

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

令和元年9月3日（火）

13：00～17：01

農林水産省動物医薬品検査所研修室

議 事 次 第

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

【審議事項】

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

＜動物用抗菌性物質製剤調査会関係＞

- ①マルボシル10%

Meiji Seika ファルマ株式会社

（新効能動物用医薬品）

【資料No. 1】

* 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ベラフロックス15mg錠、同60mg錠、同120mg錠及び同2.5%経口懸濁液

バイエル薬品株式会社

（新有効成分含有動物用医薬品）

【資料No. 2～6、21】

* 製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- ③無線式ルーメンpHセンサ

日本全薬工場株式会社

（新規性を有する医療機器）

【資料No. 7、22、23】

* 動物用医療機器の製造販売承認の可否及び使用成績調査の指定の要否

- ④プロジンク

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) 【資料No. 8、24】

＊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

⑤ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mg

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) 【資料No. 9、25】

＊製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

⑥ガルエヌテクト S 95－N B L 日生研株式会社
(新動物用配合剤) 【資料No. 10】

＊製造販売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＞ 【資料No. 11】

- ・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの
- ・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの

【報告事項】

(1) 動物用医薬品の諮問・承認状況について 【資料No. 17】

【文書報告】(文書配布のみ)

(1) 動物用医薬品等の回収に関する情報について(平成28～30年度)
【資料No. 13】

【その他】

(1) 外国の施設で実施された臨床試験成績の受入について 【資料No. 14】

(2) V I C H G L 36(微生物学的A D I 設定の一般的アプローチ)の改訂
【資料No. 15】

(3) 動物用体外診断用医薬品の製造販売届出品目の追加について
【資料No. 16】

5 閉 会

b

午後1時00分開会

○山田部会長 本日、山本先生がご欠席ですけれども、石井先生ぜひよろしく、ご審議のほう、よろしくお願いいたします。

それでは、定刻になりましたので、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。初めに、本日の委員の出欠状況を確認させてください。

本日は工藤委員、筒井委員、それから今ご紹介のあった山本委員及び米倉委員から、ご都合によりご欠席とのご報告をいただいております。また、関崎委員におかれましては、ご都合により遅れてのご参加とご連絡をいただいております。

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

それでは、動物医薬品検査第一部長からご挨拶をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○事務局 検査第一部長でございます。本来ならば、所長からご挨拶をさせていただくところですが、本日欠席していますので、私がかわりにご挨拶させていただきたいと思っております。

本日は、委員の先生方におかれましては、お暑い中、また今日は審議品目が多いということで、早い時間からの開催となっていますけれども、ご出席いただきましてまことにありがとうございます。

冒頭に、最近のトピックをご紹介したいと思うのですが、まずはやはり豚コレラの発生ということになるかと思います。発生してから、もうすぐで1年たとうかというところでございますけれども、現在も発生が続いておりまして、8月17日の時点で38例の農場での発生、1府6県に広がっているという状況でございます。

本件につきましては、やはりまず飼養衛生管理基準の遵守の徹底ということで、都道府県の家畜保健衛生所の職員を中心に、農家を回りまして、遵守状況の徹底ということをしていただいております。

また、あわせて、野生イノシシがどうしても感染源になっていることがありますので、野生イノシシ対策の、経口型のベイトワクチンの使用という形で、これも一定の効果が見られているという報告を聞いております。

いずれにしても、長丁場になる対応かと思っておりますけれども、国、都道府県、民間と力を合わせて、取り組んでいきたいと考えている次第でございます。

それからもう一つ、アフリカ豚コレラ、これも相変わらず近隣諸国での発生が続いておりまして、猛威を振るっているという状況でございます。我が国におきましても、動物検疫、空港での水際検疫の中で、旅行客の方の手荷物の中にお肉ですとか畜産物がありまして、そういった中からアフリカ豚コレラウイルスの遺伝子が検出されているという状況でございます。

本当にもう、いつ我が国に入ってきてもおかしくないというような危機的な状況にあるわけですが、これまでは、アフリカ豚コレラの診断というのは、動物衛生研究部門の小平にあります海外病研究施設でしか診断ができなかったのですが、PCRのやり方を動衛研のほうで開発していただきまして、各家保、都道府県の家保でも、最終的な診断まではなかなか難しいのですが、簡易検査ができるような体制を整備いたしまして、先般、アフリカ豚コレラの防疫指針の改正をいたしまして、近々そのツールを各都道府県に配布をして、万が一発生があった場合に、各都道府県で簡易検査ができるという体制整備も進めているところでございます。こちらの病気も、万が一発生した場合には、すぐに迅速な対応ができるように手はずを整えるという次第でございます。

それからもう一点、ワクチンの検定でございますけれども、以前に説明があったかと思いますが、今月中に、今までワクチンの検定は現物を一部引き抜いて検査をしていたのですが、それを製造・試験記録等要約書という、サマリーロットプロトコール、要するに書面での検定審査を導入する手続を進めていまして、今月中にそれを施行したいと考えているところであります。

実際にはまだ、それが施行をされて、制度が整って、その後、業者の方から、製品について、サマリーロットプロトコールでお願いしますという手続きがあってから始まるので、実際動き出すのはもう少し先になるのですが、制度ができて、ワクチンの検定というものはその方向にシフトしていくという、流れになってございます。制度がきちんと決まりまして、具体的な絵ができ、また機会がありましたら、先生方にご紹介したいと思っております。

すみません、長々となりましたけれども、本日は審議品目といたしまして、製造販売承認の可否が6品目、それから動物用生物学的製剤基準の改正等がございます。ご審議のほどよろしくお願いいたします。

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。

続きまして、配布資料の確認を、事務局のほうからお願いいたします。

○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。

まず、議事次第、出欠表、座席表、No. 20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、21-1として事前のご意見-1、ベラフロックスの4製剤、21-2としまして、事前のご意見-2、ベラフロックスの4製剤、No. 22として動物用医療機器及び使用成績評価について、No. 23として事前のご意見（無線式ルーメン pH センサ）、No. 24として事前のご意見（プロジンク）、No. 25としまして事前のご意見（ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mg）。参考資料1-1としま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、第1便及び第2便で送付いたしました事前送付資料としまして、No. 1～11及び13～16、及び当日配信資料としまして、資料No. 17がございます。

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ございましたら、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」を該当する委員の皆様にお配りしております。旅程100km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、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。

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、事務局よりお願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

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、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おり、参考資料１－２、審議参加に関する確認事項には、寄附金・契約金等に含まれるそのほかのものや、生計を一にする者とみなす場合の詳細な説明に加え、事務局が受取額に関する情報を企業とやりとりすることについて、あらかじめ同意いただけるよう、申告の際にご連絡していること等の説明が記載されています。

以上に基づき、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. 20をお手元にご用意ください。

それでは、説明させていただきます。

まず、資料のNo. 20の１ページをお開きください。

申請品目、マルボシル。申請者は、Meiji Seika ファルマ株式会社でございます。

こちら、競合品目はご覧のとおり、バイトリル10%注射液が挙げられておりますが、競合品目を選定した理由としましては、申請品目と同系統の有効成分を含有する二次選択薬であること、申請品目と同様に甚急性及び急性乳房炎に効能・効果を有することということで挙げられております。

２ページをご覧ください。

ベラフロックスの４つの製剤。こちら、申請者はバイエル薬品株式会社でございます。

競合品目はご覧のとおりでございます。

競合品目を選定した理由としましては、動物用抗菌性物質製剤のうち、第二次選択薬として承認され、犬及び猫の細菌性皮膚感染症の効能・効果を有する、売り上げの高い製品を選択したものでございます。

なお、動物用抗菌性物質製剤のうち、第二次選択薬として承認され、猫の細菌性呼吸器

感染症の効能・効果を有する製品はないということでございます。

3 ページをご覧ください。

申請品目、無線式ルーメン pH センサ。申請者は、日本全薬工業株式会社でございます。

こちら、競合品目はございません。

その理由としましては、牛の第 1 胃又は第 2 胃内の pH 値を連続的に測定できる動物用医療機器はほかにはないということでございます。

次、4 ページをお開きください。

申請品目、プロジック。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ございます。

こちら競合品目はございませんが、その理由としましては、国内では犬用として承認されたインスリン製剤はないことから、競合するものがないということでございます。

5 ページをお開きください。

ペクシオン錠、申請者名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ございます。

こちら競合品目はございません。

その理由としましては、本剤の効能・効果である、音恐怖症による不安及び恐怖に関連する問題行動の低減は、国内において類似する効能・効果で犬用に承認されている動物用医薬品がないことということから、競合することが想定される製剤がないということでございます。

次、6 ページをお開きください。

申請品目、ガルエヌテクト S95-NBL。申請者は、日生研株式会社でございます。

競合品目は、こちらのご覧のとおりでございます。

競合品目を選定した理由としましては、本製剤は鶏のニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎の混合生ワクチンであり、効能又は効果はニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎の予防でございます。本剤と同様のNDとIBの混合生ワクチンで、同一の効能・効果を持つ市販ND・IB混合生ワクチン3製剤を選択したというものでございます。こちら、売上高の上位の順で選定したということでございます。

次、7 ページをお開きください。

こちら、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でございます。

こちら、左の欄に改正あるいは各条を追加する基準名が書いてございます。それぞれ、影響を受ける企業は、改正するものにつきましてはゾエティス・ジャパン株式会社で、各条を追加するものにつきましては、ワクチノーバ株式会社が影響を受ける企業として挙げられております。

以上でございます。

○山田部会長 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、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、審議事項①番のマルボシル10%に関して、審議及び議決にご参加いただけません。

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す。

それでは、関崎委員におかれましては、遅れて到着されるということですが、マルボシル10%に関しての審議及び議決にはご参加いただけないということで進めてまいりたいというふうに思います。

それでは、ただいまより議事に入りたいというふうに思います。議事次第の順に進行していきたいと思っております。

まず、最初の審議事項、動物用医薬品の製造販売承認等の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の①マルボシル10%の製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、動物用抗菌性物質製剤調査会座長の磯貝委員のほうからご説明いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○磯貝委員 マルボシル10%は、Meiji Seika ファルマ株式会社から申請された、マルボフロキサシンを有効成分とする製品で、効能又は効果においては、既に承認されている牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎に、今回の牛の甚急性及び急性乳房炎を追加しようとするものです。

本申請製剤は、7月30日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで2年といたしました。詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、タブレット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、Meiji Seika ファルマ株式会社から申請されました、マルボシル10%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、マルボフロキサシンでございます。

用法及び用量は、1日1回、体重1kg当たり、マルボフロキサシンとして、牛の細菌性肺炎に対しては、静脈内投与及び筋肉内投与として2mgを3～5日。牛の甚急性及び急性乳房炎に対しては、静脈内投与として2mgを2～3日。豚の胸膜肺炎に対しては、筋肉内投与として2mgを3～5日投与するものでございます。

効能又は効果は、既に承認されている牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎に、牛の甚急性及び急性乳房炎に対する効能・効果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。

マルボシル10%は、フルオロキノロン系合成抗菌性物質であるマルボフロキサシンを1mL中に100mg含有する製剤です。本剤は、ヨーロッパを初めとする、世界47カ国で動物用医薬品として承認・販売されており、細菌性呼吸器感染症や大腸菌による牛の急性乳房炎に対する治療薬として使用されています。また、日本においては、2010年に牛と豚における肺炎治療用の注射剤として承認・販売されていますが、牛乳房炎の承認は取得しておりません。

海外におけるマルボフロキサシンの牛乳房炎に対する有効性を鑑み、日本においても牛細菌性乳房炎の治療薬として開発を開始し、乳房炎起因菌に有効であり、国内臨床試験に

において有効性を確認したことから、乳房炎の効能追加申請を行いました。

1. 1. 3に、当該製剤の特徴を4項目示しております。

1つ目の特徴は、本剤は牛に対して静脈内投与可能な製剤であることです。肺炎や乳房炎など、全身症状を伴い末梢血流が停滞し、筋肉内投与では主剤の全身移行に時間がかかるような重篤な症例に対して、緊急的な処置が可能であるとされています。

2つ目の特徴は、既存フルオロキノロン系注射用製剤より休薬期間が短いことです。本剤の休薬期間は、牛4日間、乳48時間と、既存フルオロキノロン系注射剤に比べ短いため、治療後の乳汁廃棄をより少なくでき、生産者にとって経済性及び生産性の問題を改善できるとしております。

3つ目の特徴として、既存フルオロキノロン剤に比べて投与量が少ないので、動物にとって、投与に係るストレスを軽減できるとしております。

4つ目の特徴としては、大腸菌に対してすぐれたPK/PDパラメーターを有することです。耐性菌を増加させることなく、高い臨床効果が得られるとしております。

続いて、薬効薬理試験についてご説明いたします。

薬効薬理試験では、まず日本の9地域から収集した乳房炎罹患牛の乳汁由来分離菌株について、マルボフロキサシンのMICを測定しました。マルボフロキサシンが乳房炎起因菌に対して高い抗菌力を示すことがわかりましたので、次にマルボフロキサシンの薬物動態、有効性及び安全性の評価を行うため、乳房炎自然発症牛を用い、本剤の静脈内投与による乳汁中へのマルボフロキサシンの移行性を評価し、乳房炎治療における細菌学的評価と臨床評価を行いました。静脈内投与後、乳汁中のマルボフロキサシン濃度は急速に上昇し、投与1～4時間後に最大に達しました。

細菌学的評価では5頭中2頭で菌が分離されなくなり、臨床評価では5頭中4頭で症状が改善しました。また、乳房炎を発症した牛に筋肉内投与して、野外試験を実施しました。これらの結果から、日本の臨床試験では、マルボフロキサシンとして2mg/kgを1日1回、2日～3日間静脈内投与により実施することが望ましいと判断しました。

臨床試験について、ご説明をいたします。

本剤の臨床試験は、第一次選択薬であるセファゾリン注射用製剤を対照薬とする、第一次選択薬による治療歴のない症例と、第二次選択薬であるエンロフロキサシン注射用製剤を対照薬とする、第一次選択薬による治療歴のある症例の2群で実施しております。

第一次選択薬による治療歴のない症例における臨床的有效率の結果を、表の14-29に示

しました。ME4129群がマルボシル群、FJ01群がセファゾリン群となっております。

大腸菌群の有効率は、マルボシル群で40.9%、セファゾリン群で14.3%であり、対照薬に対する非劣性が確認されました。また、表の14-34に示しているとおおり、細菌学的有効性において、大腸菌群が原因菌であった症例の陰性化率は、マルボシル群で90.9%、セファゾリン群で53.8%であり、群間で有意差が認められております。

