25ドーズ群において、ふ化時からふ化後8日にかけて3羽に顎下の腫脹が認められ、その後16日目まで発育不良が認められました。また、ふ化後の増体重において、25ドーズ群が1～4週齢にかけて、未接種群と比較して有意に低い状態が認められましたが、5週齢以降では認められなくなりました。

そのほかの項目において異常は認められなかったこと及び25ドーズ群で認められた症状については既承認製剤でも確認されており、鶏痘ワクチンウイルスの高用量ウイルス量に起因するものと考えられました。これら症状は回復していること、1用量では異常は認められなかったことから、本剤の安全性は確認されたと判断されました。鶏痘ウイルスに関しては、このことによりワクチンの含有量に上限が設けられております。

次に、本剤の効力における干渉について試験が実施されました。

移行抗体を保有しない発育鶏卵を用いて、既承認製剤と本剤の効力をIBDは中和抗体価で、HVT及びSB-1については間接蛍光抗体法で、鶏痘においては攻撃試験により調査されました。

試験区1は既承認製剤ボックスオンIBD-CA、試験区2は本製剤、試験区3は既承認製剤のイノボ鶏痘／2価MD生ワクチンが投与された群でございます。

表の10-8-1-1をご覧ください。

IBD中和抗体価において、試験区間では有意差はございませんでした。

表10-8-1-2において、HVT及びSB-1のIFA抗体価は試験区間では有意差はありませんでした。

表10-8-1-3-1-1は鶏痘のチャレンジ試験の結果ですが、試験区2は試験区3と同様に、対照区と比較して有意に防御しておりました。

以上のことから、当該製剤における組み合わせは、相互の有効性に影響を与えるものではないと判断されました。

こちらは臨床試験のまとめの文章になってございます。

臨床試験は2カ所のブロイラー農場で実施されました。試験区は当該申請製剤を19日齢ブロイラー種卵に卵内接種、対照区はイノボ鶏痘／2価MD生ワクチン（H+S）を19日

齡ブロイラー種卵に卵内接種し、ふ化後の18日齢時に鶏伝染性ファブリキウス囊病生ワクチンを飲水投与したものでございます。

1カ所目の成績です。ふ化成績、ふ化後52日間の観察期間中に、臨床状態及び育成成績に異常は認められませんでした。しかし、ふ化後7日目で一過性の体重の抑制が認められました。有効性については、IBD抗体が28日齢以降で上昇し、それは対照とした市販IBD生ワクチンの飲水投与の抗体推移と同様でした。HTV、SB-1及びPoxに対する抗体価は、7日齢以降で上昇しており、対照としたイノボ鶏痘／2価MD生ワクチン群と同様の推移でした。

この表2が臨床状態の表でございます。この図2が平均体重の推移を示した結果でございます。図の3がIBD抗体価の推移を示したものです。こちらがHTV抗体価の推移を表したものでございます。こちらがSB-1の抗体価の推移を示したものです。こちらが鶏痘の抗体価の推移を示したものになります。

次に、2カ所目の成績でございます。

ふ化成績及びふ化後35日間の観察期間中、臨床状態及び育成成績に異常は認められませんでした。有効性については、IBD抗体が35日齢で上昇、HVT、SB-1及びPoxに対する抗体価は7日齢以降で上昇しており、対照としたイノボ鶏痘／2価MD生ワクチン群と同様の推移でした。

以上のことから、野外応用においても、本ワクチンの安全性、免疫原性が確認されました。

次に、使用上の注意の設定の根拠でございます。

申請製剤は組み合わせ製品であることから、「同一ロットの鶏痘乾燥生ワクチンとマレック病2価凍結生ワクチン及び鶏伝染性ファブリキウス囊病凍結生ワクチンを組み合わせて使用すること」という文言を一般的な注意事項として記載をしております。また、実験室内及び野外応用試験において、本ワクチンには一過性の増体抑制が認められたことから、そのことが記載されております。

そのほかの注意事項につきましては、既承認製剤イノボ鶏痘／2価MD生ワクチンとボックスオンIBD-CAの注意事項と同じ内容でございます。

それでは、概要票に戻っていただきます。

以上、事務局審査を踏まえて、平成31年1月17日の生物学的製剤調査会においてご審議いただきました。調査会においては、本申請については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。なお、再審査期間は、新動物用配合剤ということで6年とするとご判断いただきました。

事務局からの説明は以上となります。ご審議のほどよろしく願いいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明につきまして、ご意見、ご質問等ございますでしょうか。

○鬼武委員 本剤の本質的なことではないんですけども、140ページの許可の期間が有効期限が切れているんですけど、これでいいんですかね。その当時だからいいんでしょうか、141ページのところの。

○事務局 こちらは申請時についている許可証でして、最新のものに差しかわることになっています。

○鬼武委員 最新になるということでもいいんですか。わかりました。確認できているんだったらいいです。

○山田部会長 ほかにご質問、ご意見等ございますでしょうか。

それでは、特にないようですので、ご承認いただいたものと認めたいと思います。どうもありがとうございました。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可として、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで6年とさせていただきます。

○山田部会長 それでは、続きまして、次の審議事項ですが、同じく動物用生物学的製剤調査会関係の②スワインテクトPRRS-MEの製造販売承認の可否並びに再審査期間指定の要否について、事務局のほうからご説明願います。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

書棚の資料1のスワインテクトPRRS-MEをお開きください。

お開きいただきましたら、右上のボタンを聴講者のモードにご選択ください。今審議経過票が画面に出ていますでしょうか。

それでは、説明させていただきます。

スワインテクトPRRS-MEは、日生研株式会社から承認申請がされました。

成分及び分量は、主剤はV e r o細胞培養豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスG u 922M- T S株、アジュバントはマイクロエマルジョンでございます。

用法及び用量は、3週齢以上の豚に3～5週間隔で1回1 mLずつを2回、筋肉内に注射

が認められなかったことから、有効性の評価方法のうち、〇〇〇〇〇抗体価及び〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇におけるウイルス血症期間の2項目を用いて、有効性の評価を行いました。

表概14-1-5-1をご覧ください。〇〇〇〇〇抗体価は、対照群と比較して、投与群では有意に高い値を示しました。

表の14-1-5-2をご覧ください。〇〇〇〇において、対照群と比較して、投与群ではウイルス血症期間の短縮が確認されました。

表概14-1-5-6をご覧ください。投与群における臨床的異常は細菌性腸炎、脱肛、臍ヘルニアのとき、実施施設1において3頭認められました。耳標ナンバーの10と14と38でございます。そのうち2頭は、被験薬1回目投与後に嘔吐や軽度の元気消失などを示しましたが、20分後には回復しました。被験薬投与後間もないことから、被験薬との関連性は否定できませんが、いずれも症状は一過性であり、被験薬投与時の保定及び注射のストレス負荷が考えられました。残り1頭の発育不良は、血清中からPRRSウイルス遺伝子は検出されず、原因は不明でしたが、被験薬投与後28日と日数が経過していることから、被験薬投与との関連性はないと判断されました。

以上より、被験薬がPRRSに対して有効であり、また臨床上の安全性にも問題ないと判断されました。

それでは、審査概要票に戻ってください。

以上、事務局審査を踏まえて、平成31年1月17日に動物用生物学的製剤調査会でご審議いただきました。調査会においては、以下の事項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して差し支えない。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年とする。

以下の条件とは、本剤の使用が想定される妊娠母豚での有効性及び安全性については十分に確認されていないことについて、使用上の注意に記載してくださいとご判断いただきました。

先ほどの条件に対する対応につきましては、別紙1の使用上の注意の豚に対する注意（1）本剤の注射前には健康状態について検査し、次のいずれかに該当すると認められる場合は注射しないことの2項目にございます妊娠中のものというものが追記することとなりました。

事務局からの説明は以上でございます。ご審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ちょっと審議に入る前に、私不手際がありまして、先ほどのボックスオンの議決の際に、佐野委員にお声がけすると言っておきながら、それをちょっと失念しましたので、申し訳ございませんでした。議決には参加いただいていないということで、よろしく願いいたします。

それでは、ただいまの審議に入りたいと思います。今の事務局からのご説明に対しましてご意見、ご質問等ございますでしょうか。

お願いします。

○小倉委員 ○○のウイルスが不活化されて、物がつくられていて、攻撃試験で○○が出ているようなもので攻撃してみても効果があるということですし、血清型といいますか、交差性もあるというような表現がありましたけれども、このあたりは情報として、ユーザ一側というか、伝える必要がないのか、一般常識としてそういうことなんだということなのか、どのような受けとめ方をすればいいでしょう。

もうちょっと言えば、野外を調査していると、いろんな型のものが流行してくるというような様子ですので、そういうものの中で、必要十分な情報なのかどうかということをお尋ねしたいと思います。

○事務局 ご質問の件についてなんですけれども、効能として標榜するのは、ほかの製剤と同じように、豚繁殖・呼吸障害症候群に対してというところで、幅広い血清型にクロスをするというお話はほかの製剤でもしていないところなので、あまりそのところを表立って標榜するところではありません。製造販売業者のほうで、飼養者に対してそのような、実際にこういう試験をやってクロスすることが確認できていますという情報を提供すること自体は可能な場合もありますが、薬事上の効能としては、そこら辺は出てこないというところになります。

○山田部会長 ほかにご質問、ご意見等ございますか。関崎委員、どうぞ。

○関崎委員 臨床試験観察のところ、下痢を起こした豚に対して、診断が○○○○○○○○○○による細菌性腸炎と書いてあるんですけど、○○○○○○で腸炎は、普通起きないと思うんですけども、調査会でこれに関して質問等なかったのでしょうか、ないですか。

○山田部会長 調査会では特に出ていないです。私も今見て、あれ？と思って、すみません。事務局、何かわかりますか。

○事務局 その件についてなんですけれども、この資料では説明が不十分なんですけど、腸炎が、小腸の発赤とか腸管膜リンパ節の腫大、発赤というのが出ていたというところと、