次に、第一次選択薬による治療歴のある症例における臨床的有效率の結果を、表の14-59で示しました。BY01群が、エンロフロキサシン群となっております。大腸菌群が原因菌であった症例の有効率は、マルボシル群で50.0%、エンロフロキサシン群で12.5%であり、対照薬に対する非劣性が確認されました。また、表の14-63に示しているとおおり、細菌学的有効性において、大腸菌群が原因菌であった症例の陰性化率は、マルボシル群で85.7%、エンロフロキサシン群で50%であり、対照薬に対する非劣性が確認されました。

以上より、本剤は大腸菌群による甚急性及び急性乳房炎に対して、有効な製剤であると結論しました。

また、安全性についても、投与との因果関係が認められず、問題がないとされました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年7月30日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会におきまして、ご審議いただきました。

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。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局からのご説明に対して、ご意見、ご質問等ございましたら、よろしくお願いいたします。

それでは、私のほうからいくつか質問させていただいてよろしいでしょうか。

この製剤、当初は乳房炎が適用になっていなかったということですが、海外では乳房炎に対しての治療薬として使われていたと。当初承認申請したときに、乳房炎を適用としなかった理由みたいなものがあつたら、おわかりでしたら教えていただきたいのですが。

○事務局 当時は、バイトリル10%の注射液も乳房炎の効能を有しておりませんでした。

バイトリル10%の注射液が乳房炎の効能をとったのが、平成25年10月の事項変更ということになっております。平成22年の段階で、注射剤としての臨床試験のプロトコールの立て方を考えるのに時間がかかったため、先に他の効能で申請したというのが申請者の説明です。

○山田部会長 要するに、効能又は効果として、乳房炎への効果があることはわかっていたけれども、準備が間に合わないから、そうではないほうで申請したという話ですか。

○事務局 そういうことになります。

○山田部会長 はい、わかりました。

もう一点、フランスやイギリスでは休薬期間が6日間とされていると思うのですが、日本ではと殺後4日というふうに短くなっているのですが、その理由みたいなものはわかりでしょうか。

○事務局 日本での使用基準は、国内での残留試験に基づいて決めているからということになります。日本の残留試験の結果では、4日とするのがいいというような結果で承認しております。

○山田部会長 海外とは基準が全然違うと。消費者の立場として、こういう細かい基準がよくわからないので、例えば、フランスやイギリスで6日間の休薬期間を置いているのに、日本の基準では4日ですと、こう言われたときに、一般の消費者がどういう気持ちになるかというのが、私はちょっと心配ですけれども。

○事務局 食用動物用の医薬品に関しては、食品安全委員会でリスク評価、安全性の評価が行われて、ADIを決めます。そのADIに基づいて、厚労省がMRLをつくって、それが守られるように使用基準をつくる、休薬期間を、我々が設定するということになります。

海外とMRLそのものが違う場合もございます。それは、例えば、平均的な摂取量の関係など、そういったものが考慮されますので、そういった場合もありますし、全体的な暴露評価というのがございますので、例えば、その成分の使用範囲、使用目的が広く認められている国では、やはり残留基準が異なってくるというような場合もございますので、必ずしも休薬期間が諸外国と一緒にはないということはあるのですが、そこは、消費者に対する食品の安全というのはきちんと担保されているというものになります。

○山田部会長 例えば、今回の場合、摂取ルートあるいは摂取量が違うというようなことで説明ができるのでしょうか。それとも、基準が違うからでしょうか。

○事務局 そうですね。今回のものは、どのような理由で違うのかはちょっと確認していないのですけれども、いずれにしても、ADI がきちんと、十分な安全域を見て、守られるということは確認されているということになります。

○山田部会長 ありがとうございます。あと、ほかの先生方、ないですか。

文章中にAMRとの関連だと思うのですが、使用する前に薬剤感受性を試験しなさいという使用上の注意が書いてあって、事務局からの質問で、感受性ディスクが入手できるかという質問があって、それに対して、その準備をしているという返答があったと思うのですが、現時点での感受性ディスクの市販体制の進捗状況というのがおわかりでしたら、教えていただきたいのですが。

○事務局 指摘事項の回答であったのですが、感受性ディスクの供給に向けて、栄研化学株式会社という感受性ディスクを製造販売する会社がございまして、そこでの調整を進めているという回答が来ております。

ご指摘のとおり、感受性ディスクの普及というのが一番重要なものの1つになってきておりますので、行政としまして、この製剤に限らず、感受性ディスクがなかなかないものも現状としてあるので、行政と、抗菌剤を持っている製造販売業者、ディスクをつくる製造販売業者、そういったところと検討会を立ち上げてまして、何とか普及、開発をしようということにしています。

このマルボシル10%に関しましては、Meiji Seika ファルマ株式会社のほうできちんと準備を進めているという状況と聞いております。

○山田部会長 前後しないようにしないと、せっかくの注意書きが空文になってしまうので、ぜひ進めていただければというふうに思います。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 それからあと、この製剤は第二次選択薬として承認申請されているわけですが、甚急性・急性乳房炎の第一次選択薬の有効性について、事務局からの指摘に対する回答で、指摘の44と43-1でしょうか、25ページ、申請者側が第一次選択薬の有効率が約20～50%だという回答をしているのですが、そのぐらいの第一次選択薬の有効性だとすると、この薬を第二次選択薬として使うよりは、どうせ効かないだろうから、こちらを使おうというようなことが間々起こるのではないかと、これを少し心配するんですね。申請者側としては、注意書きに書いたからいいんだよというようなことではなくて、やはり積極的に第二次選択薬として利用するという、コンプライアンスを誘導するような措置

が必要なのではないかなと危惧しますので、事務局中心にその辺のところをぜひ進めていただければと。これは意見ですが、次の製剤にも絡む話ですけれども、よろしくお願いします。

○事務局 ありがとうございます。第二次選択薬としての使用という面では、やはり牛ですと共済薬価がございまして、第二次選択薬として承認されているものは第二次選択薬として使わないと、共済金がおらないというようなことになるのですけれども、犬・猫など、その他のものはそういったシステムにはなっていないものもございします。

そういった中で、ご承知のとおり、AMRに関しては、平成28年4月にできたアクションプランに基づいて、特に柱として普及啓発、あるいは適正使用の確保というのを取り組んできているところでございます。第二次選択薬として使うということに関しましても、色々なパンフレット、ポスターあるいは動画のようなものを通じて普及を図るといったことを進めております。また、犬・猫のほうも産業動物より少し遅れている部分はありますけれども、慎重使用のガイドライン的なものを犬・猫分野でも検討を始めたところでございますので、そういった取組を通じて、第二次選択薬としての使用の徹底を図っていきたいと思います。

○山田部会長 ありがとうございます。私一人でしゃべり続けて申しわけありません。ほかの委員の先生方、ご意見等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、議決に入りたいと思います。特にご意見等ございませんので、ご承認をいただいたものと認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会にご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年とさせていただきます。

○山田部会長 それでは、次の審議に入る前に、関崎先生お見えでしたら、ご入室いただいてください。

関崎先生にも加わっていただきましたので、続きまして、動物用抗菌性物質製剤調査会関係の2つ目、ベラフロックス15mg錠、同60mg錠、同120mg錠及び同2.5%経口懸濁液の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用抗菌性物質製剤調査会座長の磯貝委員から、ご説明願います。

○磯貝委員 ベラフロックス15mg錠、同60mg錠、同120mg錠及び同2.5%経口懸濁液は、バイエル薬品株式会社から申請された、プラドフロキサシンを有効成分とする製品で、効能

又は効果は製剤により異なり、ベラフロックス15mg錠は犬の細菌性皮膚感染症及び猫の細菌性呼吸器感染症、ベラフロックス60mg錠及び同120mg錠は犬の細菌性皮膚感染症、ベラフロックス2.5%経口懸濁液は猫の細菌性皮膚感染症を効能又は効果とする経口投与剤です。

本申請製剤は、7月30日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年。原薬であるプラドフロキサシン及び製剤は、毒劇薬に指定しないことが妥当と判断いたしました。詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 本製剤は、バイエル薬品株式会社から申請されました、ベラフロックス15mg錠、同60mg錠、同120mg錠及び同2.5%経口懸濁液でございます。

有効成分はプラドフロキサシンであり、錠剤については、錠剤の種類により1錠中のプラドフロキサシンの量が15mg、60mg、120mgとなります。体重ごとの投与量の表がございます。また、経口懸濁液につきましては、プラドフロキサシン2.5%を含有します。

効能又は効果は、製剤により異なります。ベラフロックス15mg錠については、犬の細菌性皮膚感染症、猫の細菌性呼吸器感染症となります。ベラフロックス60mg錠と120mg錠については、犬の細菌性皮膚感染症となります。ベラフロックス2.5%経口懸濁液は、猫の細菌性皮膚感染症となります。

用法及び用量については、効能・効果の下のところからそれぞれ記載がございます。

動物用のものとしては、初めてとなりますので、新有効成分含有動物用医薬品となります。

次に、概要を説明させていただきます。プラドフロキサシンは、ドイツ・バイエル社が合成したフルオロキノロン剤であり、最近のDNAジャイレース及びトポイソメラーズIVに対して阻害活性を示し、殺菌的に作用します。

プラドフロキサシンは、他の動物用フルオロキノロン剤と比較して、対象疾患の犬及び猫の細菌性皮膚感染症と猫の細菌性呼吸器感染症の起因菌のブドウ球菌属及びパステラ毒に対して高い抗菌活性を示し、また、耐性菌選択の可能性が低く、耐性発現を抑制できる可能性が示唆され、さらに猫に対する安全性プロファイルも良好なことから、開発を進めてきました。

また、15mg錠の予定される効能・効果である、猫の細菌性呼吸器感染症については、同

じ効能・効果を有する抗菌性物質製剤は日本にはありません。類似の効能・効果を持つ製剤はありますが、いずれも注射剤となります。

海外では、2011年より欧州を中心とした48カ国で承認されており、欧州では再評価による承認の更新が行われております。

ベラフロックスの錠剤は、主剤のほか、嗜好性を高めるビーフ風味フレーバーを含有し、どの含量の製剤も同一含量の顆粒から圧縮成形したもので、錠剤の重さと大きさだけが異なっております。

経口懸濁液剤には、嗜好性を高めるバニラ風味フレーバー○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○を加えて製造します。

製剤の安定性については、長期保存試験、加速試験及び容器開封後の安定性を実施しております。また、経口懸濁液については、光に対する安定性も見ております。

急性毒性試験結果一覧表を示します。

プラドフロキサシンの急性毒性については、経皮投与ではラットでLD₅₀が2,000mg/kg以上、経口投与では、ラット、マウスともにLD₅₀は500mg/kg以上となっております。

特殊毒性試験結果を示しました。生殖発生毒性試験では、ラットの250mg/kg群で眼奇形が認められました。次のページにかけて示しました変異原性では、*in vitro*試験といくつかの*in vivo*試験は陽性でしたが、がん原性試験は陰性でした。その他の特殊毒性試験では、光毒性と光感作性が陽性、関節毒性の無毒性量は犬で3mg/kg、猫で30mg/kg、猫の眼毒性は陰性でした。

次のページにかけて、表の9-1に、錠剤の犬における安全性試験結果を示しました。参考資料を含め、投与量、投与期間がさまざまですが、数種類の試験結果を示しております。その結果ですが、最高常用量6mg/kgの1.5倍量以上の投与で見られた流涎を除き、最高常用量の3倍量まで、投与に起因する異常は認められませんでした。

錠剤の、猫における安全性試験結果を示しました。2試験示しております。

最高常用量6mg/kgの2倍量の投与で認められた嘔吐を除き、最高常用量の2.5倍量まで、投与に起因する異常は認められませんでした。

経口懸濁液剤の、猫における安全性試験結果を示しました。多くの症例で投与時に流涎が見られ、嘔吐が認められた症例もありましたが、いずれも軽度で一過性でした。

薬効薬理試験の概要を示しました。*in vitro*効果結果を示しました。プラドフロキサシンは、良好な抗菌活性と幅広い抗菌スペクトルが認められました。*in vivo*効果試験結果

を示しました。示したページは、犬の細菌性皮膚感染症に対する試験結果となります。

至適用量を決定するために、*Staphylococcus aureus*を皮膚へ接種した実験的感染犬に、プラドフロキサシンを皮下投与又は複数の用量で経口投与し、投与後の皮膚病変スコア及び皮膚細菌数により薬効を評価して、至適用量を検討しました。

その結果、プラドフロキサシン3～5 mg/kgが錠剤の至適用量と考えられました。また、自然感染犬に基準量3 mg/kgとして投与した用量確認試験におきまして、有効性を確認しました。

表の上のほうに、猫の細菌性呼吸器感染症に対する試験結果を示しました。用量決定試験は、ベラフロックス15mg錠ではなく、経口懸濁液を用いて実施しています。

実験的感染猫を用いた用量決定試験におきまして、プラドフロキサシン5 mg/kgの5日間投与が経口懸濁液剤の至適用量と考えられました。

また、錠剤を3 mg/kgの用量で投与した場合と同等な薬物動態を得るためには、経口懸濁液の5 mg/kg用量が必要であることが示されているため、自然感染猫に錠剤で同等な薬効動態を示す3 mg/kgを5日間投与した用量確認試験を実施し、有効性が確認されました。

同ページの下のほうに、猫の細菌性皮膚感染症に対する試験結果を示しました。

自然感染猫に、経口懸濁液の至適用量のプラドフロキサシン5 mg/kgを7日間投与した、用量確認試験におきまして、有効性が確認されました。

吸収・分布・代謝・排せつ試験のまとめを示しました。吸収試験結果では、血漿又は血清中濃度は用量に伴って線形に増加し、反復経口投与による蓄積は起こらないことが示唆されました。また、摂餌の影響の検討では、犬では T_{max} が、猫ではAUCと C_{max} が、絶食下よりも摂餌下で有意に低いことが確認されました。

臨床試験一覧表を示しました。表14-1に犬の細菌性皮膚感染症に対する試験結果を示しました。対照薬には、第一次選択薬の治療歴なしの場合はセファレキシン、第一次選択薬の治療歴ありの場合はマルボフロキサシンを用いました。

ベラフロックスの投与は、基準量3 mg/kgとして、1日1回7日間、経口投与。7日間投与後に、治療の継続が必要な場合は、最大7日間追加投与としました。

被験薬投与群及び対照薬投与群の試験14日の有効率は、治療歴がない症例に対しては、それぞれ83.3%及び72.7%、治療歴がある症例に対しては、それぞれ72.0%及び87.5%で、いずれも群間に有意差は見られませんでした。

錠剤投与と関連のある有害事象は、軽度の下痢などの胃腸障害などでした。

猫の細菌性呼吸器感染症に対する試験結果を示しました。猫についての投与は、基準量 3 mg/kgとして、1 日 1 回 5 日間、経口投与です。対照薬は、猫に対する同一の投与経路における既承認の動物用医薬品がないことから、設定しておりません。

錠剤投与による投与開始後 5 日の有効率は、治療歴がない症例に対して 75.8%、治療歴がある症例に対して 78.1%で、投与と関連のある有害事象は軟便のみでした。

猫の細菌性皮膚感染症に対する試験結果を示しました。対照薬には、第一次選択薬の治療歴なしの場合はアモキシシリン、第一次選択薬の治療歴ありの場合はマルボフロキサシンを用いました。ベラフロックスの投与は、プラドフロキサシンとして 5～7 mg/kgを 1 日 1 回 7 日間、経口投与としました。

経口懸濁液剤投与群及び対照薬投与群の投与開始後 7 日の有効率は、治療歴がない症例に対しては、それぞれ 94.1%及び 75.0%で、群間に有意差が認められました。治療歴がある症例に対しては、追加解析の結果、それぞれ 89.7%及び 100%で、群間に有意差は見られませんでした。経口懸濁液剤投与と関連のある有害事象は、軽度の下痢などの消化器障害のみでした。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年 7 月 30 日に開催されました動物用抗菌性物質製剤調査会におきまして、ご審議いただきました。

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。急性毒性試験の結果一覧表をご覧ください。本製剤の有効成分であるプラドフロキサシンの急性毒性試験は、経口、腹腔内、経皮投与と実施されております。

その結果でございますが、経口投与については 4 試験実施され、いずれの試験も LD_{50} は 500mg/kgを超える結果となっております。経皮投与については、 LD_{50} は 2,000mg/kgを超える結果となっております。腹腔内投与については 2 試験実施されており、1 試験は LD_{50} が 200mg/kgを超え 500mg/kg未満であり、もう一試験は 200mg/kgにおいて雄は死亡率ゼロ、雌については 80%の死亡率となっておりますが、雌においても 100mg/kgにおいては死亡率 0 %ですので、腹腔内投与の場合の劇薬の基準である LD_{50} 100mg/kg以下には該当しないものと考えます。したがって、原薬について毒劇薬の指定は必要ないものと考えます。

また、製剤について、2.5%経口懸濁液の試験を実施しており、LD₅₀は経口、経皮ともに2,000mg/kgを大きく超える結果となっております。

以上の結果から、原薬と同様、製剤についても毒劇薬の指定は必要ないとのこと判断をいただきました。

本申請については、事前に小川委員と弓削田委員からご質問をいただきました。

当日配布資料の21-1及び21-2をご覧ください。

まず、21-1をご覧ください。小川委員からのご質問です。

事務局との指摘事項のやりとりの中で、腎毒性試験において、ミネラルの変動が血液中において見られるメカニズムを説明するよう求めた指摘事項に対して、申請者は病理組織変化が見られていないため、懸念がない旨の回答をしていますが、腎毒性において、病理所見は必ずしも鋭敏でなく、血液生化学や尿検査のほうに変化が見られることがあると考えます。病理組織学的変化以外のパラメーターを確認する必要はないのかというご質問です。

申請者は、病理組織学的変化に加えて、腎機能に係る血液生化学的検査や尿検査を実施し、本剤の腎毒性に関する評価を行っている と回答しております。

その内容につきましては、犬単回経口投与試験では、血液生化学的検査で認められた変化は生理学的変動範囲であり、毒性学的に意義がないこと。尿検査では変化が認められた項目はありますが、毒性学的に意義がないものと考えた旨、回答しております。

また、猫単回経口投与試験では、血液生化学的検査で認められた変化は毒性学的に意義がないものと考えた旨、記載しております。

また、安全性試験についても、血液生化学的検査や尿検査で認められた変化は生物学的に意義がないものと考えた旨、記載しております。

以上のことから、腎毒性の懸念はないと回答しております。

次に、当日配布資料の21-2のほうをご覧ください。弓削田委員からのご質問です。

1番目は、使用上の注意のところで、腎機能障害がある場合は獣医師に知らせることとの注意が犬の製剤のみにありますが、臨床の場においては、猫のほうで腎臓病の罹患率が高いことが知られています。猫についても、腎機能についての記載が必要ではないかというご質問です。

申請者は、欧州における添付文書にも猫については記載がなく、ベラフロックス15mg錠の欧州での製品概要書も犬に限定した記載であると回答しております。

また、経口投与したときの尿中排せつが犬と猫では差があり、腎機能障害がある犬に投与する場合は慎重に投与の可否を判断する必要があるが、猫ではその必要性は低いと考えています。しかし、国内や海外の副作用症例の検討結果を踏まえ、今後、必要に応じて適切な措置を講ずることとする旨、回答しております。

2 番目は、起源又は開発の経緯の 1－2、疾病等の概要の（２）「猫の細菌性皮膚感染症」の部分について、「猫で多発する膿皮症である皮下膿瘍」と記載しておりますが、猫の膿皮症は極めて少なく、猫で多発するのは創傷感染及び膿瘍であって、膿皮症ではありません。一方、犬については膿皮症が非常に多いことから、犬・猫ともに「細菌性皮膚感染症」とするのではなく、猫については海外での効能と同様に「創傷感染及び膿瘍」と記載するほうがよいのではないかとというご質問です。

申請者は、臨床試験は、細菌性皮膚感染症については、原発性皮膚感染症、外傷性皮膚感染症に分けて実施しており、いずれに対しても有効であることが確認されたことから、細菌性皮膚感染症の効能とすることで問題はないと回答しております。

また、同種同効品のオルビフロキサシン製剤やマルボフロキサシン製剤も細菌性皮膚感染症の効能で承認され、15年以上にわたって使われておりますので、臨床現場で混乱を生ずることはないと考えているとも述べております。

3 番目は誤記についてでございます。こちらにつきましては、修正するとの回答を得ております。

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、最初、事前のご質問をしていただいた小川委員と弓削田委員、今の回答でよろしいでしょうか。

○小川委員 腎毒性について、病理組織的な所見がないから大丈夫という返答にはちょっと同意しかねるところがありましたけれども、他の所見もきちんと見て、問題ないということが言われておりますので、よろしいかと思えます。ありがとうございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

弓削田委員はいかがですか。

○弓削田委員 猫の細菌性皮膚感染症云々のところなのですが、ちょっとお話の流れでタブレットが通過していったのですけれども、原発性皮膚感染症の海外のところに皮下膿瘍は除外と書いてあるのでしたでしょうか。

あと、この日本の原発性の猫の皮膚感染症の内訳も、たしか皮下膿瘍の症例のほうが倍ぐらい多くて、原発性細菌性皮膚感染症の症例のほうが半分ぐらいの数だったと思うのですね。厳密に、皮膚感染症というのは皮膚であって、皮下ではないということと、先ほど腎毒性に関してのコメントで欧州のことに準ずるのであれば、効能も欧州の効能に準ずればいいのではないのかと思います。

○山田部会長　ということは、申請者からの回答に反論があるという。

○弓削田委員　そうですね。厳密に言いますと、そうですね、はい。

○山田部会長　事務局、その辺はいかがですか。

当事者の申請者がいないので、ここで今結論を出すことは少し難しいと思います。弓削田委員の質問に対する回答に対して、弓削田委員からまたこういう質問があるということで、少し事務局のほうで整理していただけないでしょうか、その点に関して。

○事務局　そうさせていただきます。

○山田部会長　では、よろしくお願いします。

弓削田先生のほうも、事務局とよくお話しいただいて、文言的に誤解のないものにしていただくようお願いいたします。

では、小川委員と弓削田委員からの事前の質問に関してはそういうことで、了承したいと思いますけれども、それ以外、先ほどの事務局からのご説明に対して、ご意見ありますか。どうぞ。

○関崎委員　先程の事務局のご説明を伺って、初めて気がついたのですけれども、薬剤の効能に関するところで、殺菌作用を示すというふうに書いてあったのがあると思うのですけれども、私の記憶と理解が正しければ、キノロン系の薬剤というのは、濃度依存的に静菌から殺菌に作用を示すというふうに思っていたのですけれども、この薬剤に関してはそういうのではなくて、濃度に関係なく殺菌作用を示すというものなのではないでしょうか。

○事務局　ここでの殺菌作用を示すということは一般的に、例えば、フルオロキノロン系は殺菌性というふうに言われているというような程度の意味だと思われます。抗生物質を静菌性と殺菌性という、大きく分類したときに、このフルオロキノロンは殺菌性の抗菌剤であるという意味で書いてあると思います。

○関崎委員　その説明が、もしあればいいのですけれども、単に殺菌と言われると、すごい薬ができたのかなというふうな印象を受けて、濃度依存的に静菌から殺菌というのは非常に大事なことで、低い濃度で続けるよりも、決められた一番高い濃度でどんと投与するの

がいいというのが、キノロン系の使い方の鉄則ですよね。そういったことを忘れてしまう可能性があるかなという気がするのですけれども。

○事務局 そうしましたら、適切な表現に変更するよう指示したいと思います。

○山田部会長 よろしいですか。

それでは、ほかにはございませんでしょうか。

○小川委員 すみません。私もちょっとよく気がついていなかったのですけれども、専門じゃないので教えていただきたいところもあるのですけれども、遺伝毒性がいくつか陽性になっていて、発がん性はないのであるというご説明だったと思うのですけれども、その遺伝毒性の、遺伝毒性にマージンがあるという考えが、また難しいところがあるのかもしれないのですけれども、発がん性の試験の用量との関係など、その陽性についてはどういうふうに考えてというようなところは、もし何か情報がありましたら、教えていただければと思うのですが。

○事務局 キノロン系の抗菌剤でございますので、DNAのジャイレースなりに作用していくということになります。そこで、生物のほうの対応として、そこを修復するという機構が働いて、変異原性なり何なりが出てくるというふうに一般に言われております。

これ自体は発がん性試験もやっておりますけれども、そこで陰性ということでございますので、これ自体、ほかのフルオロキノロンもそうでございますけれども、発がん性はないというふうに今のところ評価されているというところでございます。

○小川委員 発がん性の試験について、多分犬及び猫に投与する量との間に十分マージンがあるというか、十分な量で見たときに発がん性がなかったということで、薬効としてそういう機序はあるけれども問題はないという整理でよろしいという理解でよろしいですか。

○事務局 発がん性試験は犬・猫でやっているわけじゃないのですけれども、一応、毒性試験として発がん試験をやっておりますして、発がん性が認められていないということから、大丈夫であろうと考えられています。

○小川委員 ありがとうございます。

○山田部会長 そのほか、ございますでしょうか。

○石井委員 すみません。私も前回気づかなかったのですけれども、PK/PDのところではグラフがありましたよね、青いような、こういうシミュレーションしたグラフですね。

1回投与して、 C_{max} に依存するというようなことでよく使われる、血中濃度の推移のグラフですけれども、あそこでMPC、Mutant Prevention Concentrationのところですが、

そこにMPC₉₀という数字が入っています。私どもはMPC₉₀という、その表記にはあまりなじみがないのですが、それは、どういう実験でそういう数値が出てくるのかというところが、私には理解できなかったのです。通常はMutant Prevention Concentrationといったらあんなに、同濃度以上のところにいって、変異が起こらないというふうなことを示す値というふうに理解していたのですが、その他に、もしお分かりでしたら、教えていただけないでしょうか。

○事務局 すみません。何ページかわかりますでしょうか。

○石井委員 さっき、さっと過ぎていったのでわからないのですが、ずっと前のほうだったと思います。最初のほうでご説明いただいたのですけれども。あ、ここですね、43ページですね。

この下のここにMPC₉₀というのが、*S. pseudintermedius*と*E. coli*で書いてあるのですけれども、MPCというのはこれ以上ではミューテーションが起こりませんよという、そういう濃度を示すものなので、この90%ミューテーションをプリベントするという、その意味がわからないのです。100%プリベントする、10%プリベントするという、その意味がちょっとわからないので教えてほしいというところです。

○事務局 すみません。これについては少し分かりかねますので、申請者のほうに確認して、後ほどご返事するというところでよろしいでしょうか。

おそらく大腸菌なりのMICを標準偏差と平均値であらわして、その90%のところをMPC₉₀と表現しているのではないかなというふうに思われますけれども、確信がございませんので、確認させていただきたいと思います。

○石井委員 ご確認いただければよろしいかと思うのですが、その場合、MIC₉₀という表記が正しいのかなと思います。

○事務局 MIC₉₀か、それとも申請者がMPCとして選んでいるのか、文章上からいくと、MPCのことを言いたかった文章だとは思われるんですけれども、その辺確認させていただきます。

○山田部会長 では、事務局のほう、よろしくお願いいたします。ほかに、ご質問、ご意見等ございますでしょうか。

私も1つ、先ほどと同じような話で恐縮なのですが、事務局からの指摘事項の中で、治験で第一次選択薬として使ったものが、実際には、セフォベシン及びマルボフロキサシン、それらが第一次選択薬として使われていた等ですね。それは今指摘事項の30だと

思うのですけれども、それから指摘事項の111では、犬の細菌性皮膚感染症の70～90%近くが第一次選択薬での治療が無効のように読める。

そうすると、そういう状況下で考えると、獣医師の第二次選択薬、要するに、第一次選択薬が無効だから第二次選択薬を使うというところの理解が不十分なのか、コンプライアンスが低いのかわからないのですけれども、こういういい薬が市販されると、第一次選択薬を使わずに、第二次選択薬を最初から使うというような傾向が出てくるのではないかと心配するのですね。申請者側は、第二次選択薬としての適正使用の周知徹底に努めるというふうに言っているのですけれども、一体これを具体的にどういうふうに進めていくのかというのが、非常にそういうことに対して懐疑的にならざるを得ないという印象があります。その辺について、事務局がどういうふうにお考えになるか、お聞かせいただければと思います。

○事務局 ご指摘の点は、非常に課題があるところだと承知しております。先ほども少し申し上げましたけれども、犬・猫のほうについては共済等の縛りもないですし、また畜産分野に関しましては、抗菌剤の慎重使用のガイドラインというものができております。また、そういったところが、犬・猫の場合はまだないという状況もありますので、犬・猫の領域というのは薬剤耐性菌のモニタリングも開始したところなので、それは世界的にもそういう状況ではあるのですけれども、課題として認識しておりますので、第一次選択薬が無効の場合に使用することの徹底も含めて、先ほどのアクションプランの中で犬・猫の分野も対応するという事になっております。また、薬剤耐性のリスク管理検討会というものも今立ち上げて、その中で犬・猫分野の、例えば、慎重使用のガイドラインはどうやっていくべきか等、ヒト用の医薬品が使われるという実態もございますので、そういったところも含めて、どういったリスク管理措置、対策ができるのかというのを、まさに開始したところという状況でございますので、そういった取組を通じて充実していきたいという状況です。

○山田部会長 わかりました。ありがとうございます。ぜひよろしくお願ひしたいというふうに思います。ほかの委員の先生方、ご質問、ご意見等ございませんでしょうか。

それでは、ないようですので、この申請製剤についても、ご承認をいただいたものと認めたと思います。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。