小腸で〇〇〇〇が分離をされたというような点から、このような診断名となっているんですけれども、この診断に至るまでの情報というのが一定の検査をした上で、その中で一応診断名を出すならこれかなというところで、〇〇〇〇とこの細菌性腸炎というところの結びつきがきちんとなされているわけではないんですけれども、腸炎的な症状と、あとはその〇〇〇〇の分離があったというような背景を示す診断名ということになります。

○関崎委員 今の説明だと、ここの診断の書き方では全然違いますよね。これは〇〇〇による細菌性腸炎と書いてありますから、今の説明と違うんですけど、そうならないですよね。何なんだこれはという、何か隠しているほかない。

○事務局 〇〇〇によるというような表現が正確であったかどうかという、おっしゃるとおり微妙な部分があると思いますので、診断として恐らく出せる範囲としては、肉眼的に見えた腸炎というところと、あとは〇〇〇〇〇〇〇〇〇が分離されていますという程度におさめるほうが適当だったかもしれないです。

○磯貝委員 私これに関しては事前質問をして、事務局のほうから返答をいただいていますけれども、確定診断というわけではなくて、ただいま事務局のほうでご説明がありましたように、分離があったということと腸炎があったというふうなことで、診断名としてこのようにつけているだけであるというふうなところを伺っています。

臨床上、特にこのワクチンのお話と外れてくるところなので、それでもよろしいんじゃないでしょうかということで、私自身は特に今回質問はもう一回しなくてもいいですというふうに書きましたけれども、そんなところでよろしいかなと思っているんですが、いかがでしょうか。

○山田部会長 今の磯貝委員のおっしゃったことは、事務局で対応されたんですね。そうすると、今のご説明と一緒に。そうなったときに、例えば関崎委員のおっしゃるように、確かにこの文章はミスリードしているような気がするので、ここの記載整備を事務局の説明と申請者の考え方が合致すれば、そこを記載整備していただいて、それでということでしょうか。

○事務局 記載整備のほうを進めたいと思います。

○山田部会長 関崎先生、よろしいですか。

ほかに特にないようですので、議決に入りたいと思います。今回は佐野先生、大丈夫です。よろしくお願いします。

それでは、特に意見がないので、ご承認いただいたものというふうにしたいと思います。

が、いかがでしょうか。どうもありがとうございました。

○事務局　ありがとうございました。

先ほどご指摘いただきました臨床観察の診断についての記載整備をすることを条件として、承認を可として薬事分科会に報告させていただきます。

また、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年とさせていただきます。記載整備につきましては、事務局で確認ということでもよろしいでしょうか、それとも先生方に確認していただきましょうか。

○山田部会長　事務局で確認していただければよろしいんじゃないでしょうか。

○事務局　わかりました。事務局のほうで確認させていただきます。

○山田部会長　よろしくお願いします。

それでは、続きまして、同じく動物用生物学的製剤調査会関係の3つ目のティーエスブイ3の製造販売承認の可否並びに再審査期間指定の要否について、事務局からご説明願います。

○事務局　それでは、書棚の資料3のティーエスブイ3をお開きください。右上のボタンを聴講者のモードにご選択ください。

ティーエスブイ3は、ゾエティス・ジャパン株式会社から承認申請がされました。

成分及び分量は、主剤として牛腎株化細胞培養弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルスRLB106株、牛腎株化細胞培養弱毒牛パラインフルエンザ3型ウイルスRLB103株、牛腎株化細胞培養弱毒牛RSウイルスBRSV/375株でございます。

用法及び用量は、凍結乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、健康な牛1頭当たり、鼻腔内に2mLを1回投与するものでございます。

効能または効果は、牛伝染性鼻気管炎、牛パラインフルエンザ及び牛RSウイルス感染症の呼吸器症状に対する予防となっております。

それでは、製剤について説明いたします。

画面は、国内既承認製剤の比較表となっております。

本剤は、既承認のティーエスブイ2にRSウイルスBRSV/375株を加えたものとなります。IBRV、BP1V-3、BRSVの組み合わせとしては初めてですが、IBRV、P13、RSVに加えて、BVD、ADが入った製剤の承認があります。

本剤は、RS株の経鼻投与が初めてのものになることから、新投与経路動物用医薬品としてご審議いただくものでございます。

製造用株の血清学的性状について、検討がされました。それぞれの製造用株と国内で分離された株との中和試験による交差性が調べられました。RSに関しては、国内標準的な株としてNM株と中和試験が行われました。いずれの製造用株も、国内標準的な株との交差性が確認されました。

製造用株の排泄及び同居感染に関して、試験が実施されました。いずれの製造用株も、ワクチン投与後の鼻腔スワブからの排泄が認められました。

表は、RSに関する結果を示したものです。ティーエスブイ3を投与された牛にRSウイルス陽性が確認され、同居牛においても、ウイルスが陽性となっております。なお、ワクチン投与後のウイルス排泄に関する情報は、使用上の注意に記載されております。

次に、製造用株の株間の干渉について検討がされました。ティーエスブイ3とそれぞれ試作単味ワクチンとの免疫応答に差はなく、干渉は認められませんでした。

次に、GLP省令に基づいて、3～5日齢の子牛を用いた対象動物安全性試験が実施されました。常用量あるいは100用量での安全性が確認されました。

次に、薬理試験について説明させていただきます。10-2では、各製造用株の有効性及び最小有効抗原量の検討がされました。攻撃試験では臨床所見、肺病変、死亡、抗体応答、ウイルス排泄及び体温が指標とされました。

10-2の成績より、最小有効抗原量は1頭当たりIBRウイルス製造用株では $10^{4.2}$ 、PI3ウイルス製造用株では $10^{4.0}$ 、牛RSウイルス製造用株では $10^{3.9}$ TCID₅₀が判断されました。

10-3では、各製造用株の有効抗体価の検討がされました。IBR及びPI3に対する有効抗体価は、どちらも中和抗体価が2倍、IgG ELISA抗体価が50倍でございました。牛RSに関しては、有効抗体価の直接の検討は行いませんでしたが、ワクチン接種群において、攻撃後の抗体価及び抗体陽転率が対照群と比較して有意に高くなっていることが確認されました。

10-6では、移行抗体の影響が検討されました。いずれのウイルス成分も、移行抗体の影響は受けませんでした。臨床試験は、5実施施設において、被験薬投与群67頭、対照薬として生理食塩液投与群67頭、対照薬及び被験薬投与群22頭の計156頭の各ウイルスに対する抗体陰性及び陽性の牛を供試して実施されました。試験期間中、実施施設での当該疾病の流行はなかったため、有効性は抗体応答で評価されました。

抗体陽性群におきましては、ワクチン投与による抗体応答の評価が難しいため、薬理試

験において、攻撃後にワクチン群での抗体値がより上昇したという結果に基づき、被験薬投与群と陰性対照群に被験薬を再度投与し、3つのウイルスに対する抗体応答を抗体陽転率及び抗体価により判定いたしました。その結果、有効性が確認されました。また、薬理試験と同様に、移行抗体の影響を受けないことが確認されました。抗体陰性群においても、同様の有効性が確認されました。また、被験薬投与に起因する有害事象の発生はなく、被験薬の安全性が確認されました。

それでは、審議概要票に戻っていただきます。

以上、事務局審査を踏まえて、平成31年1月17日に動物用生物学的製剤調査会でご審議いただきました。調査会においては、力価試験を省略することの妥当性に関する資料を添付する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して差し支えない。なお、再審査期間は、新投与経路動物用医薬品ということで6年とするとご判断いただきました。

この付された条件について、説明させていただきます。申請製剤については、品質試験について力価試験が設定されておりませんでした。既に承認されている生ワクチン製剤においては、免疫原性のばらつきを確認する試験項目として力価試験を設定してきておりました。ただし、既承認シードロット製剤にあつては、一定のバッチ数での力価試験の実績をもって、力価試験を削除することを可能とする取り扱いをしております。

今回のように、新たに承認申請されたシードロット製剤においても、薬理試験や臨床試験において、免疫原性を確認した成績と海外試験の成績や販売実績等から、免疫原性のばらつきが規定のウイルス含有量以上において安定的であることが説明されれば、新既承認の時点で力価試験を設定しないことを可としても差し支えないと考えております。本剤の3つの主剤のうち、IBR、PI3の成分については、同一の主剤を含有する既承認製剤での十分なバッチ数の製造実績から、免疫原性の安定性について示されていると考えられました。

一方、新規に追加されたRSウイルスについては、製造バッチ数が限られていることから、薬理、臨床試験等の成績から免疫原性の安定性を考察し、力価試験を設定しないことの妥当性を説明する必要があると考えられました。このことから、力価試験を省略することの妥当性について、資料を求めることとなりました。

この条件に対する回答書類が別紙2となります。

表1をご覧ください。表1は、申請書の添付資料及び本回答別紙資料で供試されたワク

チンと原液ロットについて示した表になります。ワクチン3ロットは5ロットの牛RSウイルス原液から製造されておりました。異なる原液ロットから製造されたワクチンは、安定してその有効性が担保されていることが確認されました。また、規定量以下の試作ワクチンについては、その有効性が認められなかったことから、有効性はウイルス量と関連しており、規定されたウイルス量が確保されることが安定的に有効性が認められ、RS抗原の力価については、ウイルス量を測定することにより評価可能であると判断されました。

事務局からの説明は以上でございます。ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対してご意見、ご質問等ございましたら、お願いいたします。よろしいですか。

特にないようですので、議決に入りたいと思います。

特にご意見、ご質問等ございませんので、ご承認いただいたものとしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新投与経路動物用医薬品ということで6年とさせていただきます。

○山田部会長 少しまだ残っていますが、ちょっと疲れてきたような気がしますので、少し休憩をとりたいと思います。あちらの時計で3時40分再開でよろしいでしょうか。しばし休憩ということでお願いいたします。