それでは、先ほどの弓削田先生からのご質問に対する回答について、事務局と先生のほ

うとで、文言的に誤解がないように調整した上でご確認いただくということと、同じように、フルオロキノロンの殺菌性という言葉についても、適切な表現に修正する。MPC₉₀の記載も間違っているのではないかとこのところをメーカーに確認させていただいて、それを先生方に確認していただいた上で承認を可とし、薬事分科会で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年とさせていただきます。また、原薬であるブラドフロキサシン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、動物用一般医薬品調査会関係の③無線式ルーメンpHセンサの動物用医療機器の製造販売承認の可否及び使用成績評価の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員、ご説明をお願いいたします。

○河上委員 無線式ルーメンpHセンサは、日本全薬工業株式会社から申請されました、乳牛の第一胃及び第二胃内のpH値の連続的な測定を目的とし、新規性を有する動物用医療機器として承認申請されたものであります。

本申請製品は、8月6日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

なお、調査会審議の結果、使用成績評価の指定は不要と判断されました。

詳細に関しましては、事務局からご説明があります。

○事務局 本部会におきましては、医療機器の審議におきまして所掌いただいているところではございますけれども、医療機器に関してご審議いただくという機会が大変少なく、動物用医療機器の承認の可否等についての審議につきましては、平成28年に承認されました吸収性局所止血剤ヘマブロックに続きまして、本申請品目で2品目目となります。

本申請品目の説明に入ります前に、動物用医療機器に関する制度等につきまして、本審議にかかわることを中心といたしまして、若干ご説明させていただきます。

資料のほうは、当日配布資料No.22をご覧ください。

まず、「動物用医療機器とは」ですが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第4項に、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は、人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされる機械器具等であって、政令で定めるもの。また、法第83条第1項に、医療機器であって、専ら動物のために使用されることが目的とされるものと規定されております。

す。

政令とは、次のスライドですが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律施行令第1条でございまして、別表第一に規定されております。

ページをめくっていただきまして、上下2つのスライドに示しておりますものが別表第一でございます。

また、次のページですけれども、動物用医療機器の分類ですが、動物用医療機器につきましては、副作用又は機能の障害が生じた場合において、動物の生命及び健康に与えるおそれの程度に応じ、適切な管理を行うため、農林水産大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器に指定いたします。

具体的に、どのような医療機器が高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器に該当するかにつきましては、クラス分類告示の一般的名称で示されております。

クラス分類告示とは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法とする）第2条第5項から第7項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器、平成16年農林水産省告示第2217号でございます。

次に、使用成績評価についてご説明いたします。

使用成績評価は、薬機法下において新たに設けられた制度であり、農林水産大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、対象品目や調査期間について指定することができるかとされています。

具体的には、製品の特性に応じて調査期間を設定し、当該期間中に使用成績に係る調査を行い、有効性及び安全性を確保することになっております。

使用成績評価の対象となる品目についての考え方ですが、動物用医療機器及び動物用体外診断用医薬品では、まだ指定された品目はございません。指定の必要性を検討する上で、厚生労働省の通知がございすけれども、それを参考としている現状でございす。

通知文は、ページをめくって頂きまして4ページ、下のほうのスライドですけれども、新医療機器（既に製造販売の承認を与えられている医療機器と構造、使用方法、効果又は性能が明らかに異なる医療機器）であって、国内外における類似の医療機器がない、又は使用経験が乏しい場合との記載がございす。

なお、使用成績評価の対象品目として指定する場合には、その調査期間についてもご審議いただくこととなります。

次に、（２）pHセンサの投入ですが、投入方法としましては、牛を保定し、塩化ビニル管などの保護管を牛の口腔内に挿入いたしまして、その中にpHセンサを投入いたします。投入後は、1分間程度姿勢を保持し、嚥下したことを確認します。

次に、（３）pH値のモニターですが、測定したpH値については、先に準備しておきました受信ソフトをインストールしたパソコンよりモニターいたします。

そして、（４）pHセンサの回収ですが、pHセンサの電池寿命が尽きた場合、あるいはpHセンサの内部緩衝液が減量して測定ができなくなった場合は、専用回収機で回収いたします。回収方法としましては、牛を保定し、塩化ビニル管などの保護管を牛の口腔内に挿入いたしまして、専用回収機先端部を保護管に通し、慎重に噴門部まで挿入ガイドチューブを挿入いたします。牛が自発的に先端のマグネットを飲み込むのを確認した後、取っ手を数回上下させ、マグネットとpHセンサの回収チェーンを確実に着磁させ、慎重に挿入ガイドチューブを生体外に引き抜き、回収するという手順でございます。

性能又は効果につきましては、資料1ページ、審議経過票をご覧ください。

乳牛の第一胃又は第二胃内のpH値の連続的な測定を目的とするもの。pHセンサの製品仕様としましては、測定方法はガラス電極法、測定範囲はpH2～12、温度は0～50℃。電源は塩化チオニルリチウムイオン電池を内蔵し、10分ごとの測定送信を継続した場合、電池寿命は約90日間。無線通信距離は約30mというものでございます。

以上、ご説明しました形状、構造及び寸法、原料及び材料、使用方法、性能又は効果、こちらにつきましては、既承認動物用医療機器と明らかに異なることから、本機器は新規性を有する動物用医療機器として承認申請されました。

次に概要を説明いたします。

資料111ページ、概要書1ページをご覧ください。開発の経緯でございますが、近年、乳牛の泌乳能力の向上に伴って濃厚飼料を多給する飼養管理が普及し、周産期においてはルーメンpHが低下して、生産病や泌乳量低下、繁殖障害の原因となるルーメンアシドーシスの発生が問題となっております。乳牛のルーメンアシドーシスは蹄葉炎、乾物摂取量の低下、潰瘍、第一胃炎などの疾病及び免疫抑制と関連のあることが指摘されており、ルーメンpHを測定・モニターすることは、牛の健康維持と生産効率を維持する上で重要な課題ですが、これまでルーメンpHを連続的に測定し、正確に評価する方法は確立されておりました。このため、岩手大学農学部の佐藤繁教授と山形東亜DKK株式会社が、本機器を共同開発するに至りました。

資料122ページ、概要書12ページをご覧ください。本機器の類似製品としましては、国内には類似製品はなく、海外で製品化しているものはございます。イギリスの e C O W D e v o n 社、オーストリアの s m a X t e c 社、ニュージーランドの K a h n e 社、イギリスの W e l l C o w 社の製品がございます。なお、K a h n e 社の製品につきましては経営不振で休眠中でございます。

資料160ページ、概要書50ページをご覧ください。安定性につきましては、p H センサの電源をオンにし、p H 7 標準液に1カ月浸漬後、p H 4 標準液と p H 7 標準液の p H 値及び温度を各3回測定する試験を実施いたしました。資料161ページ、下のグラフに示しますとおり、p H 標準液の測定において、p H センサ使用開始より90日間安定した測定精度が得られることを確認しております。また、資料164ページですが、製造が完了した p H センサを一般環境で30日間保管した後、開封し、出荷検査を行いまして、資料164ページの表に示しますとおり、電源を入れない状態で製造後30日間の保管期間の安定性を確認しております。

資料165ページ、概要書55ページをご覧ください。安全性につきましては、対象動物である牛を用いて、本機器の p H センサを牛に投入し、12週間にわたり評価いたしました。

結果、資料168～172ページに示しますとおり、一般臨床観察、体重、血液学的検査、血液生化学的検査において、p H センサの影響と考えられる変化は認められませんでした。

資料173ページ、概要書63ページをご覧ください。p H センサの内部緩衝液である飽和塩化カリウム液が胃内に漏出した場合を想定し、p H センサ内に含まれる量の約10倍量である100mLの飽和塩化カリウム液を牛に経口投与し、安全性を評価いたしました。

結果、資料175～180ページに示しますとおり、一般臨床観察、体重、血液学的検査、血液生化学的検査において、飽和塩化カリウム液投与による影響と考えられる変化は認められませんでした。

資料181ページ、概要書71ページをご覧ください。本機器の p H センサを牛の胃内に長期間留置した場合の安全性を確認する目的で、投与後695日間の追跡調査を実施いたしました。結果、p H センサの影響と考えられる異常は認められませんでした。

以上により、本機器の対象動物である牛における安全性が確認されました。

資料184ページ、概要書74ページをご覧ください。性能につきましては、本機器の p H 測定精度を確認するため、フィステル牛を用いて、本機器と市販 p H メーターとの胃液 p H 測定値を比較いたしました。結果、185ページの図に示しますとおり、本機器の測定 p

Hと市販pHメーターの測定pHとの間に有意な正の相関が認められ、本機器の測定精度が確認されました。

資料207ページ、概要書97ページをご覧ください。臨床試験につきましては、4施設、72頭の牛を用いて実施しました。208ページ、1)－3に観察項目、189ページ、1)－4にスコア化及び評価方法を示しておりますが、有効性の評価は、ルーメンpHが測定されていれば有効、測定されていなければ無効と判定いたしました。

これらの成績は、資料209～216ページに示しております。なお、今回、資料217ページ、概要書107ページ、3)別解析1に示しますとおり、無効症例の判定基準をより具体的にするため、治験総括報告書とは異なる有効性判定基準を設定した別解析を行いました。

資料218ページ、概要書108ページに、別解析で用いた有効性判定基準の図を示しております。この基準で解析した結果の有効率は、資料222ページ、概要書112ページに示しております。

さらに、資料223ページ、概要書113ページ、4)別解析2に示しますとおり、機器の対象から濃厚飼料を多給する肉牛を除外し、乳牛のみを対象とすることとしたため、供試牛72頭から黒毛和種8頭を除いた乳牛のみ64頭のデータを用いた解析を行いました。結果、有効率は227ページ、概要書117ページに示しておりますが、pHセンサ投入後42日、6週目、1年で94.9%のpHセンサが正常に稼働、又は食渣によるルーメン液流入障害があるものの正常に稼働、5.1%のpHセンサが機能不全という結果でございました。安全性に関しては、pHセンサ投入後12週間の安全性が確認されました。

以上の試験成績により、資料230ページ上の四角内に示しますとおり、本機器の性能又は効果を、乳牛の第一胃又は第二胃内のpH値の連続的な測定を目的とする。pHセンサの製品仕様については、こちらの規格内に示してあるとおりといたしました。

以上のような本機器でございますが、これをもちまして、令和元年8月5日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして、ご審議をいただきました。

その結果、本機器につきましては多数ご意見をいただきましたが、統計学的な解析方法についてのご意見に基づきまして、有効期間について、牛における〇〇〇〇〇〇〇〇（無線式ルーメンpHセンサ）のルーメン内pH測定性能及び不具合等の確認試験（添付資料14－1）により電源を入れ、牛に投入後42日間（pHセンサ）としていますが、統計解析方法が適切でないと考えられることから、当該記載を資料から削除した上で、調査から実際に得られた、投入後42日における故障率約5%との情報提供を行うこととし、申請書及び

概要書の記載整備を行うことを条件に承認を可として、本調査会での調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとのご判断をいただきました。

なお、使用成績評価の指定につきましては、不要というご判断をいただきました。こちらにつきましては、先ほどご説明いたしましたが、ヒト用医療機器の取り扱いを参考といたしまして、当該品目について、海外に類似の製品があり、多数の使用実績があるとの情報を得ておりますことを考慮いたしまして、使用成績評価の指定については不要とご判断いただいたものでございます。

また、本申請につきましては、磯貝委員より事前にご質問がございました。

当日配布資料No. 23でございます。こちらをご覧ください。

1点目は、ルーメンpHの測定部位はどこでしょうか。概要書11ページに、これまで技術者や採取部位の違いから測定値が異なると記載されておりますが、本機械では測定部位を調整できるのでしょうかというご質問でございます。

この回答としましては、本機器のpHセンサは測定部位の調整はできませんが、牛の胃内に投入後、自重により第一胃又は第二胃の底部に沈下し、水平方向を保って存在しており、測定部位は第一胃又は第二胃底部になります。

通常、ルーメン内では、乳酸は*Megasphaera elsdenii*などの乳酸利用菌、すみません、資料のほう、乳酸菌利用菌とありますが、訂正させていただきます。乳酸利用菌やプロトゾアに利用されますが、これらの微生物による処理量を超えるほどの乳酸が産生されると、ルーメン内pHが低下し始めます。

急性ルーメンアシドーシスでは、ルーメン内の乳酸はルーメン内pH 6以下で検出され始め、pH 5以下で急激に増大します。従いまして、本機器のpHセンサはルーメン下層に沈下してとどまり、乳酸発酵及び乳酸消費低下によるルーメン液pHの低下を的確に捉えることができます。

亜急性ルーメンアシドーシスでは、乳酸はルーメン内pH 6以下で検出され始めますが、pHが低下してもあまり増加せず、低濃度で維持されますので、乳酸による測定pHへの影響はあまりないものと考えられます。

2点目は、ページをめくっていただき、裏側になりますけれども、概要書115～116のセンサが正常に稼働しているものの、ルーメン内の食渣が詰まって、ルーメン液がセンサ部まで流入できない状態はどれぐらいの率が起こり得ますか。また、不良もしくは不能とした根拠は何ですかとのご質問でございますが、これにつきましては、概要書113～118の臨

床試験及び概要書91～94の臨床試験後の追加調査におきまして、測定pHがpH6.2未満の値が12時間以上継続した場合を食渣によるルーメン液の流入障害と判断し、不良としております。

臨床試験の追加調査では、pHセンサ投入後6週目時点において9.5%、42例中4例のpHセンサが不良と判定されました。また、食渣が詰まったpHセンサの測定pHが上記のpH推移を示すこと、及び食渣を除去後は正常に利用可能であることは、実際に食渣を詰めたpHセンサを用いてルーメンpHを測定し、食渣を除去後に再測定する試験を行い、確認をしておりますとの回答を申請者より得ております。

以上につきましては、既に礫貝委員よりご承知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。よろしくご審議をお願いいたします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局からのご説明に対して、委員の先生方、ご質問等ございますでしょうか。礫貝委員は、今の回答に関して、特につけ加えることは。

○礫貝委員 了解しております。メールで連絡しております。

○山田部会長 ご質問、ご意見等ございましたら。お願いいたします。

○関崎委員 機械自体の話ではないのですけれども、使うパソコンのOSがWindows Vista以降と書いてあるのですけれども、仮にまだVistaのパソコンを持っていたとしても、これにつながらないほうがいいのではないかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○事務局 それにつきましては、調査会のほうでも同じご指摘をいただきまして、そちらのほうの部分についての申請書の記載ですけれども、こちらは「Windows XP以降（日本語版）（ただし、マイクロソフト社のサポートが受けられるもの）」に修正するというふうに、申請者のほうから回答いただいております。

○礫貝委員 いいですか。Windows 10以前のOSは、2020年1月からノーサポートになります。今後はWindows 10対応にしたほうがよいのではないですか。