午後3時33分休憩

午後3時41分再開

○山田部会長 再開したいと思います。

続きましては、動物用一般医薬品調査会関係の1つ目、ベトメディン注射液の製造販売承認の可否並びに再審査期間指定及び毒劇薬の要否について、事務局のほうからご説明願います。

○事務局 資料4のほうになります。1ページの審議経過票は開いているでしょうか。

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、ベトメディン注射液でございます。有効成分は、成分及び分量のところにございますが、ピモベンダンでございます。1mL中にピモベンダン0.75mgを含有します。

ピモベンダンを有効成分とする動物用医薬品は既にありますが、いずれも経口投与剤です。今回の申請製剤は注射剤となりますので、新投与経路動物用医薬品となります。

効能または効果は、犬の僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善でございます。

用法及び用量は、その上のところにありますが、体重1 kg当たりピモベンダンとして0.15mgをゆっくりと単回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。

ピモベンダンは動物用医薬品としては、国内では僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善を効能効果として、経口剤が販売されています。しかし、治療開始時や急性期に使用できる注射剤に対する要望があったことから、注射剤の開発が進められてきました。本注射剤は、ヨーロッパ、オーストラリア及びニュージーランドでは、2012年から2014年にかけて承認を受け、既に販売されております。海外の承認内容と国内の申請内容の比較を表の1－5で示しました。海外においては、経口剤及び注射剤ともに僧帽弁・三尖弁疾患及び拡張型心筋症を対象としていますが、日本国内では経口剤のベトメディンと同じ僧帽弁閉鎖不全を対象として、治療開始時に本剤を投与し、その後、経口剤のベトメディンで治療を継続することを目的としております。

安定性は、表の5－2－1に示しました試験条件で実施しました。

いずれの試験においても、特に安定性に問題は認められず、有効期間は36カ月と設定しました。犬を用いたピモベンダンの毒性試験及び既承認の経口投与剤であるベトメディンの対象動物安全性試験の結果から、ピモベンダンを犬に投与したときの全身暴露量に対する安全性は既知であること、ベトメディンは臨床的に汎用されており、再審査も終了していることから、本剤の対象動物安全性試験としては、注射部位の局所安全性試験を行いました。

用法・用量に従い、ピモベンダンとして0.15mg/kgとなるように単回静脈内投与をした結果、有害事象として、経口剤のベトメディンにおいてもまれに認められる嘔吐が見られましたが、静脈注射部位には注射時の静脈損傷による出血以外の所見は見られず、忍容性が良好であることが確認されました。

表の9－17をご覧ください。ヨーロッパにおける販売開始から4年間の販売量から推定した投与頭数、報告された有害事象の症例数及び有害事象発生率を示しました。

有害事象発生率は0.036%と算出されており、本剤0.15mg/kgの単回静脈内投与に対する忍容性は良好であることが示されています。¹⁴C ピモベンダン0.5mg/kgを静脈内投与及び経口投与したときの血漿中放射能濃度、尿中排せつ量の比較により、経口投与時の吸収率

を算出した結果を表の12－2に示します。

血漿中放射能濃度から算出された経口投与時の吸収率の平均値は60%、尿中に排泄された放射能濃度から算出された経口投与時の吸収率は65%と算出されました。ピモベンダンを経口投与した際の吸収率は60%～65%であることから、申請製剤であるベトメディン注射液の推奨投与量は経口剤の1回の推奨投与量である0.25mg/kgの60～65%、すなわち0.15～0.16mg/kgと推定されました。

本推定の妥当性を確認するために、犬を用いて生物学的同等性試験を実施しました。

ベトメディン注射液0.15mg/kgの単回静脈内投与を被験薬、ベトメディン0.25mg/kgの単回経口投与を対照薬として、比較を行っています。ベトメディン注射液0.15mg/kgの単回静脈内投与及び経口剤のベトメディン0.25mg/kgの単回経口投与後12時間の心血管機能及び心電図パラメータの測定結果は、いずれも同様の推移を示しました。

また、表10－3に示しました、各パラメータの投与後20分から12時間までの平均値及び両群の同等性の検定の結果、表中の各パラメータに及ぼす効果が両製剤で同等であることが示されました。

以上のことから、ベトメディン注射液の用法及び用量として、0.15mg/kgの静脈内投与を設定しました。

次に、臨床試験について説明いたします。

表の14－1に、ドイツにおいて実施した臨床試験の概要を示しました。

本臨床試験では、僧帽弁・三尖弁疾患または拡張型心筋症による後天性の急性または慢性うっ血性心不全と診断された犬37頭に、ベトメディン注射液を0.15mg/kgの用量で単回静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価しました。

安全性評価では、37頭中3頭で有害事象が報告されましたが、心電図において被験薬の投与に起因すると考えられる異常所見は認められず、注射部位の局所反応も認められなかったことから、本剤の安全性に問題ないものと考えられました。

表の14－6をご覧ください。

本邦においては、本剤の投与後、経口剤のベトメディンで治療を継続することを目的としており、経口剤と同じく僧帽弁閉鎖不全を対象とすることから、本試験に組み入れた症例のうち僧帽弁閉鎖不全の犬23症例について、有効性評価を行いました。

表の14－28に示しますように、呼吸数では有意ではなかったものの、投与前より減少傾向にあることが確認されました。

発咳スコア及び心拍数は投与前よりも有意に減少し、獣医師による総合臨床評価では、表14-31に示しますように、65.2%の獣医師が臨床症状が改善あるいはわずかに改善したと評価しました。

23症例は、通常の臨床試験の症例数よりも少ない数となりますが、本剤とベトメディン経口投与剤では、投与後12時間の心血管機能及び心電図パラメータへの効果の同等性が確認されていること、血中への薬物分布及び排せつバランスに違いがないこと、さらに本剤の効能効果は経口投与剤のベトメディンと同一であり、ベトメディン経口投与剤の有効性は既に確認されていることから、本剤の僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善に対する有効性は確認できるとされています。

以上のような事務局の審査を経まして、平成31年1月9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、特にご指摘等なく、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、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで6年とされています。

続きまして、毒劇薬の指定についてご説明いたします。ピモベンダンの有効成分とする製剤が既に承認されており、原薬、製剤ともに毒劇薬指定されておられません。したがって、本製剤についても、原薬、製剤ともに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。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対してご意見、ご質問等ございましたらお願いいたします。

○弓削田委員 聞き漏らしていたら申し訳ないんですが、このピモベンダン1 mL中に0.75mgを含有する注射剤ですが、1バイアルが1 mLの製剤なんですか。

○事務局 1バイアルに5 mLまたは10 mL充填したものとなっております。

○弓削田委員 5 mLまたは10 mLということでしょうか。

○事務局 そうです。

○弓削田委員 そういたしますと、1 mL中に0.75mg含有するということは、1 kg当たり0.15mgを投与するので、1 mLで5 kg相当になると思うんですが、5 mLと10 mLになりますと、1回使い切りバイアルでありながら、犬の体重が25kgか50kgということになりまして、こ

こちらの僧帽弁閉鎖不全で承認をとりたいということになっておりますけれども、こちらの事前にいただいた資料にもよりましたら、日本国内、世界的にもそうですけれども、原発性の僧帽弁閉鎖不全症の症例は小型犬に多いということで、拡張型心筋症の承認はとりませんということをこの製薬会社はおっしゃっているんですけれども、拡張型心筋症は大型犬に多いんですね。

そういたしますと、非常にこのバイアルの使い勝手といいますか、1回使い切りで小型犬、充填が25kgか50kg相当というのは、小動物の臨床の現場では非常に使いづらいということと、ベトメディンはもともと価格帯が安価でありませんで、非常に使い勝手が悪いということになっていかなものかなと思ひまして、ご質問させていただきました。

○事務局 ご指摘ありがとうございます。

事務局でもその点を審査の過程で指摘をしております、もともと5mLのバイアルに1mLを充填した製剤用の製造販売も考えていたようなんですけれども、海外のグローバルでの展開を考えると、恐らくあまり販売が見込めないということで、1度取り下げられてしまっておりまして、今残っているものが5mLと10mLとなっております。

1回使い切りで、その後どうするんでしょうかということをご指摘しているんですけれども、1度取り出して、例えば数時間の間に、無菌的な操作で取り出す分には問題ないと考えますという回答はもらっているんですけれども、長期間保存して有効性ですとか、あとは効力の観点から、長期間保存して使うことは避けてくださいというような使用上の注意を付すことで、事務局としては妥当なところかなと思ひて判断しております。

○弓削田委員 ありがとうございます。

そういたしますと、このベトメディンの製剤はエビデンス上1日3回もしくは2回の投与になる製剤なんですけれども、溶解後の安定性、どのぐらいの効力の安定性があるかということをご明記していただかないと、使用するのには不適切ではないかと思ひうんですけれども。

あとは、23症例の臨床に使われている犬種が僧帽弁閉鎖不全の好発犬種ではないというところが非常にどうなんだろうと、臨床の面から感じざるを得ないんですね。日本の僧帽弁閉鎖不全症の最も外科的治療の多い症例はチワワでありまして、飼育頭数はチワワはナンバー1ではありませんけれども、チワワというのは一番小さな犬種になっておりますので、そういう観点からいたしましても、ちょっとご検討いただけると助かりますが。

○山田部会長 事務局、何かございますか。

○事務局 まず、この製剤ですけれども、溶解するものではなくて、もともと液体で入っているものですので、溶かした後、開けてからの溶液としての安定性は確認されているかなと考えております。

あと犬種の問題ですけれども、確かにチワワは日本での好発犬種が少なかった、いなかったという点については、犬種の差というのは恐らくそれほどない病気なのかなというのもありまして、僧帽弁閉鎖不全の効果が臨床試験と、あとは治療の実態も添付されていたんですけれども、それを踏まえて、有効性は認められるんじゃないかなというふうに判断しております。