○事務局 調査会でも同じようなご指摘をいただいておりますけれども、もう一度その点については、申請者のほうに確認をさせていただきたいと思います。

○山田部会長 ほかはよろしいでしょうか。もっと言えば、多分スマホのアップ等、そのようなもののほうが使い道がよいかと思います。汎用のパソコンを置いてというのは、なかなか考えにくいですね、今の感じからいうと。ほかに、どうぞ。

○鬼武委員 すみません。本質的なことじゃないのですけれども、教えてください。最初にご説明いただいたときに、平成27年に申請ということで、かなり時間が経過しているのですけれども、いろんな調査会のほうで意見が出て、調整がかかったということでしょうか、参考のためにということと、それと、2つ目は、これも本質的ではないのですけれども、こういうものを動物に使う、動物に苦痛というか、海外の使用はイギリスとオーストラリア、ニュージーランドではあったのですけれども、ほかの乳業大国というか、フランス等、そういう動物福祉、そういう面からは、特にこういう使用については、逆に言えば、病気にならないのに使うというものはいいのでしょうか。ちょっと参考のために教えてください。

○事務局 動物の苦痛の話でございますけれども、今でも磁石を胃の中に入れているというようなこともございまして、特に、牛の場合ですけれども、こういったことは普通に行われていて、しかも、今回の安全性試験を見ても、どうも苦痛を感じているようなストレス性の徴候も出ておりませんので、問題はないかなと考えております。

それから、申請からかなりかかってしまっているということですが、これにつきましては、審査で少し時間がかかってしまったのですけれども、本機がいわゆる消耗品というか、経時的にだめになってくる機械のため、どこまで信頼性がなくてはいけないかということで、事務局は最初厳しく考えておりまして、こんなに早く潰れるのではダメなのではないかと考えていた関係で、いろいろと申請者と協議を行ったという経緯がありまして、これだけ時間がかかっているということでございます。

○山田部会長 ほかにございますでしょうか。

その今の動物福祉との絡みですけれども、磁石が普通に使われているから大丈夫じゃないかとおっしゃられたのですが、そういったものに関しては、国際的な議論というのは全然ないのですか。普通に使われているもの、バッテリーケージだって、ずっと使われてきたのだけれども、だめだという話になってくるわけで、そういうアニマルウエルフェアの最先端の知見に合わせても、こういうものは世の中に出しても問題ないというふうに考えてよろしいでしょうか。

○事務局 その辺に関しては、ちょっとこちらではお諮りかねるところがございまして、また詳しい先生方がいらっしゃいましたら、ご指導いただければと思っております。

○山田部会長 何か鉄の鎖がじゃらじゃらくっついていようなものを入れたら、何かすごく嫌なのではないかなという気はするのですけれども。本質でないで。

では、ほかに製品として、医療機器として何か問題がある等、そういうご意見等ございますでしょうか。お願いします。

○河上委員 ご存じのように、牛の第一胃、第二胃の中には、磯貝委員のご指摘にもありましたけれども、植物の残渣がたくさんたまっていますので、その中に埋もれて、埋め込まれてというか、沈んでしまいますので、動物としての不快感というのはほとんどないのではないかと思います。

特に、先ほど事務局から説明ありましたとおり、牛は釘ですとか針金、好んで食べてしまいますので、それによる創傷性胃炎を予防するために磁石を投与するというのは、農家さんにとって当たり前のことですので、それと同様に対応されているのかなと、私は思います。

○山田部会長 ありがとうございます。どうぞ。

○田島委員 大動物は全然わからないのですけれども、これは病気が起こりそうになったときにしばらく入れておくものなのですか、それとももう恒常的にずっと牛の様子を見るために入れておくものなのですか。少し使い方がよくわからないので、教えてください。

○事務局 ルーメンアシドーシスを起こす時期というのが大体分娩後の飼料の切り替え時等と決まっております、その時期がモニターできるように通常は入れるのだと思います。この機械自体が電池を持っていますし、消耗品でございますので、ある一定期間しか使えませんので、次の時期には、また入れかえるというようなことをして使うのだと思います。

○田島委員 ありがとうございます。そうしたら、一旦入れて、その時期が過ぎて、電池42日と出ていましたけれども、取り出して、また新しいのを入れるわけでしょうか。

○事務局 はい、そういうことになると思います。電池がもつ限りは使っていい、電極が正しく作動する限りは使っていいということになりますので、その間はずっと入れっぱなしにするということになる場合もあると思います。

○田島委員 ありがとうございます。

○河上委員 こういう疾患というのは、農家さんによって発生頻度が随分違うと思うのです。ですので、分娩云々よりも、むしろ1農家の1牛舎に限って、数頭選択して、それを指標として、その農家さんにとって、餌のやり方等が適切であるかどうかの指標にするための道具だろうと、私は理解しております。

○田島委員 ありがとうございます。

○山田部会長 そのほか、ございますでしょうか。なかなかちょっと変わったものなので。

では、ほかに特にならなければ、クリティカルなご質問等もご意見等もございまして、議決に入りたいと思います。

ご承認をいただいたものというふうに認めたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、先ほど申請書のOSについての記載については、申請者に確認、記載整備をさせた資料を先生方に確認させていただきます。その後に、管理医療機器として承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、使用成績評価の指定については、不要とさせていただきます。

○山田部会長 それでは、ちょうど3時ですので、少し休憩をとったほうが、委員の先生方もリフレッシュしていただけたと思いますので、あそこの時計で10分に再開したいと思います。10分間休憩とさせていただきます。

午後2時59分休憩

午後3時09分再開

○山田部会長 それでは、再開したいと思います。

次は、動物用一般医薬品調査会関係の④プロジンの製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の可否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 プロジンは、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ヒトインスリンを有効成分とする注射剤であり、効能又は効果において既に承認されております猫の糖尿病における高血糖及び高血糖に起因する臨床症状の軽減に、対象動物として犬を追加しようとするものであります。

本申請製剤は、8月5日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで2年、又は令和4年4月21日までの長いほうといたしました。

詳細に関しましては、事務局からご説明があります。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、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プロジンでございます。

有効成分は、成分及び分量のところにございますが、ヒトインスリン遺伝子組換えでございます。

効能又は効果は、犬、猫の糖尿病による高血糖及び高血糖に起因する臨床症状の軽減とされています。

用法及び用量は、その上のところにございます。既に承認されている猫の効能に、犬に対する効能効果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。

プロジנקは猫用に、糖尿病による高血糖及び高血糖に起因する臨床症状の軽減を効能又は効果として承認を得て販売されているヒトインスリン遺伝子組換えを有効成分とするインスリン製剤です。今回、海外及び日本国内で実施した糖尿病の犬を対象とした臨床試験によって、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、対象動物として犬を追加する変更を申請されたものでございます。

安全性試験について説明いたします。

安全性評価に用いた試験の一覧を示します。健常な犬にインスリンを投与した場合、高用量では重篤な低血糖により死に至る可能性があることから、安全性試験法ガイドラインで推奨されている高用量の試験群を設定した対象動物安全性試験は実施せず、米国及び国内で実施した臨床試験をもとに、犬に対するプロジנקの安全性を評価しました。

米国の臨床試験は、糖尿病に罹患した犬にプロジנקを182日間反復皮下投与して実施しております。多く認められた有害事象は、嘔吐、嗜眠、脱水、低血糖及び食欲不振などの犬の糖尿病治療において一般的に見られる事象及びインスリンの薬理作用から予期される事象であり、ほかのインスリン製剤を用いた試験の報告と比較しても発生率は低いことから、本剤の安全性が示唆されました。

国内臨床試験は、糖尿病に罹患した犬にプロジנקを84日間反復皮下投与して実施しています。国内臨床試験では、プロジנקの投与と因果関係のある有害事象は低血糖のみであり、30症例中2症例で見られましたが、いずれも重篤でなく、給餌により回復しております。

次に、臨床試験の用量設定根拠について説明いたします。

表に示す健常な犬の薬物動態試験及び糖尿病の犬を対象とした非臨床試験の結果から、犬におけるプロジנקの血糖降下作用及び降下の持続時間を検討しました。

表10－5及び表10－6をご覧ください。健常な犬での薬物動態試験の結果を示しています。表10－6において、健常な犬に0.3、0.5及び0.8IU/kgの用量でプロジンクを単回皮下投与した結果、プロジンクの投与後24時間までの血糖値の平均値は用量依存的に低下しました。また、表10－5において、0.5及び0.8IU/kgを1カ所に皮下投与した際の降下持続時間の中央値は、それぞれ20時間及び24時間以上であり、これらの投与量において、少なくとも半数以上の犬では、1日1回投与で血糖値をコントロールできる可能性が示唆されました。

本試験において、インスリンの血中濃度推移を測定し、インスリンの吸収パターンを推定したグラフ及び表を示しました。表12－8に示しますように、プロジンクを0.5及び0.8IU/kgの用量で1カ所に皮下投与した際に、投与したインスリンの90%以上が吸収されるまでにかかった時間の中央値は、それぞれ21.2時間及び24.6時間であり、血糖値推移から算出された効果持続時間を支持する結果となりました。

次に、糖尿病と診断された犬17症例について、表10－10に示すスケジュールで、60日間プロジンクを1日2回投与しました。初回投与量の中央値は0.6IU/kg、用量範囲は0.2～0.8IU/kgであり、いずれの症例でも、試験中に獣医師の判断によりインスリンの投与量を増量しました。

表10－12に有効性評価指標の検査結果を示しました。プロジンクの投与により、10時間平均血糖値及びフルクトサミン値の有意な減少が認められ、プロジンクが糖尿病の犬において血糖低下作用を示すことが確認されました。10時間血糖値測定において、多くの症例でプロジンク投与後の最低血糖値到達時間が10時間を超えたことから、この試験からも、症例によっては1日2回投与ではなく、1日1回投与を検討する必要性が示唆されました。

以上の検討結果から、米国で実施した海外臨床試験及び国内臨床試験の用法用量は、ともに初回投与量は0.5～1 IU/kgの1日1回投与とし、1日2回投与への変更が必要と判断された場合は、1日2回投与に変更することとしました。

次に、臨床試験について説明いたします。

米国及び国内において独立した臨床試験を実施し、それぞれ276症例及び30症例を組み入れました。図14－1－1に試験日程を示しました。上段のフェーズ1は海外及び国内臨床試験で共通であり、両臨床試験において新規に糖尿病と診断された犬又は既存のインスリン製剤による糖尿病のコントロールが不良であった犬を対象とし、対照群は設定せず、84日間プロジンクを投与し、プロジンク投与前後の結果をパラメーター及び臨床症状の変

化を有効性評価指標として各個体について有効性を評価し、有効率を算出するとともに、有害事象の発生頻度等から、臨床での使用における安全性を評価しました。血糖パラメーターとしては、9時間血糖値測定における平均血糖値、最低血糖値及びフルクトサミン値を評価し、臨床症状としては体重、多尿及び多飲を評価しました。

海外臨床試験では、84日間の有効性評価期間終了後に、フェーズ2としてさらに98日間、つまり合計182日までの延長投与を行い、フルクトサミン値及び臨床症状を指標として長期投与時の有効性を評価するとともに、有害事象の発生頻度等から、長期使用における安全性も評価しました。プロジンの初回投与量は0.5～1 IU/kgの1日1回投与とし、1日2回投与への変更が必要と判断された場合は1日2回に変更することとしました。

海外臨床試験の有効性評価結果を示します。有効性評価症例224症例中162症例において、臨床症状及び血糖パラメーターの有意な改善が認められ、有効と判断されました。有効率は72.3%、95%信頼区間の下限値は有効性判定基準である60%以上を満たす61.4%であり、被験薬は有効であると判定されました。また、フルクトサミン値及び臨床症状の観察結果から、第182日までの長期投与においても有用性を示唆する結果が得られました。

国内臨床試験の有効性評価結果を示します。30症例を組み入れ、有効性評価症例25症例中19症例が有効と判定され、有効率は76%であったことから、国内臨床試験においても被験薬は有効であると判定されました。

海外臨床試験及び国内臨床試験ともに、血液検査及び血液生化学的検査において臨床上問題となる変化は認められませんでした。有害事象について、安全性のところで説明させていただいたとおり、有害事象のほとんどはインスリンを用いた犬の糖尿病治療において予期される事象でした。

これらの臨床試験の結果、糖尿病に罹患した犬へのプロジンの投与は、有効かつ臨床使用上十分に安全性が高いと判断されました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年8月5日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきましてご審議いただきました。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、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年又は令和4年4月21日までの長いほうとされています。

本申請については、事前に弓削田委員からご質問をいただきました。当日配布資料の

No. 24をご覧ください。使用上の注意の副作用の最後の部分に、「本剤投与により、まれに注射部位に一過性の反応が見られることがあるが、通常は投与を中止する必要は無い」とありますが、一過性の反応とは具体的にどのような反応かというご質問です。

申請者は、当該注意事項は猫について承認を取得した際から記載している事項であり、一過性の反応として、猫を用いた海外臨床試験で、小型あるいは点状の発赤、既存の皮膚病変の拡大、皮下の肥厚が認められていることから、使用上の注意に記載を設定したと回答しています。また、本申請における犬の海外臨床試験でも、皮膚の肥厚、腫脹、硬結、発赤が認められております。

これら一過性の反応について、犬及び猫ともに投与を中止することなく治癒していると回答しております。

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、最初に、弓削田委員からの質問に対して、よろしいですか。はい。

それでは、ただいまの事務局からのご説明に対して、ご意見、ご質問等ございましたらよろしく願いいたします。

○前田委員 すみません、素人的で申しわけないのですが、これヒトのインスリンを動物に打って、最初の効果等はあるとは思いますが、安全性も問題ないと思うのですが、効果がずっと打っていると効かなくなるという、そういうことはないのでしょうか。要するに免疫ができるとか、そういうことはないのでしょうか。

○事務局 その点に関しましては、資料の19ページの指摘事項のところで、長期投与に伴って抗インスリン抗体の産生の可能性がないかということを目指して、最終的に、その抗インスリン抗体の産生を直接みた資料というのは提出されませんでした。しかしながら、全体的なこの評価の中で、抗インスリン抗体の産生が完全に否定できないというのは7症例あったのですけれども、その7症例も、抗体のせいであるという証拠もないということ。それから、全体としては効能が低下するような例というのは非常にまれであるということで、抗体の影響は無視できる範囲ではないかというふうに、申請者から回答されております。

それから、猫の場合は、プロジンクの最初の承認のときですけれども、抗体の出現は測定していたのですけれども、インスリンを中和するような活性は見られなかったというようなことが言われておりますので、これ以上追求するということは、犬の場合はしません

でした。

○山田部会長 よろしいですか。ほかにご質問等ございますでしょうか。お願いします。

○高松委員 インスリンの接種、恐らく糖尿病ということであれば長期にわたることになると思うのですが、実際に接種する場面というのは獣医さんがやられるのか、それとも飼い主の方がやるような形になるのでしょうか。