事務局からは以上です。

○山田部会長 これは経口剤はあるわけですね。だから、経口剤で、チワワだとか、そういう小型犬の治療をして、特に注射剤を必要とするようなケースというのがチワワ等ではどうなんですか。

○弓削田委員 恐らくこの製剤の目的は、急性腱索断裂などを起こしたときの急性肺水腫で経口投与ができない、即効性を求めるというところでの使用がそういう場面は非常にございます。ただ、このバイアルの内容量が25kgと50kg用となりますと、非常に用量が多過ぎて、拡張型心筋症の承認を得ないでこのバイアルというのは、ちょっと日本国内ではないシェアを入れているということでありますが、日本の1万件の動物病院の獣医師は使いたらいだろうとは思いますが。

○山田部会長 多分マーケットが要求していないような商品が出てくるということになるということですね、日本国内では。でも、そのことについては、事務局からも申請者側には指摘済みということですね。

ほかにご意見、ご質問等ございますでしょうか。

○森川委員 総合臨床評価の説明があって、60何%という話だったんですけど、480ページを見ると、不満足という内のほとんどは、本当は部分的に満足に分類されるべきであったというスコアのこと書いてあるんですけど、そうするとここはもう一回臨床の先生に戻して再評価していただいて、すると90%ぐらいが有効ということになるんでしょうか。こういうふうに出していいものなのかどうか、ちょっとご質問したいんですけど。

○山田部会長 今の点については、いかがですか。臨床医の意見を聞いておきながら、申請者のサイドで、それはないんじゃないのと言っているにすぎないような気はしますね、確かに。

○磯貝委員 例えば、再審査、これから6年かかってくるわけですがけれども、そのときにこういうふうに、要するに評価書がきちんとしていないから、だから例えば全体的な有効性としてどうだったのかというふうなものと、それからもう一つは具体的な咳のスコアと、それから呼吸数ですか、このスコアを同時にとおけば、恐らくこちらではこうであって、こちらではこうだったというふうな形で出せるんじゃないかなと思いますけれども。

○山田部会長 ありがとうございます。

今の磯貝委員からのご意見も踏まえて、事務局のほうから何かございますか。

○事務局 事務局からなんですが、この製剤、承認後再審査が6年間つくことになると思いますので、販売後6年間で有効性、安全性については見ていこうかなというふうに思っております。

○山田部会長 ただ、今の懸念というのは、総合臨床評価をした医師の意見を言ってみれば申請者側が覆すようなことを書いているわけですね。それに対する科学的な根拠等はどこかに示されているんですか。

○事務局 今の点について、ちょっと資料が手元にありませんので、確認してからまた回答させていただきたいと思います。

ほかのご質問があれば、先に進めていただければいいかなと思います。

○山田部会長 そういことですので、事務局のほうでそれを調べていただいて、その間ほかにご質問等ございますか。

○磯貝委員 多分ここだけで直すのであれば、今の点、部分的に満足に分類されるべきであったというところを取っ払って、改善していた。そこで文章を切る。

○山田部会長 それは申請書の中に来ている資料ですので、それをやるとすれば申請者側の判断になる。そういうことを含めて、申請者側にそれを要求するかどうかは我々がやること、それはこの後議論したいんですけど、今は事実の確認だけで、要は申請者がここで森川委員から指摘のあったようなことを述べているのを科学的にサポートするデータがこの申請書の中にあるかどうかかなんですね。

○森川委員 ちょっと質問の仕方を変えますと、いくつかの試験をされてスコアづけをしているはずなんですが、そうすると臨床の先生の主観でいくつじゃなくて、スコアがいくつだったら部分的に満足とか、基準があるはずなんですけれども、とすると480ページに書いてある本当は9頭のうち8頭は部分的に有効と判断されるべきであったのであれば、そういうコメントをつけるんじゃなくて、本当は臨床の先生に判断の仕方が誤っているん

じゃないですかというふうに返して、部分的に有効になっていれば全然問題はないんだけど、だからそうなのか、ちゃんとしたスコアの基準がなくて、臨床の先生の個別のスコアとして、主観として部分的に有効だとか効かないとかいうことの判断を求めているのかどうかということを逆の意味で言えば質問なんです。

○事務局 今どのようなデータがついているのかというのを事実をちょっと確認しておりますので、少々お待ちいただけますでしょうか。

○山田部会長 そういうことですので、ちょっと休憩します。

この添付資料の14-1のページ47というところを見ればわかるということですね。

すみません。後回しにして先へ進めるわけにはいきますか。大丈夫ですか。

時間を有効に使うためにベトメディンに関してはちょっとお待ちいただいて、先に酢酸リンゲル糖-V注射液、そちらに移りたいと思いますので、その概要について、事務局からご説明願います。

○事務局 それでは、資料5のほうにいきたいと思います。1ページの審議経過票になりましたでしょうか。本剤は、日本全薬工業株式会社から申請されました酢酸リンゲル糖-V注射液でございます。

有効成分は成分及び分量のところがございますが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、酢酸ナトリウム水和物及びブドウ糖でございます。既承認製剤である酢酸リンゲル-V注射液に5%のブドウ糖を配合した牛用の注射剤です。

効能または効果は、既承認製剤の牛の細胞外液の補給及びアシドーシスの補正に加え、エネルギーの補給効果も期待できるものとなっております。動物用のものとしては、この有効成分の組み合わせは初めてのものとなりますので、新動物用配合剤となります。

次に、概要を説明させていただきます。

日本全薬工業株式会社は、牛に酢酸ナトリウムを含む輸液剤として、2009年に酢酸リンゲル-V注射液の承認を得ています。しかし、分娩後間もない牛やケトーシス、慢性の下痢や肺炎などの消耗性疾患に罹患した低栄養状態の子牛では、たん白異化が生じることがあります。糖を配合していない酢酸リンゲル液では異化防止ができませんでした。動物用輸液剤として、糖加リンゲル液や糖加乳酸リンゲル液は販売されているものの、糖加酢酸リンゲル液は、国内では動物用医薬品としては承認されているものはございません。

そこで、牛の細胞外液の補給、アシドーシスの補正効果に加えて、直接的なエネルギー補給が期待できる輸液剤として、酢酸リンゲル-V注射液に5%のブドウ糖液を加えた本

製剤を開発しました。安定性については、一覧に示すとおり、36カ月の長期保存試験、6カ月の加速試験において、ほとんど変化は認められず、本剤の有効期間を36カ月としました。

毒性試験につきましては、○○○○○○○○である○○○○○の○○○○○○○○○○を用いて、毒性が低く、安全性が高いことを説明しています。

続きまして、安全性について、一覧をご覧ください。健康な子牛に対し、常用量群として本剤を40mL/kg、高用量群として本剤120mL/kg、対照群として酢酸リンゲルーV注射液を40mL/kg、それぞれ2時間で投与が終了するように静脈内投与をしました。その結果、一般臨床観察、体重、心電図検査では異常は観察されませんでした。一方で、血液学的検査、血液生化学的検査においては、常用量群に比べ高用量群では循環血漿量の増加、総たん白質濃度の低下、血中ナトリウムの低下が確認され、血液希釈が過度に起こる可能性が示唆されました。

図の9-9にグルコースの推移を示しております。高用量群では2時間で約1,200mg/Lまでの上昇を示しましたが、常用量群では2時間で若干高値を示したものの、3時間以降低下し、6時間では回復しました。また、図の9-17に示しますが、血清浸透圧についても、高用量群では2時間で約310mOsm/kgを示しましたが、常用量群ではそれほどの上昇ではなかったことから、本剤の20mL/kg/hの投与速度は許容範囲内であると考えられました。

以上のことから、牛での用法・用量どおりの使用において、臨床的、血液学的に異常は観察されず、高い安全性を有することが確認されました。

続きまして、薬効薬理について、一覧をご覧ください。○○○○○○○○○○○○○○○○を用いた試験により、細胞外液の補給、アシドーシスの補正、エネルギーの補給効果を確認しました。図の10-9、過剰塩基の濃度の推移をご覧ください。本剤投与群は、投与終了翌日、すなわち24時間後の過剰塩基が投与前、すなわちベースラインよりも有意に増加し、アシドーシスの改善効果を示しました。

図の10-10、循環血漿量指数（rPV）の推移をご覧ください。本剤投与群は、輸液終了後、すなわち投与終了直後のrPVがベースラインよりも有意に増加し、循環血漿量の改善、すなわち細胞外液の補給効果が確認されました。

図の10-11、血中グルコース濃度の推移をご覧ください。本剤投与群は、投与終了直後の血中グルコース濃度がベースラインよりも増加し、エネルギーの補給効果が確認されました。

続きまして、臨床試験の一覧表をご覧ください。対照薬に酢酸リングルーV注射液を用い、子牛及び成牛で臨床試験を行いました。表の14-1に各試験区及び試験群を示しました。有効性評価は、輸液終了時及び翌日に臨床症状の改善、循環血漿量指数の改善、アシドーシスの改善、ケトーシスの緩和の4項目でそれぞれスコア基準を定め有効性を評価し、表14-7のとおり総合判定を行いました。

安全性評価についても同様にスコア基準を定め、表14-10のとおり総合判定を行いました。なお、今回別解析を行っています。本剤は、開発当初分娩後間もない牛やケトーシス、低栄養状態の子牛に本剤を投与することでたん白異化を防止し、ケトーシスが緩和されることを期待し、効能又は効果を細胞外液の補給、アシドーシスの補正、ケトーシスの緩和としておりました。

そこで、図の14-12及び14-13に示すとおり、臨床試験においては、血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度が〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇潜在性のケトーシスの牛、〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇臨床型ケトーシスの牛、こちらの2つに分類し、それぞれでケトーシスの緩和効果の評価を行いました。しかし、潜在性ケトーシスの牛には β -ヒドロキシ酪酸濃度が低いケトーシスではない牛も含まれていたため、下限値を設定し、ケトーシスではない牛を除外して別解析を行うこととしました。

有効性評価の結果ですが、対照薬と同じ効能効果である循環血漿量指数の改善、すなわち細胞外液の補給効果及びアシドーシスの補正効果については、本剤は対照薬と同等の有効性が確認されました。

図の14-23にあります、潜在性ケトーシスの牛、すなわち軽度の低栄養状態下の症例において、本剤は対照薬と比較してBHBAの有意な低下によるケトーシスの緩和効果が認められました。しかし、その一方で臨床型ケトーシスの牛、すなわち重度の低栄養状態の症例では、十分な緩和効果は認められませんでした。

図の14-25及び26に示すように、有効性判定についても同様の結果となりました。

そこで、本剤は5%ブドウ糖を含むため、エネルギーの補給効果を確認することといたしました。エネルギーの補給効果、すなわちグルコースの変化について、図の14-27から示しておりますが、成牛及び子牛のいずれにおいても、試験群で投与後にグルコースは有意に上昇し、対照群では変化が認められず、成牛及び子牛いずれにおいても本剤によるエネルギーの補給効果が認められました。

安全性評価について示します。本剤対照薬について、成牛、子牛いずれも安全性に問題

は認められませんでした。以上より、本剤は効能又は効果をケトーシスの緩和からエネルギーの補給へと変更しました。

残留試験についてです。ナトリウム、カリウム、クロール及びカルシウムは、正常牛血清中に存在しています。これら成分は、餌などから経口的に摂取された後、吸収され、生体内においてイオン化した状態で細胞内外に存在しており、さらに生体内で調節を受けています。このため、本剤の電解質成分である塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物についても、輸液剤として投与された場合、イオン化し、同様に生体内に分布します。

酢酸については、全身の組織に存在するアセテートチオキナーゼにより、アセチルコリンAに転換されてクエン酸回路に入り、 H_2O と CO_2 になることから、生体内で速やかに代謝されます。また、牛はルーメン内で酢酸及びプロピオン酸を産生し、これらを吸収して体内に取り込み、クエン酸回路で代謝するため、エネルギー源として常に酢酸を利用しており、輸液剤として投与された酢酸ナトリウムも同様に生体内で速やかに代謝を受け、残留しません。

反すう動物では、経口的に摂取された飼料中の炭水化物のほとんどは第1胃で発酵を受け、揮発性脂肪酸となるため、ブドウ糖として消化管から吸収されるものは極めて少量ですが、ブドウ糖は生体内において余剰分はエネルギー源として貯蔵され代謝されます。

以上、本剤の有効成分は、生体内に存在する成分または残留しない成分であることから、休薬期間の設定は要しないと考えられました。

以上のような事務局の審査を経まして、平成31年1月9日に開催されました動物用一般医薬品調査会、平成31年1月16日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会におきましてご審議いただきました。

その結果でございますが、残留問題調査会において軽微な記載整備がございましたが、いずれの調査会におきましても特にご指摘等なく、事前の調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。また、動物用医薬品残留問題調査会においては、休薬期間及び使用基準は設定しないことをご了解をいただきました。

なお、本剤につきましては、再審査期間は新動物用配合剤ということで6年とさせていただきます。

また、本製剤の毒劇薬についてですが、原薬及び製剤ともに毒劇薬の指定は必要ないものとしてご了解いただいております。

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。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対してご意見、ご質問等ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

それでは、議決に入りたいと思いますので、佐野委員、ちょっとだけ椅子を引いていただいて、議決に加わらないということでよろしくお願いいたします。

それでは、特にご意見等ございませんでしたので、ご承認いただいたというふうにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで6年とさせていただきます。

また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

○山田部会長 それでは、先ほどのベトメディン注射液のほうはいかがでしょう。

○事務局 すみません、もう少しかかりますので、次の審議をお願いいたします。

○山田部会長 先へ進めさせていただきます。

それでは、もう少し時間が必要ということですので、動物用一般医薬品調査会関係、セレニア注の製造販売承認事項変更承認の可否並びに再審査期間指定の要否について、事務局からご説明願います。

○事務局 それでは、審議経過票をご覧ください。

本製剤は、ゾエティス・ジャパン株式会社から申請されましたセレニア注でございます。

有効成分は、成分及び分量のところがございますが、マロピタントクエン酸塩一水和物でございます。効能又は効果は、犬の嘔吐の抑制及び予防、猫の嘔吐の抑制、いずれも乗り物酔いによる嘔吐を除くとされています。用法及び用量はその上でございますが、体重1 kg当たりマロピタントとして1 mgを1日1回、最大5日間まで皮下または静脈内投与するものでございます。既に承認されている皮下投与に、静脈内投与を追加しようとするものでございますので、新投与経路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。

セレニア注は、犬における嘔吐の抑制及び予防、猫における嘔吐の抑制を効能とする既承認製剤です。承認されている用法・用量は、体重1 kg当たり本剤0.1 mL、すなわちマロピタントとして1 mgを1日1回、最大5日間まで皮下投与となっております。

静脈内投与は、米国、欧州等で既に承認されている投与経路であり、犬猫の入院時の管理においては、血管内カテーテル留置により輸液や薬剤投与を行う場合が多いことから、その利便性は高いと考えられ、今回静脈内投与を追加するものでございます。安全性に関する試験は犬及び猫を用いて、常用量及び3倍量を1日1回5日間連続投与して実施しました。

表の9-2に犬での試験成績を示しました。試験の結果、投与に関連すると考えられる所見は見られず、良好な忍容性が確認されました。

表9-5に猫での試験成績を示しました。猫においても、投与に関連すると考えられる所見は見られず、良好な忍容性が確認されました。

吸収等試験についてご説明いたします。犬及び猫にマロピタントとして、1 mg/kgの用量で静脈内投与及び皮下投与のクロスオーバー試験を行い、絶対的生物学的利用能の評価を行いました。

図の12-1に、犬における血漿中マロピタントの濃度推移を示しました。投与後の血漿中濃度曲線下面積は静脈内投与と皮下投与とで同等でしたが、静脈内投与の特性から予想されるとおり、投与直後のマロピタント濃度は皮下投与よりも高く、静脈内投与では皮下投与より消失がわずかに早い結果となりました。

マロピタントは脳内でニューロキニン1（NK1）受容体とサブスタンスPの結合を阻害することにより作用を示しますが、その阻害定数は0.5nMと非常に低いことから、投与直後の血漿中濃度が高い時点での差は有効性に影響しないと考えられます。また、静脈内投与24時間後の脳内濃度は阻害定数より十分に高いと推測されることから、静脈内投与でも皮下投与と同様に、投与後24時間の有効性が担保できると考えられました。

図の12-2に猫における血漿中マロピタントの濃度推移を示しました。猫においても、投与後の血漿中濃度曲線下面積はほぼ同等でしたが、投与直後の濃度は静脈内投与が皮下投与よりも高く、消失も皮下投与よりわずかに早い結果となりました。また、猫でも、静脈内投与24時間後の脳内濃度は阻害定数より十分に高いと推測されることから、静脈内投与でも皮下投与と同様に、投与後24時間の有効性が担保できると考えられました。

申請事項の設定根拠をご覧ください。

用法・用量に静脈内投与を追加するのに加え、「犬で予防を目的とする場合は、1時間前までに投与する」を追記しております。当該記載は、マロピタントの経口投与剤であるセレニア錠では初回承認時から明記されていましたが、セレニア注では記載されていなか

ったことから、今回記載整備を行うものでございます。

以上のような事務局の審査を経まして、平成31年1月9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、特にご指摘等なく、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、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで6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。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対してご意見、ご質問等ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

それでは、佐野委員、またすみません。

それでは、特にご意見等ございませんので、これについてもご承認いただいたということにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新投与経路動物用医薬品ということで6年とさせていただきます。

○山田部会長 ベトメディン、まだもうしばらくかかりますでしょうか。

○事務局 私今この報告書がありまして、そこの47ページを確認いたしましたら、そのまま書いてあるだけなんです。後ろのほうにはケースレポートフォームというのがついておりまして、これが臨床的に獣医師さんに診断と評価を求めたものなんですけれども、これがいろいろな数値を入れる欄がありまして、例えばラジオグラフィーとかフィジカルエグザミネーションとかありまして、ただそれとは関係ない形でオーバーオールクリニカルエフィカシーという項目があるので、多分これはそれぞれの各診断基準なり、その評価判定基準とは別な形の基準であろうと思われます。

ということなので、前のきちんとした数値化されたものとこのオーバーオールクリニカルエフィカシーというのは、ほぼ連動していないのではないかとと思われるんですけれども、この点につきましては申請者に確認したいと思います。この資料だけでははっきりとは判断できないのでということなので、この部分については、資料を修正するかしらないかということになりますので、それについてはちょっと事務局に預らせていただいて、後ほど

その結果について、部会の先生方にお知らせすることによろしいかと思われませんが、いかがでしょうか。

○山田部会長 先ほどの森川委員からのご質問に関しては、今の事務局からの回答で、ちょっと今の時点ではよくわからないということです。

ちょっと戻りまして、ベトメディン注射薬の製造販売の承認の可否について、これから議決に入りたいと思うんですけれども、先ほどいくつかご指摘がありまして、用量が多過ぎるのではないかとかいうのがまず一つということと、それから今の点、これが承認の可否にかかわるかどうかということですから、ご意見等ございますでしょうか。

○小倉委員 2点目の使い勝手がいいかどうかというのは、ここでやる審議事項なのかどうかというのは、事務局にお考えを聞きたいのと、前段の今のちょうど評価の話について言えば、まさしく申請者が相手方と納得ずくでこうだったということであれば、わかりましたということでしょうけど、そうじゃありませんということになると、多分話が変わってきちゃうので、そのお答え次第ということなんですかね。