○事務局 これは毎日、1日1回又は2回ですので、獣医師が接種するのではなくて家庭で飼い主が接種することになります。その飼い主が接種するに当たりましては、誤解のないように、間違いのないようにということで、69ページに飼い主用説明資料案というのが添付されております。ここに、「犬の糖尿病とは」というところから始まりまして、投与方法等々非常に詳しく記載されておりまして、皮下投与の仕方等その辺が解説されておりますので、問題がないというふうに考えております。

○高松委員 それが知りたかったところです。実はヒトの場合もですが、使用済みの注射針の後処理ですね。意外と血液がついたりしますので、ヒトの場合でもやはり使用済み注射針の回収という事業を、薬局、医療機関でやっているのですが、その辺の使用済みの針のところも企業の方にお知らせいただいたほうがいいのかなという気もしたので、これが意見です。

○事務局 その点につきましては、この説明書の中では、廃棄の仕方につきましてはかかりつけ医、獣医師の指示に従って廃棄をするようにというふうになっております。

○山田部会長 ほかにご質問等ございますでしょうか。近年の分子生物学の発展等から考えれば、犬や猫の、先ほどのご質問にも絡むのですが、同種のインスリンをつくれればいいのになと。あるいはヒトの物を使って、猫化、犬化すればいいのになと思うのですが、そういうことが行われなくて、ヒトのシーケンスでつくっていくという背景は何かあるのでしょうかね。

○事務局 それにつきましては、概要書の1－3に、ヒトそれから犬のインスリンに関しましては、そもそも相同性が非常に高く、C末端の1残基のみが異なるだけで、ほぼ同じということで、ヒトのインスリンがそのまま使えるということがかなり定説として考えられていますので、新たに犬用のというのをあえてしなかったのではないかと思います。もちろんその1残基が問題になることがどれぐらいの割合であるのかはわかりませんが、そういうものがあれば、それは非常に有用なものになるかもしれません。犬の副作用、有害事象をみて、そういうものが発生するようなことがもしあれば、需要も出てくる

のではないのでしょうか。これまでは犬用の製剤が開発、承認されておりませんでしたので、有害事象等についても我々は把握できませんでしたので、これからの課題だと考えております。

○山田部会長　ありがとうございます。ほかにございませんか。

それでは、本製剤について議決したいと思いますけれども、委員の先生方から特段の問題点の指摘等はなかったということで、本剤についても承認したいと思います。

○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、新効能動物用医薬品ということで、2年又は令和4年4月21日までの長いほうとさせていただきます。

○山田部会長　続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の5、ペクシオン錠50mg、同100mg及び同400mgの製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定の要否について、これも動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員　ペクシオン錠50mg、100mg及び400mg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イメピトインを有効成分とする製品であり、本申請は、犬の音恐怖症による不安及びその恐怖に関連する問題行動の軽減を効能効果に追加するものであります。

本申請製剤は、8月5日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで、2年といたしました。

詳細に関しましては事務局からご説明があります。

○事務局　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、ペクシオン錠50mg、100mg及び400mgでございます。表示は50mgのものを出しております。

有効成分は、成分及び分量のところでございますが、イメピトインでございます。1錠中のイメピトインの量が50mg、100mg、400mgの3種類ございます。

効能又は効果は、犬の音恐怖症による不安及び恐怖に関連する問題行動の軽減、特発性てんかんにおける全般発作の発作頻度の軽減とされています。既に承認されている犬ので

んかんについての効能効果に、音恐怖症による不安及び恐怖に関連する問題行動の軽減の効能効果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。

ペクシオン錠はイメピトインを有効成分とする経口剤であり、2015年に犬の特発性てんかんの発作頻度の軽減を効能効果として製造販売承認されております。イメピトインは中枢作用性で、ベンゾジアゼピン結合部位に低親和性を有するGABA_A受容体の部分作動薬であり、電位依存性カルシウムチャネル電流に対する弱い阻害作用も有します。これらの作用により、抗不安作用を有すると考えられ、開発が開始されました。

不安は警戒を高めるために重要な防御機能ですが、来客の音や花火等の危険ではない特定の音に対し過剰な不安や恐怖を感じ、走り回る、流涎、隠れる、破壊性がある、攻撃的行動をとる、といった不適切かつ過剰な反応が認められ、そのような状態の動物を放置することが飼い主のストレスとなり、動物愛護の観点からも放置することが適切ではないと考えられる場合は、恐怖症と診断されます。

現在、国内では恐怖症の治療に承認されている動物用医薬品はないため、ベンゾジアゼピン系の鎮静剤や抗うつ薬が使用されることが多く、恐怖症に対する抗うつ剤＋ジアゼパムなどの投薬例が獣医師向け雑誌でも紹介されております。しかし、ベンゾジアゼピン系の完全作動薬では、抗不安作用のほかに、鎮静や筋弛緩等の副作用の懸念や、耐性発現による効果の減弱化、薬剤依存性などの問題もあることから、安全性が高く、投与後速やかに抗不安効果が発現する薬剤が望まれていました。

このような状況から、イメピトインの抗不安作用に対する薬理試験及び野外臨床試験を実施した結果、十分な有効性と安全性が認められたことから、新たな効能又は効果として、音恐怖症による不安及び恐怖に関連する問題行動の軽減を申請したものでございます。

海外においても欧州及び米国で音恐怖症の効能が承認されております。

薬理試験のまとめをご覧ください。薬理試験では抗不安作用に関する試験として、マウス及びラットを用いて6試験、犬を用いて用量設定試験を含め3試験を実施しました。犬を用いた試験では、抗不安作用を示す用量として30mg/kgを1日2回、問題行動を誘発するイベントの2日前からの投与が、多くの症例で最大の抗不安効果が期待できると考えられました。なお、この30mg/kgの用量は、既承認のてんかんの効能での最大用量と同じになります。てんかんでは継続的に本剤を投与しますが、今回の用法は不安や恐怖が発現す

るイベントの2日前からイベントが終了するまでの短期間投与で設定されております。

臨床試験を示します。試験デザインを示しました。この試験では、ドイツとオランダで音恐怖症の犬に対してペクシオン錠を1日2回、不安や恐怖が発現するイベントの2日前からイベントが終了するまで投与した際の有効性及び安全性を検討しました。ドイツやオランダでは毎年12月31日から翌日朝にかけて各地で花火イベントが行われることから、前年までの花火に対する行動の聞き取りをもとに、音恐怖症の犬251症例を事前に組み入れました。

0日目に飼い主は所定の不安スコアを用いて、犬が不安や恐怖を感じていない状態のベースラインスコアをつけました。2日目から投薬を開始し、花火イベントが開催される4日目まで投与を継続しました。すなわち、12月29日の午前から12月31日の午後までの計6回の投与となります。イベント当日の夕方から夜中にかけて、計4回、飼い主は犬の状態について不安スコアをつけます。最後に、飼い主は5段階の治療効果の満足度評価を行いました。

表14-7をご覧ください。本試験の有効性は、飼い主が犬の行動を観察し、スコアを記録する方法で行いました。スコアは2種類あり、1つ目は飼い主による5段階の治療効果の満足度評価で、試験終了時に本剤を投与したときの音に対する犬の不安行動に対する印象を、表に示す5段階スコアで評価しました。

表14-6をご覧ください。2つ目はより具体的なスコアで、縦にある16項目の不安行動の程度を各5段階で評価し、そのスコアを合計しました。これをベースライン評価として、第0日、12月27日に1回、試験期間に4回評価しました。

(2) の治験概要をご覧ください。本試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験としてデザインされました。238症例にペクシオン錠又はプラセボが投与され、ペクシオン群とプラセボ群はそれぞれ114症例と124症例でした。ペクシオン群にはペクシオン錠をイメピトインとして30mg/kgの用量で1日2回投与し、プラセボ群にはプラセボ剤を投与しました。そして、先ほどの2種類の有効性評価スコアを用いて、音によって誘発された犬の不安行動をペクシオン群とプラセボ群で比較しました。

図14-3をご覧ください。各試験群の飼い主による治療効果の満足度評価の分布を図にしたものでございます。上がペクシオン群、下がプラセボ群です。よい効果又は非常によい効果と評価した飼い主の割合は、ペクシオン群では約65%であったのに対し、プラセボ群では約25%でした。一般化線形混合モデルを使用した両側検定において、P値は0.0001

未満であったことから、ペクシオン群のプラセボ群に対する優越性が示されました。

表14-10をご覧ください。16項目の不安スコアの総合を各試験群で比較しました。両群ともにベースラインよりもその後の評価時点のスコアが高く、またプラセボ群はペクシオン群よりもスコアが高い結果となりました。このスコアは高いほど不安な兆候を示していると考えられることから、プラセボ群はペクシオン群よりも音に対して不安を感じていたと考えられました。

評価期間全体のペクシオン群の不安スコアは、プラセボ群と比較して有意に低く、P値は0.0001未満でした。また、全4回の評価時点においても、ペクシオン群の不安スコアはプラセボ群と比較して有意に低かったことから、ペクシオン群のプラセボ群に対する優越性が示されました。

以上の結果から、設定した用法及び用量で、ペクシオン錠の投与により、有意に音恐怖症による不安及び恐怖に関連する問題行動を軽減できることが確認されました。

試験期間中、重篤な有害事象は認められていません。被験薬投与との関連性が高いと判断された有害事象について、表に示しています。ペクシオン群で発現率が高かった有害事象は、運動失調、食欲増進、嗜眠、嘔吐、活動過剰、眠気であり、このうち多くの症例でペクシオン錠との関連性が高いと判断されました。ペクシオン群で最も多く認められた有害事象は運動失調でした。

これらの有害事象のほとんどは、投与を開始した当日から認められ、大部分は投与後30分～4時間の間に発現し、このうち約半数が24時間以内に回復しました。これらの犬のうち75%の症例は投与を継続しましたが、ほぼ全ての症例でその後に同様の有害事象は認められませんでした。有害事象の多くはペクシオン錠の作用機序から予測されるものであり、投与初日に認められ、当日もしくは翌日に回復する一過性のものであったことから、これらの有害事象は認容されることが考えられました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年8月5日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきましてご審議いただきました。その結果でございますが、条件が2つございました。1点目は、使用上の注意の専門的事項の③、相互作用に本剤の作用機序を記載し、カルシウムチャンネルに直接又は間接的に影響を及ぼす薬剤との相互作用については調査を行っていない旨の記載をした上で注意喚起を行うこと、というものでございます。申請者からは、本剤の有効成分は電位依存性カルシウムチャンネルに対して弱い阻害作用を有する。電位依存性カルシウムチャンネルに直接又は間接的に影響を及ぼす薬剤との相互作

用については検討されていない、と追加すると回答がありました。

2点目は、使用上の注意の専門的事項の④、副作用の音恐怖症の臨床試験において、治療開始初期に10%を超える症例で一過性の運動失調症が見られたとありますが、「10%を超える症例」について、臨床試験に基づいた数字に修正すること、というものでございます。申請者からは、「10%を超える症例」を「約30%の症例」と修正する旨回答されております。

以上の回答内容について、調査会の先生方からご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、当部会で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。

本申請につきましては、事前に弓削田委員のほうからご質問をいただきました。当日配布資料のNo. 25をご覧ください。日本では「真性てんかん」の第一選択薬はゾニサミドとなっています。使用上の注意の相互作用のところにフェノバルビタール、臭化カリウム、レベチラセタムとの相互作用についての記載はあるのに、ゾニサミドと本剤との併用について記載がないことについて説明してくださいというご質問です。

申請者は、本剤は平成27年に製造販売承認を取得しておりますが、審査時点ではゾニサミドが動物用医薬品として普及していなかったため今まで記載していなかったと説明しています。その上で、使用上の注意の相互作用に、抗てんかん薬であるゾニサミドとの併用については検討されていないが、ゾニサミドが代謝を受ける際の主要代謝酵素もCYP1Aではなく、本剤と併用した場合に有害な相互作用は予想されない、との注意を追記したいと回答しております。

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、弓削田委員の事前の質問に対する回答についてはこれでよろしいでしょうか。

○弓削田委員 そうですね。ただ、ゾニサミドが動物用医薬品として普及していなかったためというのはいかがなものかと思ひまして、もうかなり日本ではこのゾニサミド製剤が第一選択薬として十数年来、てんかんの治療薬として選択されていますので、どうかなのと思いますが、あまり代謝に関係ないのであればいいのかなと思ひましたけれども。

○山田部会長 申請者の言いわけみたいなもので、最終的な注意書きにはこの最後の文言

が加わりますけれども、これが入れば問題ございませんか。

○弓削田委員 はい。

○山田部会長 では、そういうことでご納得いただいた、ご承認いただいたということで。

ただいまの事務局からのご説明について、先生方からのご意見、ご質問等がございましたらお願いいたします。

○鬼武委員 本件も本質的なことではないのですが、従前の効能はてんかんと、疾病のことでこの薬剤が効くということで承認されていると思うのです。追加で、今回の音恐怖症というのが効能になっているのですが、実際にはイベントというかそういうときにいうのですけれども、実際の場面として、獣医師が例えばどういうふうに説明をしてこういう薬を与えることになるのですか。飼い主のほうでそういうイベントがあるからというふうに考えて、与えてくださいということになるのですか。あまり、どういう場面で与えるかというのがよく、効能効果を見て、どういう場面で使われるかというのがよく理解できなかったのですが。すみません、本質的ではないですけど、もしわかれば教えてください。

○事務局 臨床試験の組み入れ基準で、どのようなものが不安の行動かというものをいくつか挙げまして、それに該当するものを組み入れて臨床試験をしていることになります。実際これが承認された後にどのように現場で使われるのかというのは、ぜひ、弓削田委員にご意見をいただければと思うのですが。

○弓削田委員 正直、花火に関しましては事前に予定が立ちますので、怖がる、特に小型犬などは確かに怖がる子もいますので、投与しやすいとは思いますが、花火はその地域年1回だと思います。そのほかに怖がるものとしては雷ですね。最近はゲリラ豪雨が多いので雷なのですが、2日前から投与しなければいけないということがありますので、非常に投与しづらいので、ほぼほぼ投与する場面はないのではないかなとは思っております。

○山田部会長 よろしいですか。

私も犬を飼っていたことがあって、救急車のサイレンを聞いただけで遠吠え始めて、犬小屋に潜り込んでいたのですが、例えばそういうものを音恐怖症だからといって、飼い主さんが獣医師に何とかしてください等という話をしたときに、そういうものに対しても獣医師が投与して、要するに抗神経薬を多量に使うというような事態にはならないのでしょうかね。

○事務局 事務局のほうでも、この製剤をどのように使うのかというのは申請者のほうに

も意見を聞いておりまして、そもそもこの製剤、投与してから2時間後に最大濃度になります。その後落ちていくのですが、1日2回投与ということで、2日間投与することで不安に対する行動のばらつきがおさまるというふうな説明をいただいているのですが、一応使用上の注意には、2時間後には最大濃度にはなるという記載があるところです。