○山田部会長 そういうご意見が出ていますけれども、要するに申請者から内容の詳しいことを聞かない限りは今は判断できないと。

○事務局 ただいま申請者と連絡をとった者がおりまして、今の話について報告させていただきます。

○山田部会長 よろしくをお願いします。

○事務局 大変お待たせいたしました。今資料4の469ページを画面に表示しておりますけれども、表示されておりますでしょうか。ここにはベトメディン注射液の臨床試験の設計、どういうふうに設計しているかということが書かれている項目でございます。

中ほどに、i) という項目がございます、総合臨床評価という項目がございますけれども、ここにスコア1からスコア5への、どういうふうな場合にスコア1、どういう場合にスコア5とするかということが定義されております。ご覧いただきたいのは、スコア4のところなんです、スコア4では不満足、臨床状態が不変、変わらない場合をスコア4としますと、スコア3で部分的に満足、これは臨床症状が治療によりわずかに改善した場合をスコア3とするというふうに定義されております。

今、資料4の480ページを表示しておりますけれども、ここに総合臨床評価という項目がございます、先ほどご指摘のあった箇所でございます。

第2パラグラフの大体3行目、不満足と回答された14頭のうちというところですから

も、12頭では発咳スコアと呼吸数が投与前と比較して改善していたにもかかわらず、不満足に分類されておりました。これは先ほどご紹介した臨床試験における総合臨床評価の定義と矛盾しますことから、これは不満足ではなくて、部分的に満足に分類されるべきであったというふうに申請者は考察しております。ただし、症例報告書の修正等はなされていないとのことでした。

申請者から聞き取った情報は以上でございます。

○山田部会長 すみません、実際どこを見ればこれが出ているんですか、その12頭の成績。

○事務局 動物用医薬品等部会の資料としては添付されておりませんで、臨床試験の試験成績書に添付されているとのことですが、ちょっとまだその個票まではたどりつけておりません。

○山田部会長 調査会にも提出されていなかったということですか。

○事務局 それはないと思います。ちょっとそこまで確認はできていないんですけれども、臨床試験の症例報告にはあったかと思います。そこはまだ確認できておりません。

○山田部会長 お願いします。

○森川委員 今のご説明だと、私が質問した2回目の咳のスコアとか、そういうのがあるのに云々と書いていますけれども、それはそれとしてデータは取得したけれども、総合的な評価は臨床獣医師の判断に任せているのであれば、それだけを記載すればいいので、その判断がいかにも誤っているような、480ページの総合臨床評価のただし書きみたいなのは削除すべきじゃないでしょうか。

○事務局 総合臨床評価の言葉の定義を先ほどご紹介しましたけれども、そこで症状が改善していれば、スコア3以上にするというふうな定義がなされておりましたので、不満足ではなくて、少なくとも部分的に満足に分類されるべきであったというふうに申請者は表現したのかなと思うんですけれども、これが妥当ではないというようなお考えということですか。

○森川委員 もしそうであれば、総合的臨床評価は個別のスコアが何点以上であればこうすべきだという判断基準があって、判断をしていただくものであって、個別の診断成績は診断成績として評価するのに、総合評価は獣医師の判断に任せるのであれば、それに対してこういうコメントをするのは、総合評価を依頼した獣医師に対する判断が間違っていると言っているようなもので、それをこういうところに出すのはおかしいので、もしそういう評価の仕方をしたのであれば、本当はこうすべきであったなどということは書くべき

ではないと思うんですけど。

○小倉委員 お話を聞いていると、そもそもこういう書類が出てきたのが間違いで、誤った適用がされているのであれば、正したものが資料としてここに出されて、我々が見るべきものの途中の過程が省かれているとすれば、過程をちゃんと踏んだ記載の修正がされるのであれば、了解ということだと思いますし、獣医師さんの意に沿わず、また事前の約束に沿わず、このような意見を述べて修正しようとしたのだということであれば、いかななものかということだと思います。そういうことでよろしいですか。

○森川委員 この箇所の本当はこうであったというのを考えずに、総合評価が60何%ということで、僕は承認することは全然問題ないと思うんですけども、ちょっとこの部分の記載を少し改めたほうがいいんじゃないかなと思います。

○山田部会長 ほかはいかがですか。どうぞ。

○小川委員 私も皆さんがおっしゃるのがそのとおりかなと思ひまして、多分でしかないところはありますけれども、獣医の先生は、咳は例えば改善したと、でもほかのところはむしろ悪くなった部分もあるのかどうか、個体別に診ていないので、その動物を総合的に診たときに、よくなった部分と悪くなった部分があつて、あまり変わらないと判断したのであれば、例えば咳の部分だけがよくなったからといって、これは本当だったら部分的に満足にしないといけないのかどうかは、我々は判断はできないと。

ただ、60%が改善されていたということと、その動物の中で不満足と言われていたものの中にも、この部分は改善されたことはあるというのは、事実としていいとは思ひうんですけども、本来だったら部分的に満足に分類されるべきであつたは、ちょっと主観が入っているのではないかなというふうに私も思ひます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただ今承認するのに当たって、この部分は臨床試験成績の判定の部分ですよね。そこで不明瞭な記載があるということだと、その臨床試験全体を判断するのに支障があるといえはあると、臨床試験成績全体の妥当性ですね。ただ、なかなか難しいところですけども、ここの部分の記載整備を条件として承認するか、あるいはここの部分についてもう一度説明させるか、どちらかだと思うんですね。

○磯貝委員 多分、記載整備でよろしいかと思ひます。つまり臨床の獣医さんが、ここはよかったけれども、先ほど先生がおっしゃったように、ここのところは逆に少し悪化しているから、トータルで見たときに総合評価として効果がなかったというふうに、満足しな

かったと、あくまでもこれは満足とかいう評価ですよ。ですから、それは事実だと思うんですよ。

逆にまたここで何か余計なことを言って、感じたものを変えちゃうのもおかしいかなと思うので、これはこういう評価、それで数値がそういうふうに出ているのならば、この数値が特に問題があるというわけでもないし、ただ単純に総合臨床評価ではこうだった。それから、咳はこうだった。具体的なほかのスコアではこうだった。事実だけを書いて、文章を記載直すということでもよろしいんじゃないかなと思いますけど。

○山田部会長　いかがでしょうか。どうぞ。

○関崎委員　要するに、不満足なのかどうかというのが全然わからないままなんですけど、6割満足側だとしても、4割不満足というのはそれで数字としていいのかなと私は疑問です。

○山田部会長　ありますか。

○弓削田委員　ちょっと論点がずれてしまったらすみません。私はちょっと専門ではないので、わからないので、教えていただきたいんですが、有害事象を報告するときは、適用外、この効能、僧帽弁閉鎖不全症例に対しての使用ではない有害症例ばかりが多いんですけれども、それでもそれが不明で、これがベトメディンの効果であるとは証明できない有害事象であれば、ベトメディンの注射薬は有害ではないというふうに理解すればいいんですか。

例えば、使われている症例が僧帽弁閉鎖不全症例ではない有害事象ばかりが多いように感じるんですが、ベトメディンとの関連性は不明であったという結論が多いんですけれども、これはベトメディンによって有害事象はないですという理解をすればよろしいんですか、それとも効能外使用というんですか、僧帽弁閉鎖不全症で使っていないので、その有害事象として扱うのは適切ではないと思ったほうがよろしいんでしょうか。

○山田部会長　事務局、いかがですか。

○事務局　有害事象の場合は効能効果外であっても有害事象、因果関係があるかないかも関係なく、その医薬品を投与したもので発生した不利益というか、有害な事象は全部有害事象と考えます。ですから、これは外国のケースだったりしますので、また効能効果が違っているとしても、この同じ医薬品を投薬して有害事象が出たならば、それは有害事象として考えてよろしいと思います。

○山田部会長　よろしいですか。

それでは、議決をしたいと思うんですけども、大方のご意見は、少なくともこの総合臨床評価の一部分に不適切な表現があると、部分的に満足に分類されるべきであったというこの表現が不適切であるということで、ここの部分は削除をして、ありのままに総合的臨床評価を出すという形でいいのではないかと。関崎委員からは、もともと60%でも満足度は低いのではないかとすることは、ご意見は出ているんですけど、この部分に関しては、投与方法を変えない場合でしたっけ、新投与経路で従前の投与経路のときのデータから大きく逸脱しているということはないですね。

○事務局 これは経口投与剤が既にあると、それと比較して体内動態なり効果なりはほぼ同じというデータがついておりますので、そういう形で評価したものです。

○山田部会長 そうすると、既承認製剤が既にあるということですので、それと同等性が認められていれば、その部分をもってノーというわけにはいかないということだと思います。したがって、大方の先生のご意見にありましたように、この部分の不適切な記載を整備することによって、それを条件として承認するという形にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○森川委員 よろしいんですけど、記載整備の仕方、480ページで、「しかし不満足と回答された」から「べきであった」まで全部除くのか、あるいは「しかし」からずっときて、「投薬前と比較して改善していたことから云々のところのしていた」で「。」にして、「本当は何とかであるべきであった」のところだけを除くと、2つあると思うんですけど、僕は後者でもいいかなと思います。

○山田部会長 そうすると、ここの部分の記載整備案みたいなものを事務局で申請者からとっていただいて、それを委員の先生方に回していただいてご意見をいただくと。そこで問題がないということであれば、承認という形をとりたいと思いますが、それでいかがでしょうか。では、そういう形でお進めいただければと思います。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 それから、先ほどご指摘のあったうまくいくかどうかとか、使い勝手がいいかどうかというのは、結局そういうことも事務局からご指摘があったということで、申請者側が判断することで、承認の可否という点から見ると、今回は仕方がないかなというふうに思いますので、今後市場に出たときに臨床家の立場として、こういうところを改善すべきだみたいなご意見があったら、今後出していただければというふうに思います。

それでは、そのように、よろしいですか、事務局のほうは。

○事務局 条件つき承認になるんですか。

○山田部会長 そうですね。承認の前にこの総合臨床評価の部分の記載で、要するにその記載で不適切な表現がある部分を修正するようにと、ただその修正案については部会で確認したいということですので、その確認ができた時点で、持ち回りで条件が満たされているかどうかを審査すると、よろしいですか。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、申請者のほうに総合臨床評価のところの不適切な表現を修正したものを出していただいて、それをメールなりで委員の先生方に見ていただいて、それがよかったということになれば、その時点で承認を可として、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、その場合には再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで6年とさせていただきます。また、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。

○山田部会長 それでは、続きまして、審議事項の（２）、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 ただいま動物用生物学的製剤基準の一部改正についてという表題の資料が表示されておりますでしょうか。

それでは、説明を始めさせていただきます。

先にお送りしておりました資料から、内容的な変更はないのですが、一部記載整備をすべき箇所がありましたので、当日配信いたしました差し替え資料をもって説明させていただきます。今お示ししている資料が差し替え資料になります。

今回、7件の製剤基準の改正がありますけれども、まず、製剤のシードロット化に伴う各条の追加について説明いたします。

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（１・２・５型、組換え型毒素）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）、鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（シード）、鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ）混合生ワクチン（シード）の3件がございます。

本改正については、既に承認されている製剤について、シードロット製剤への承認事項の変更申請がなされたため、新たにシードとしての各条を追加するものとなります。そのため、シードロット製剤ではない既にある各条にシードロット規格として定められた事項を追加したものとなっております。既にある各条から変わっている部分をお示ししながら

説明します。

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（１・２・５型、組換え型毒素）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）につきましては、通常の不活化菌と、あとは組換え大腸菌で産生させた毒素を含む製剤になっているんですけれども、１の定義にシードロットである旨を追記いたしまして、２.１の製造用株にマスター、ワーキング、プロダクションの各シード菌を定義しています。性状のほかについては、シードロット規格の内容となっております。６株を含むワクチンですので、各株について同様に定義をしております。

３.１の製造用株の試験において、先ほど定義した各シードで行う試験、同定試験、夾雑菌否定、組換え大腸菌については、組換え遺伝子の安定性確認試験をマスターシードで行うこととしています。そのほかについては、既にある各条と同様の内容になります。

続きまして、鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（シード）についてです。先ほどと同様に、定義にシードロットである旨を追記し、２.１製造用株の項にマスター、ワーキング、プロダクションの各シードコクシジウムを定義しています。

また、２.２製造用材料のところに、シードロット規格のＳＰＦの鶏を用いることについて規定しております。

３の試験法の項では、シードコクシジウムで実施する同定、無菌、マイコプラズマ否定、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた免疫原性試験、安全性試験、病原性復帰確認試験を規定し、また次のページ、シードロット規格の鶏というところで実施する試験を追加しております。そのほかについては、既にあるシードではない各条と同様の内容となっております。

次に、鶏コクシジウム感染症のアセルブリナ・テネラ・マキシマの混合生ワクチンについてなんですけれども、先ほどのネカトリックス単味の基準と同様の改正となっておりますので、説明は割愛させていただきます。

次に、各条の一部改正に移ります。いずれも製剤の承認事項の変更があったことによる改正になります。基本的に新旧対照表で説明いたしますけれども、左側が改正案となっております。

まず、豚サーコウイルス（２型）感染症（１－２型キメラ）（デキストリン誘導体アジュバント加）不活化ワクチンの一部改正についてです。

変更内容は、３.３.５の不活化試験法の変更になります。

当該製剤については再審査を終了し、製剤基準にのっとり検定を実施しておりますが、製剤の事項変更に伴い、検定の方法についても、変更後のより感度のいい方法に合わせるものになります。

主たる変更としては、3.3.5.1.2でお示ししている細胞の変更になります。その他細かい培養時間の変更等を含んでおります。

次に、豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型、組換え型毒素）感染症・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチンについてです。

2.1製造用株の記載に記載整備を加えていますが、主たる変更点といたしましては、3.6.8.1.3のところになるんですけれども、攻撃菌量に関する規定の「最少の」というような文言を削除しております。ちょっとこれだけだとわからないかと思いますので、本文のほうをお示しいたします。3.6.8.1.2の試験法の3行目、攻撃用菌液を「3段階に希釈し」とある点に関して、この最少の条件というものを削除するものになります。

変更の背景といたしましては、動物を用いた試験で生じるばらつきということもあり、攻撃菌量の濃度に依存せずに死亡個体が多く出る、すなわち濃度が低いほうでより死亡する事例というのが多くございました。変更されるまでは、そのような事例が発生した場合は再試験が必要となっておりましたが、濃度を最少と限定して判定する意義がないという根拠をもって、製剤の承認事項が変更されましたため、試験法の判定基準を変更したものになります。

次に、マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加溶解溶液）（シード）についてです。

2.1製造用株のマスターシード菌の継代数の範囲や保存温度に変更を加えて、また、3.2.1の染色試験の方法が必要以上に詳細であったため、簡素化をしております。

また、3.3.1不活化試験のほうについては、液体培地での試験法を追加し、整備を加え、内容をアップデートしております。

続いてが主たる変更点となりますが、ロイコトキソイド力価及び莢膜抗原力価に関して、参照品の規格値を変更しております。

この参照品はそもそも有効性すなわち防御能を有するというものを一定の物差しとした参照のワクチンでありまして、この力価測定法の規格値は、参照品の更新に伴って変動の可能性があるものになります。このたび参照品の更新に係る承認事項の変更がありました

ので、その変動幅を許容できる規定とするものになります。次のページの付記20にあります検出抗体の変更も、これに附帯するものになります。

こちらで最後になりますけれども、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）についてです。

3.5.8.3の小分け製品の力価試験に、相対力価試験法を追加しております。現行の基準においては、マウスを用いた試験とウサギを用いた試験の規定があるのですが、これに先ほど説明したような、いわゆる参照品を用いて相対力価を算出する方法での判定を可能としたものになります。

60ページの付記16に規定いたしましたが、豚における攻撃試験での防御能を確認した参照品とELISAの値の比較でもって判定を行う試験となっております。

駆け足で申し訳ございませんが、説明としては以上になります。ご審議のほどよろしく願います。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対してご意見、ご質問等ございましたらお願いします。

○森川委員 一番最初の豚アクチノバシラス云々のところのマスターシードのところだけ、ほかのは10代継代まで認めるというんですけれども、これだけ、ただし農水大臣が認めた場合はその継代数以内とするというふうになっているんですけれども、何かこれだけそういう記載があるのは理由があるんでしょうか。

○事務局 基本的には10代以内というふうに規定しているところではあるんですけれども、10代以上マスターシードを継代した成績で有効なものというのがシードとしての適格性というのが確認をされたものになりますので、そちらについてはこの文言を追加しております。

○山田部会長 10代超えているものがある。

○森川委員 減らすんじゃなくて、足すということ。わかりました。

○事務局 そうですね、10代以上の。

○山田部会長 よろしいですか。

そのほかご質問等。特にないようですので、議決したいと思います。

ご承認いただいたものとします。

○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。

○山田部会長 続きまして、報告事項に移りたいと思います。1番目の動物用体外診断用医薬品の承認の可否について。水産用医薬品調査会関係のNNV検出キット「科飼研」について、事務局から担当報告をお願いいたします。

○事務局 資料、青数字、青い囲みで書いてある数字で資料8と9を使います。No. 8-1、8-2と書いてあるものを使いますが、まず最初に8-1を使いますので、青い四角に書いてある資料8をご覧ください。

今回ご報告させていただきますのが、NNV検出キット「科飼研」というものでして、NNVは神経壊死症の略でして、その病原体を検出するキットの体外診断薬になります。水産用体外診断薬として初めてのものです。

主剤が金コロイドの標識抗神経壊死症ウイルスヤギポリクローナル抗体、こっちが標識抗体で、もう一つ抗神経壊死症ウイルスマウスモノクローナル抗体、さらに抗ヤギIgGロバポリクローナル抗体が入っております。

6番の効能効果なんですけど、マハタとクエという魚の血清型C型のNNV、神経壊死症のウイルスの抗原の検出キットとなっております。主に疾病の発生が疑われるようなときに使うためのものというふうにしています。

次のページにまいります。

こちらが使い方なんですけれども、まず魚のクエの小さい稚魚について、眼球を取り出して潰したものを検体とします。その0.1から0.3gを希釈します。それをマイクロチューブの中に入れて、ホモジナイザーペッスルで抜き差しして5分間静置し、それをドロップバーで吸い取ってテストカードに滴下、それを20℃から30℃に置いて、15分間で判定を行います。

判定については、下にあります判定の基準がありまして、ラインが2つ出れば陽性として、ラインが1本の場合は陰性とするとしています。下の判定のところで、ラインが2本出れば陽性というふうにしております。

次のページにいきます。

調査会においては、実は11月に審議していたのですが、調査会と部会の間が時間がなかったのと、修正に時間を要していました。いくつか宿題をもらっていて、特に（6）のほうで、使用上の注意について、修正を求められていまして、このキットを用いて無病証明ができないということをちゃんと書いておかないと、養殖業者さんはこれで病気がないことになるんだというふうに勘違いしてしまうかもしれないから、しっかりその

ところを書いてくださいねという修正をいただいております。

それに関して、ほかのところは記載整備ですが、ここに関しては、ウイルス性神経壊死症の診断をするときは、本剤の結果だけではなく、まず臨床症状やPCRの結果とあわせて総合的に判断することと。特に本剤の結果が陰性の場合、検出限界を考慮して、本剤の結果のみで対象魚がNNV非感染であると判断しないとしっかり書いていただきました。それをもって、こちらの部会に上げさせていただきました。

製剤については、以上です。

そして、次、資料8-2に移りたいのですが、青い数字で資料9と書いてあるものなんですけれども、水産用体外診断用医薬品の国家検定対象範囲の検討についてと書かれています。本製剤は、今回生物学的製剤が中身ですので、国家検定の対象とするかどうかということも調査会で報告しております。