○河上委員 ただいまのご質問に関しまして、一般調査会の中でも問題点として指摘されてきて議論した内容なのですけれども、今事務局からご説明いただきましたように、投与後2時間で血中濃度が十分上がってくるということで、それに期待して、例えば最近朝、天気予報で落雷注意報など発令されますよね。それを見越して、飼い主さんというのは基本的に自分で飼育している犬の性格というのを十分承知しているわけですので、それを見越して事前に飼い主さんが投与する、投与できる。それで多少なり、家の中で暴れるような状況を多少でも緩和できればいいということで、調査会の中では納得した内容であります。

○弓削田委員 投与するのはいいと思うのですが、この30%ぐらいに、投与後に運動失調が認められる。現在でも抗不安薬のようなものを処方したり、行動上の問題でお薬を投与するのですが、その副反応で出ている運動失調のほうで飼い主様はすごく不安がられて、それでまた病院に来てしまうという事例が非常に多いということが、このお薬を投与後に危惧されることなので、どの程度の運動失調なのかということと、食欲増進作用が2割強あるということです。この副反応目的の食欲不振の犬に投与してしまうのではないかとということが危惧されます。

○山田部会長 すみません、これは尿中や何かに代謝されずに出てというようなことは心配なくていいのですか。ヒトへ、例えば乳幼児がそういうものを間違えて吸い込むりなめるりして、変なことが起こるようなことは想定なくて大丈夫でしょうか。

○事務局 申しわけありません、そこについては事務局としては想定しておりませんでしたので、もしヒトのほうに対しての注意喚起が必要であれば、申請者のほうに検討するように伝えたいと思います。

○山田部会長 お願いします。ほかにご意見等ございますか。よろしいですか。

それでは、ものすごくだめだという意見は今のところ出てはいないと思うのですが、どういう使い方がされるのか、実際にこういう効能を加えても意味があるのかというような、ちょっと疑問符がついてはいますけれども、承認の可否ということに関して議決に入りたいと思いますけれども、今までのご意見で承認してはいけないというようなこ

とがあれば。

よろしいですかね。どういうふうなことになるかわからないですけど、一応製剤としての承認は可とするということでよろしいのではないかと思います。

○事務局 それでは、食欲増進についてと30%の運動失調の重症度ということについては、申請者のほうに確認してお伝えするという形にします。あと、代謝された後のヒトに対しての注意点についても、申請者と相談した上でお伝えするという形にさせていただきたいと思います。それを条件として承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新効能動物用医薬品ということで2年とさせていただきます。

○山田部会長 ありがとうございました。

それでは、今度は動物用生物学的製剤調査会関係に移りたいと思います。6番目、ガルエヌテクトS95-NBL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、動物用生物学的製剤調査会委員の田島委員のほうからご説明をお願いいたします。

○田島委員 ガルエヌテクトS95-NBLは日生研株式会社から申請された製剤で、1、弱毒ニューカッスル病ウイルスB1株と、2、弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルスS95-P7株を有効成分とする鶏用の生ワクチンで、シードロット製剤です。

本製剤は、7月31日に開催された動物用生物学的製剤調査会において事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は、新動物用配合剤ということで、いずれも6年としています。

詳細につきましては事務局から説明があります。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

それでは、書棚の資料10、ガルエヌテクトS95-NBLをお開きください。お開きになりましたら右側のボタンを聴講者モードに選択してください。

それでは説明させていただきます。

まず、1ページの審議経過票をご覧ください。ガルエヌテクトS95-NBLは日生研株式会社から申請されました。

発育鶏卵培養弱毒ニューカッスル病ウイルスB1株と、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルスS95-P7株を主剤とする生ワクチンです。

用法及び用量は表記のとおりで、点眼接種、噴霧投与、飲水投与の3つの投与経路があります。効能効果は、ニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎の予防です。

両ウイルス株はそれぞれ既承認製剤で使用されておりますが、この組み合わせは初めて

のものとなるため、新動物用配合剤としてご審議いただくものです。

それでは、製剤について説明いたします。

表概 1-1 をご覧ください。本申請ワクチンは、1 バイアル中100ドーズ分になりますが、主剤として弱毒ニューカッスル病ウイルス B 1 株を $10^{8.5}$ E I D₅₀以上、及び弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス S 95-P 7 株を $10^{6.5}$ E I D₅₀以上含む混合生ワクチンです。

これらはニューカッスル病ウイルスの株としては既承認製剤の日生研 NB 生ワクチン、日生研ニューカッスル病生ワクチン S と同一であり、伝染性気管支炎ウイルス株についてはガルエヌテクト S 95-I B の製剤用株と同一であります。この組み合わせは初めてのものとなります。

項目 1-1-3 をご覧ください。ND 及び I B はともに養鶏産業において非常に重要な疾病であり、ワクチネーションプログラムを組む上で ND と I B の混合生ワクチンは必須のものとなっています。現在多くの ND 生ワクチンが製品化されていますが、I B に関してはそのほとんどが M a s s 型のウイルスをワクチン株としており、変異型 I B ウイルスをワクチン株とする NB 生ワクチンは 1 製剤のみとなっています。そこで、近年変異型 I B 対策として、ND 生ワクチンの株として実績のある B 1 株と最新の変異型 I B 生ワクチン株である S 95-7 株を混合し、申請製剤が開発されました。

安全性に関する資料を説明いたします。

表概 9-1 の群の設定をご覧ください。ワクチンの常用量あるいは100倍量を 1 日齢ヒナに点眼投与及び28日齢ヒナに噴霧投与し、投与後21日間観察しました。投与経路は、ND ウイルスの接種ルートの検討した際に、噴霧投与で呼吸器症状等の副反応が発現しやすかったことから、障害が最も強く発現する経路として、3つの投与経路中噴霧投与が選択されました。また、ワクチンウイルスが確実に投与され、1羽当たりの投与ウイルス量が相対的に最も多くなる点眼投与もあわせて選択されました。

表概 9-2 をご覧ください。点眼投与群の常用量群で15羽中10羽、高用量群で15羽中12羽に呼吸器症状が認められました。

表概 9-3 をご覧ください。噴霧投与群の常用量群で15羽中12羽、高用量群で15羽中14羽に呼吸器症状が認められました。

いずれも軽度から中等度であり、重度な呼吸器症状は認められませんでした。呼吸器症状については、使用上の注意において、ワクチン投与後に呼吸器症状が見られる場合があるという記載として情報提供することとしています。

投与後7日目に認められた喉頭、気管、肺の肉眼的所見及び病理組織学的所見は、ワクチン株の増殖に伴う組織反応や組織変化と考えられました。

次に、薬理試験に関する資料について説明いたします。表概10-1-2-1、各種接種経路における最小有効抗原量をご覧ください。試作ワクチンを希釈してウイルス量を調整し、点眼、飲水、噴霧の接種経路でそれぞれ免疫をいたしました。その結果、IBに対してはいずれの投与群で動物用生物学的製剤基準ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチンのIB力価試験の判定基準である中和指数2.0以上を示しました。また、NDに対してもいずれの投与群で90%以上の耐過生存率を示し、動物用生物学的製剤基準、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチンのND力価試験の判定基準である80%以上の耐過生存率を示しました。

よって、全ての接種経路を充足する有効抗原量は、IBでは1羽当たり〇〇〇〇〇EID₅₀以上、NDでは1羽当たり〇〇〇〇〇EID₅₀以上であることが確認されました。

次に、臨床試験に関する資料について説明いたします。表概14-1の供試羽数に示すように、ブロイラー農場及びレイヤー農場各1施設を用いました。ブロイラー農場では2週齢時に1回飲水投与し、出荷時まで臨床観察等を行いました。レイヤー農場では2週齢時に1回点眼投与又は飲水投与あるいは4週齢時に1回噴霧投与し、投与後6週まで臨床観察等を行いました。

項目14-1-3をご覧ください。有効性評価の方法について説明します。対象とする疾病の流行が認められた場合と認められなかった場合の評価基準がありますが、今回は対象とする疾病の流行が認められなかったことから、抗体価による評価となりました。

評価基準は、移行抗体の有無などを考慮し、抗体価の動態によりaからcの3種類の評価基準を設定しました。まず、aは、被験群において、被験薬投与時に抗体を保有しない鶏群では、被験薬投与後6週（ブロイラーについては出荷時）の抗体価は、非臨床試験の感染防御試験で有効と認められたもの（ND HI抗体価〇倍、IB 中和抗体価〇〇倍）と同等以上でなければならない、というものです。bにつきましては、被験群において、被験薬投与時に移行抗体を保有していた鶏群では、被験薬投与後6週（ブロイラーについては出荷時）の抗体価は、投与後3週のそれと比較して同等以上でなければならない、また、非臨床試験の感染防御試験で有効と認められたもの（ND HI抗体価〇倍、IB 中和抗体価〇〇倍）と同等以上でなければならない、というものです。cの評価につきましては、被験群において、被験薬投与時に移行抗体でない抗体を保有していた鶏群では、

被験薬投与後3あるいは6週（ブロイラーについては出荷時）の抗体価は、投与時のそれに比較して同等以上でなければならず、また非臨床試験の感染防御試験で有効と認められたもの（ND HI 抗体価〇倍、IB 中和抗体価〇〇倍）と同等以上でなければならない、という評価方法でございます。

それでは、試験の結果になります。表概14-5、NDウイルスに対するHI抗体価をご覧ください。実施施設1においては、飲水投与の被験群における投与時の幾何平均抗体価は〇〇〇〇倍で、〇倍以上の抗体価を保有していましたので、評価方法bを用いて判定を行いました。投与後3週と出荷時の抗体価に有意差は認められませんでした。出荷時の幾何平均抗体価は〇倍以上を示し、有効と判定されました。

実施施設2においては、点眼投与及び飲水投与の投与時の幾何平均値は〇倍以上の抗体価を保有していましたので、こちらも評価方法bを用いて判定を行いました。点眼投与の6週目の抗体価は〇〇〇〇〇であり、投与後3週目に比べて有意に高い値でした。飲水投与の6週目の抗体価は〇〇〇〇〇であり、投与後3週目に比べて有意差がありませんでした。また、両群において6週目の幾何平均値は〇倍以上を示し、有効と判定されました。噴霧投与の被験群の投与時の幾何平均値は〇〇〇〇で、抗体を保有していなかったため、評価方法aで判定を行いました。投与後6週目の幾何平均値は〇〇〇〇〇で、有効と判定されました。

次に、表概14-6、IBウイルスS95株に対する中和抗体価の結果をご覧ください。実施施設1のブロイラーを用いた試験では、移行抗体を有しておらず、評価方法aで判定を行いました。出荷時の抗体価は〇〇〇〇〇で有効と判定されました。実施施設2においては、点眼投与、飲水投与において移行抗体を有しており、評価方法bで判定が行われました。点眼投与では、投与後6週目の抗体価は〇〇〇〇〇であり、投与後3週に比べて有意に高く、有効と判定されました。飲水投与では、投与後6週目の抗体価は〇〇〇〇〇であり、非臨床試験の感染防御試験で有効と認められた中和抗体価〇〇を下回る結果となりました。噴霧投与では、投与時は抗体を有していなかったため、評価方法aで判定を行いました。投与後6週の抗体価は〇〇〇〇〇であり、有効と判定されました。

以上より、実施施設2の飲水投与において、IBの中和抗体価の幾何平均値が〇〇倍を下回る結果となりました。

次に、14-2、追加解析についての結果についてご覧ください。

抗体価については調査会委員より、鶏は群単位による飼養管理となりますが、ワクチン

の効果は個体の抗体価に依存するのではなく、群内の感受性固体の割合に依存すると考えられること。また、個体ごとの抗体価のばらつきが大きかったことから、有効抗体価を獲得した個体数に基づいて解析をし直すよう指摘がございました。その指摘により、抗体陽性率の追加解析が行われました。

表概14-2-1、NDに対する抗体陽性率の結果をご覧ください。実施施設1及び実施施設2の、点眼及び飲水投与群では移行抗体が認められましたが、投与後3週目で移行抗体が消失するため、抗体陽性率は下がる傾向にありましたが、出荷日又は投与後6週目のワクチン投与による抗体陽性率が高くなりました。実施施設2の噴霧投与においては、投与時には抗体陽性率は低い値を示しましたが、投与後3週目及び投与後6週目と抗体陽性率が高くなりました。

表概14-2-2をご覧ください。IBに対する抗体陽性率の結果でございます。実施施設1の投与時の抗体陽性率は低い値を示しましたが、投与後3週目及び出荷日と抗体陽性率が高くなりました。実施施設2の点眼投与、飲水投与の投与時の抗体陽性率は高い値を示し、投与後3週目で抗体陽性率は下がりましたが、投与後6週で抗体陽性率が上昇いたしました。噴霧投与は、投与時抗体陽性率は〇〇でしたが、投与後3週、6週と陽性率は高くなりました。抗体の幾何平均値及び抗体陽性率により、当該製剤はいずれの投与方法においても有効と総合的に判断されました。移行抗体の影響によりワクチン効果が抑制されることがあることについては、使用上の注意において、移行抗体の高い個体ではワクチン効果が抑制されることがあるので、幼若なヒナへの投与は移行抗体が消失する時期を考慮することを記載し、情報提供を行うこととしています。

安全性については、治験期間中、被験薬に起因する有害事象の発生は認められず、育成率及び平均体重において対照群と有意な差が認められず、安全性に問題はないと判断されました。

それでは、審議経過票に戻ってください。7月31日に動物用生物学的製剤調査会でご審議いただき、調査会においては、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へ上程しても差し支えないと。なお、再審査期間は、新動物用配合剤として6年とするとなりました。

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、ただいまの事務局からのご説明に対しまして、委員の先生方、ご質問ご意見

等ございますでしょうか。

では、私からよろしいですか。臨床試験のところですけども、調査会でも少し議論があったようなのですが、まず、サンプルサイズが数百あるわけですね。にもかかわらず、実際の有効性の判断のところでは、たった〇〇サンプルを抽出してきて抗体価を測定していると。その抗体価も、最初は平均抗体価という形で、陽性率、陽転率については調べて、それで評価してなかったということで調査会からクレームがついて、再び解析をし直して陽転率を出していますけれども、実際にその値を見ると、〇〇羽中、それぞれ違いますけれども、要するにプレの血清が陰性の個体がたくさんあるわけですね。たくさんではないにしても、プレが抗体陽性のものもある、移行抗体の影響でね。しかし、陰性のものもあるわけですね。それらにも打っているわけだから、その陰性の個体について抗体価の陽転率を測定すれば有効性はもっと明瞭にわかる。にもかかわらず、それだけたくさんの個体に接種しているにもかかわらず、たったの〇〇羽を抽出してきて、それで陽転率もごちゃごちゃになっていてわからないという、その辺の論理が、ヒトのほうの、このような言い方をすると変ですけども、こういう疾患に関するワクチンの有効性等を判断するときには、普通に全てのヒトを測定して、抗体陰性のものがどれだけ陽性になったかという形で有効性を判断しているという、そういうことから見ると、すごく違和感があります。その辺についてはいかがでしょうか。