もともと家畜のほうでは、検定を受ける必要があるというものを図のとおり、抗原検出用の体外診断医薬品か、またはその被験動物の個体の殺処分等の行政措置に直結する抗体検出用の体外診断医薬品の一部というふうにしております。

今回水産医薬品で体外診断薬が出てきたことを踏まえまして、水産においても同様にその対象範囲を検討して、大筋の方針として事務局としては、抗原検出用のキットについては、持続的養殖生産確保法に定める特定疾病及び水産資源保護法に基づき定められる輸入防疫対象疾病と書いてありますが、この特定疾病とかというものが家畜で言えば家伝法、イコールではないんですけれども、こういういわゆる重要な病気というふうに当てはめているものがありますので、そちらを応用して、それに該当するものは検定対象としました。そして、抗体検出用キットについては基本的に検定対象外として、しかし行政措置に直結するなど特殊な事情を有する場合のみ検定対象とするといたしました。そして、NNVキットにつきましても、これに基づき検定対象外とさせていただきました。

以上になります。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご報告に対してご意見、ご質問等ございますでしょうか。

○森川委員 資料8-1の一番最後のところで、 10^4 TCID₅₀/0.1mL以下で陽性の可能性があるから云々と記載があるんですけれども、この感染症、よく知らないんですけど、その場合はPCR云々とか、記載があるんですけど、診断用のPCRで承認されたやつがあって、それと比較してこの方法だとどれぐらい検出できるとわかっているのでしょうか。

○事務局 PCRと比べたところですね。

NNVキットの検出率はPCRと比較して一致率が78.3%となっていると申請書に書かれています。

○山田部会長 ほかにご質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、ご了承いただいたものというふうに思います。どうもありがとうございました。

それでは、続きまして報告事項の2つ目ですけれども、動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局からご報告お願いいたします。

○事務局 それでは、書棚から青ナンバーで10と書いている資料をタップしてください。

こちらは動物用医薬品の諮問・承認状況の一覧表となっております。

まず、諮問状況から報告させていただきます。

まず、本部会で審議していただきましたスワインテクトPRRS-ME、ボックスオンPox/MD/IBD、ティーエスブイ、ベトメディン注射液、酢酸リンゲル糖-V注射液、セレニア注につきましては、平成31年2月8日に諮問させていただいております。

次に、承認状況の一覧表となっております。

ビクタス注射液5%、メイビックス注射液5%につきましては、平成30年12月21日に承認とされております。

以上、報告です。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

ただいまのご報告について、何かご質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、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。

○山田部会長 それでは、続きましてその他、動物用医薬品再評価調査会関係の動物用医薬品の再評価等について、事務局からご説明お願いいたします。

○事務局 よろしくをお願いいたします。座って説明させていただきます。

今回その他としてご紹介させていただきたい事項がございます。当日配付させていただきましたNo.11という横紙の資料をお手元にご用意ください。

株式会社微生物化学研究所の再評価等指定品目の対応状況についてという資料となります。この資料を用いて説明させていただきます。

株式会社微生物化学研究所、以下京都微研と略させていただきますが、こちらの再評価

等の指定につきましては、一昨年本部会でご審議いただいたものですが、ご記憶のある先生方もいらっしゃると思いますが、新たに着任された委員もいらっしゃいますので、改めて経緯から簡単にご説明させていただきます。

1枚めくってください。

こちらは平成29年8月1日付、京都微研に対する行政処分についてのプレスリリースでございます。中ほどより下、黄色く色づけしておりますが、この行政処分の処分理由の（1）として、京都微研において、動物用医薬品の承認の申請及び再審査の申請において、一部試験結果に基づかないデータを提出していたということが確認され、業務停止となった事案がございました。

もう一枚めくっていただきまして、再評価調査会での審議方針というところをご覧ください。今回そのデータの書きかえの内容としましては、有効性の評価に影響するものがありましたので、これらの製剤の取り扱いについて、平成29年7月の再評価調査会においてご審議いただきました。本資料はそのときの審議方針となります。

調査会におきましては、2の（2）審議区分に示す①有効性に問題があるとして、承認取り消しが必要なものと②有効性に疑義があるものとして、再評価品目に指定し、改めて有効性を調査した資料の要求を行うものとするかを個々の製剤についてご審議いただきました。

本ページの裏をご覧ください。3に個別製剤の対応方針として記載してございます。

こちらに示しておりますが、改めて有効性を検証することとされた品目の扱いにつきましては、中ほどより下（2）改ざんの可能性のある製剤に示す①から③のような扱いとさせていただきます。

まず①、1つ目ですが、再審査期間中のものにつきましては、再審査に用いる使用成績調査を実施中であることから、求める資料としては使用成績調査資料、また提出期限は3カ月以内とし、また2つ目の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実施することとし、その提出期限は1年以内とされました。また、3つ目になりますが、再審査の対象外として、一つ体外診断用医薬品がございました。体外診断用医薬品につきましては再審査ではなく、使用成績評価というものとなりますが、こちらについても新たに臨床試験を実施することとし、3カ月以内に提出することとされました。

これら製剤の取り扱いにつきましては、再評価調査会の後、本部会におきましてもご審議いただき、審議結果に基づき、再評価の指定等が行われました。

表紙に戻っていただきまして、表紙の裏側をご覧ください。

これら審議を経て、平成30年7月3日付で再評価の指定と使用成績評価の指定が行われたものの一覧となります。

昨年末に3つ既に申請がされたものがございます。①“京都微研,,牛異常産4種混合不活化ワクチンと②“京都微研,,キャトルウィーン5Hs、また⑧のキャナインーフィラリア・キットでございます。

これらの製剤につきましては、再評価申請または使用成績評価申請が提出されましたので、これらの製剤について、今回行政処分のもととなりましたデータの信頼性について、昨年11月に実地調査を行い、生データと申請データの整合性を確認してございます。これら3製剤のうち赤く示した2製剤につきましては、事務局での審査も終了しましたので、本年1月に行われました再評価調査会にて審議を行いました。

すみません、表紙に戻ってください。この2製剤につきまして審議が終了しましたので、この2製剤についての簡単ではございますが、ご説明させていただきます。

まず、1つ目の製剤です。

1つ目が“京都微研,,牛異常産4種混合不活化ワクチンですが、こちらはアカバネウイルス、カスバウイルス、アイノウイルス、ピートンウイルスを主剤とする、牛のアカバネ病、チュウザン病、アイノウイルス感染症及びピートンウイルスの感染による異常産の予防を効能効果とする不活化ワクチンとなっております。

また、もう一つ目の製剤、右側になりますが、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になりますが、犬の全血、血清、血漿を検査材料とする、犬糸状虫抗原の検出を目的とするフィラリアの簡易キットとなります。

これらの製剤につきまして、有効性について改めて検証した試験成績が提出されましたので、再評価等の審議を行うに当たり、まず再評価調査会でご審議いただくものではあるのですが、本資料につきまして、承認時にも評価されるべきものではあったことから、担当調査会である生物学的製剤調査会にまずご意見を伺い、その意見を受けて、最終的に再評価調査会でご審議いただくこととさせていただきます。

下のほうに審議経過がございます。

これら2製剤の試験成績について、試験の内容の詳細は省略させていただきますが、まず平成31年1月17日に生物学的製剤調査会でご確認いただきました。その際に特にご意見はいただいてごいません。また、その後、平成31年1月23日の再評価調査会において、これら2製剤についてご審議いただきましたが、有用性が認められるものとして、いずれの製剤も審議を終了をしてございます。

本来ならば、再評価調査会において特段の措置が必要とされるものではございませんので、再評価調査会の審議結果をもって審議終了となります。ただ、本部会でもご審議いただいた事案でございますので、今回経緯についてご紹介させていただきました。また、今後も順次再評価指定製剤の審議につきましては、同様にご報告させていただきます。

以上、ご報告は終了となります。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまのご説明に対して何か委員の先生方からご質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、特にないようですので、どうもありがとうございました。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 以上で予定していた議事が終了いたしましたけれども、委員の先生方、何かございますでしょうか。

特にないようですので、以上で本日の議事を終了いたします。

どうぞ。

○事務局 先ほどのベトメディン注射液について、ちょっとご説明が足りなかったところがあるかなと思ひまして、補足説明をさせていただきたいと思ひます。

委員の先生から、用量が多いから使い勝手が悪いというお話がありまして、それについては審議する事項ではないのかというご質問をいただいたかと思ひます。そのときに、ちょっと明確な回答をいたしておりませんでしたので、回答させていただきます。

用量が多いということはありませんけれども、そのことによってもし有効性とか安全性がないという話であれば、それは承認拒否事由に当たりますので、有用性なしということになるんですけれども、今回のこの医薬品につきまして、用量が多くても有効性なり安全性なりについては確認されているということです。認めていただければいいと思ひます。

しかしご意見をいただいたものですから、これを申請者のほうには承認条件とか等ではなく、別途お伝えして、そういうご意見がありましたので、今後開発いただければという

形での意見のほうをお伝えしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○山田部会長　いかがですか、弓削田委員。

よろしいということですので、よろしく願いいたします。

それでは、次回の部会開催日について事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局　次回の開催日につきましては、委員の皆様からご連絡いただいた結果を取りまとめをしましたところ、部会長の出席が可能であり、多くの委員が出欠可能な日であります平成31年6月11日火曜日の午後の開催とさせていただきたいと考えております。

○山田部会長　どうもありがとうございます。

それでは、次回の開催予定は平成31年6月11日火曜日午後というふうにいたします。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○事務局　特にございません。

○山田部会長　本日は大変長い時間拘束することになってしまって申し訳ございません。

第1回目からこんなことで、次回からなるべくもう少し早く終わるように努力したいと思いますので、ご容赦いただければと思います。

本日はどうもありがとうございました。

午後5時29分閉会