○事務局 まず、臨床試験において〇〇〇羽中〇〇羽、〇割の抽出率で今回抗体価を測定しているのですけれども、まず事務局の判断の仕方としましては、臨床試験のガイドラインでは、症例数は有効性を評価する上で適切な統計処理ができる数としておりますので、今回、結果として、統計処理ができている数であるというところ。また、当該既承認製剤でも既承認の製品、あるいはほかの業者も含めてなのですけども、鶏の臨床試験で、〇〇羽抽出して抗体価を測定している例が多々ある実情がございます。それらの製剤につきまして、承認されてからその有効性に問題があったというわけではございませんので、結果的にという話にはなってしまうのですけれども、その臨床試験の方法については問題ないと判断できると考えているところでございます。

○山田部会長 今おっしゃった統計的なというのは、要するに对照群とそれから接種群とを統計的に比較しているだけの話ですよ。だから、この抽出したサンプルが母集団を明確に反映しているかということを考えたときに、例えば今の解析だと、陽性の個体も陰性の個体も、プレが陽性も陰性も全く別々に解析していて、要するに〇〇羽しかやってない

と、半分以上が陽性だったりするので、陰性の個体がどうなったか。要するに、母集団の陰性個体が陽転したかどうかということは見られてないのです。だから不適切じゃないかと思うのですけど。

せっかく〇〇〇とか〇〇〇に近い動物に接種しているのですから、それを調べて、陰性の個体をピックアップして、少なからず半数とかそのぐらいは陰性個体がいるはずなので、陰性個体が陽転しているかどうかを見ることによって有効性はもっとはっきりわかるのではないかと思うのですね。しかも、プレが陽性のものだったらば、移行抗体があるものについても有効であるかどうかということを見られると。そういうステップを抜きにして判断させようとしているような気がするのですけど。

○事務局 確かに今回の〇〇羽というのは、その時々無作為抽出しているもので、追っているわけではないというところで、そういう疑問が生じるのかとは思いますが、ただ、今回、抗体陽転率というところで、〇〇羽ではございますが、それが群を代表してといいますか、それをもって〇〇〇羽中〇〇羽になってしまうのですけれど、それで今回は評価せざるを得ないとなります。

今回、臨床試験は終わってしまっているのですけれども、今後こういうふうに臨床試験したほうが良い等というようなお話があれば、何かご助言いただければと思います。

○山田部会長 なかなか承諾しがたいのですけれども、生物調査会の先生から何かご意見ございませんか。

○磯貝委員 確かに先生がご指摘するように、n数が非常に少ないなという印象は大きいのですけれども、一般的にそうなのですか、これまでそのようなワクチン等のことをやっていたときに。抗体を測るにしても、有効率出すにしても、すぐに調べられることですよ。材料はとってないのですか。そうでしたら、追加で抗体測定がすぐできるのではないですか。

○事務局 ご指摘ありがとうございます。今回は全羽とってなくて、抽出した〇〇羽で採血して抗体価を測っているのみでございます。

○山田部会長 例えば、ワクチンの効果をみるのに攻撃試験をしなくてはいけないけれども、例えば攻撃試験をレベル3の施設でなくてはできない、動物が大型で馬だとか牛だとかそういうもののときには、やはり多分、抽出した形で攻撃試験はせざるを得ないけれども、攻撃試験による有効性判定以外に、例えば抗体価を測定できるような系があれば、それに加えてかなりの数の抗体を測定することによって有効性判定をすると。それに加えて

攻撃試験をやるという形で、その辺だと認めやすいですね。

今回の場合は、個体別に〇〇〇羽というと、中和試験はかなり労力を要するかもしれませんが、〇〇〇羽実施しなさいとは言っていないわけです。要するに適切な数を実施して、特に今回の場合問題なのは、移行抗体がある個体とそうでない個体とをきちんと分けて試験をしてないというか、評価してない。けれども、数をやれば、プレが陰性の血清というのが少なからず〇〇検体の中にいくつかありますから、数百とか絶対数を増やせば、当然のことながら〇〇とか〇〇の血清、プレ血清の陰性のもので、それが陽転したかどうかというのを調べられるわけですね。そういうステップをやればものすごくわかりやすいと。

だから、本当にこの〇〇羽が無作為に抽出したと言っているけれども、統計的にその〇〇なりの母集団を反映しているのか。そこもよく、統計処理のデータは多分出てないと思うので、統計的に〇〇羽で十分だということを出していただければまた違うのかもしれないのですけど。どうぞ。

○前田委員 僕、守るつもりはないのですが、鶏の場合は少し違って、やはり感染実験できているので、効果というのはもう実験レベルでできるので。だから、効果はあるのは間違いないので、その上で臨床としてやっているというふうに理解したほうがいいのではないのかなと思います。

○山田部会長 薬理試験の結果。

○前田委員 実際の鶏を使ってできているのでということで理解して、ということではないのかなと思います。

○山田部会長 そうであれば、例えばもっと本質的に、鶏のときには臨床試験は要らないよとか、有効性については要らないよと。ただ、現時点ではそれを求めているわけですね。その試験法の妥当性というか、もう少し明らかに臨床試験によってわかるわけだろうなと私は思うのですが、やれば。だから、やらないで〇〇にしておく理由というのがよく理解できないなと。

○事務局 私も長年いろいろな資料を見ているのですが、やはり鶏の臨床試験となりますと、生産現場で行うということですので、当然、農家の方のご理解がなければなかなか臨床試験に入っていけないと。

そういう中で、今回、2週齢とか4週齢での鶏を使った試験ですけれども、あまりにもたくさん採血ですとか、当然採血する場合には捕まえてという話になると、そういったこ

とが一種のストレスになって、その先の生産性に影響を及ぼすと。それは多分、農家としては断ると思うのですよね。それはやめてくれと。恐らく生産性に影響がない範囲での臨床試験というのをとらざるを得ないということが前提にあって、日生研株式会社も長年ずっとやっておりますので、そういう中で、これぐらいだったらということで、農家の方も、まあそれぐらいだったらいいよというような、おそらくそういう背景があつてのことではないかなと思います。もちろん、評価をきちっとするためにはサンプル数がたくさんあったほうがいいですし、H I 試験だったらすぐできるでしょうというのはあるのだと思いますけれども、恐らくそういう生産現場での生産性ということを考慮しての、これぐらいが限界なのかなということは、経験上でこういう数値になってるのではないかなと、私は感じます。

○山田部会長 例えばV I C H等で、そういうところというのは各国で自由になっているのですか。

○事務局 V I C Hでそこまで細かな、これぐらいの規模の農場だったら何羽というところまで決まってるガイドラインはないと思います。

○山田部会長 そうすると、臨床試験のときの、鶏だと何百羽と、〇〇〇羽でしたでしょうか、というのは、安全性だけを見ればいい。有効性についてはそれを抽出でいいのであれば、有効性を見る部分というのは、〇〇〇羽も〇〇〇羽も接種しなくていいわけですよね。最初から抽出して〇〇羽でもいいわけですか。

○事務局 海外での臨床試験の状況について申し上げますと、まず米国ですと、基本的に臨床試験では安全性しか見ていないケースが多くて、E Uのほうでは、安全性プラス対象疾病の発生があつた場合には、その有効性も臨床試験の中で見ますというような形になっていて、ベースとしては安全性だけを見るというようなのが海外のスタンスとして大きなところがあつて、ワクチンについては有効性を野外で見るのがなかなか難しいからというような背景があつての部分かとは思ふのですけれども、そういう状況にはなっているところです。

○山田部会長 ありがとうございます。鶏に対しては特殊性もあるし、だからそういう意味で言えば、臨床試験における有効性試験の位置付けというのをもう少し明確にしないと、現場でこうだからということを、同じようなバックグラウンドを持っているわけではない先生方にその場で共有してくださいというのなかなか酷な話なので、そういうことについては事前にやっぱり事務局のほうできちんとまとめていただいて、鶏の場合には、

例えば臨床試験は免除もできるなど、そういうところを決めていただけると、要らぬ混乱は避けられるような気がします。

ということは、だから、あまりこの臨床試験の〇〇羽について、今議論しても意味がなさそうだと受け取れたので、そろそろ議論を打ち切りたいと思いますけれども、その部分が繰り返し、私のような人間がいると蒸し返されますので、明瞭にさせておいていただきたいというふうをお願いいたします。

○事務局 臨床試験のあり方については、生物調査会のほうでもご意見いただきまして、事務局のほうでも考えている部分があるのですが、どういうものに対して本当に臨床試験で有効性を見ていくべきなのかというような部分も踏まえて考えていきたいと思います。

○山田部会長 よろしくお願ひします。どうぞ。

○関崎委員 昔は国がきちんと検定をして、効果まではっきりさせて、そして売するという話であったのが、随分前だと思うのですが、P L法というのが出てきて、情報を十分提供した後で、あとは消費者の側、この場合は獣医師か農家の方だと思うんですけど、そちらがその情報を見て実際に使うかどうか選択するというふうに変わってきたのかなと思うのですが、ただそれをどの辺のところで、あとは消費者任せにするのかというところなのかなと。この場合もやはり、情報を十分提供することが大事で、あとは使うかどうかは現場に選ばせるという話なのかなと思っています。

○山田部会長 ありがとうございます。では、ほかにこの製剤に関してご意見、ご質問がある方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

それでは、議決に入りたいと思います。

議論は出しましたが、基本的にだめだという議論ではないので、承認を可とするということだと思います。よろしくお願ひします。

○事務局 ありがとうございます。本剤につきましては、承認を可としまして、薬事分科会にご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、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 今、資料を変えました。動物用生物学的製剤基準の一部改正という資料になっ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。

今回は4件の製剤基準の改正で、各条の一部を改正するものが2件、製剤のシードロット化に伴う各条の追加が2件ございます。

まず初めに、各条の一部改正からご説明いたします。

ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合（アジュバント加）ワクチン（シード）についてです。こちらにお示ししている新旧対照表の左側が改正案になります。3. 3. 3.

5. 2、犬コロナウイルス抗原量測定試験の試験法につきまして、抗原量の測定精度の向上等を目的とした改良法への変更及び参照品の更新に関する製剤の承認事項変更申請がなされたことに伴い変更を行っています。

当該測定法はいわゆる平行線定量法を用いた抗原定量法になりますが、その細かな条件の変更と、用いる抗体及び参照品について、後段の付記におきまして規定を行ったことが主な改正内容となります。なお、根本的な原理についての変更は特にございません。その他の箇所については記載整備となっております。

こちらについては以上になります。

続きまして、ジステンパー・犬アデノウイルスと似たような基準の改正がございますけれども、こちらは先ほどの改正と同趣旨のもので、コロナウイルスの抗原定量法を同様に変更しているものになりますので、説明のほうは省略させていただきます。

次に、製剤のシードロット化に伴う各条の追加について説明させていただきます。

目次の順番と前後いたしますが、先にニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・産卵低下症候群-1976・鶏伝染性コリーザ、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）について説明をさせていただきます。

こちらは1の定義におきまして、シードロット規格に適合したニューカッスル病ウイルス、2種のIBウイルス、EDSウイルス、コリーザのA型、C型菌、MGの7種の不活化抗原に油性アジュバントを加え、混合した製剤であることについて記載しております。

2. 1、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ウイルス及びシード菌を定義しております。性状のほかは、基本的にシードロット規格と同一の内容となっております。

2. 2、製造用材料とは、ニューカッスル、IBの培養に用いる発育鶏卵、EDSの培養に用いる初代細胞及びアヒル卵、コリーザの発育鶏卵、MGの培地について規定をしております。

2. 3の原液の項以降では、プロダクションシードウイルス及びプロダクションシード菌を培養し、不活化する工程を、そしてそれらを混合して小分けする工程まで記載しております。

続いて、3の試験法になりますけれども、3. 1、製造用株の試験において、先ほど定義した各シードウイルス及びシード菌で行う試験と、3. 2、製造用材料である発育鶏卵、3. 3、初代細胞についてこの試験をシードロット規格に準じて規定しております。

また、培養後の不活化前のウイルス浮遊液及び培養菌液でウイルス含有量及び生菌数試験を規定しております。

不活化後には3. 7で規定しております不活化ウイルス浮遊液の試験、3. 8、不活化菌液の試験として、各抗原の不活化状態を確認する試験を規定しています。

小分製品段階では、特性、無菌、ホルマリン定量のほか、3. 10. 4に対象動物の鶏を用いた安全試験を規定しております。

3. 10. 5以降に並んでおりますけれども、3. 10. 4の試験の動物試験により得られた血清を用いて、各抗原についての力価試験を設定しております。

こちらの基準については以上になります。

戻りまして、残す一つ、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価というふうな、名前を見ると先ほどと同じような名前ですがけれども、こちらは先ほど説明いたしました基準の内容から、MG、マイコプラズマ・ガリセプチカムの名前を削除したのみの内容となっております。それ以外は全く同一の内容になっておりますので、説明は省略させていただきます。

駆け足で申しわけございませんが、説明は以上となります。ご審議のほどよろしく願いします。

○山田部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの動物用生物学的製剤基準の改正に関して、ご意見等ございますでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたというふうにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

○山田部会長 それでは、審議事項を終わります。報告事項に移らせていただきます。

1番目の、動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局からご説明をお願いいたし

ます。

○事務局 それでは、当日配信資料No.17の、動物用医薬品の諮問、承認状況について、事務局から報告させていただきます。

まず、諮問状況につきましてですけれども、本日ご審議いただきました製剤につきましては、8月23日に薬食審に諮問させていただいております。

次に、承認状況について報告させていただきます。こちら、以前当部会でご審議いただいたものの承認状況ということになります。

まず、フォステラメタスティムPCV及びPCV-MHにつきましては、7月30日に承認いたしております。また、ベトメディン注射液、酢酸リンゲル糖-V注射液につきましては、6月26日に承認しております。セレンア注につきましては6月12日に承認されております。ベトメディンチュアブル、またフロントライントリプルアクトにつきましては8月29日の承認、ピシパック注4、ピシパック注5 oilにつきましては7月19日に承認いたしております。

以上、報告を終わります。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまのご報告につきまして、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、ご了承いただいたものといたします。

続きまして、その他の（１）外国の施設で実施された臨床試験成績の受け入れについて、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、外国の施設で実施された臨床試験成績の受け入れについて説明させていただきます。書棚のNo.14の資料になります。

まず、背景について説明させていただきます。動物用医薬品の承認申請においては、2カ所以上の施設における臨床試験を求めており、以前は少なくとも1カ所は国内の施設による試験を求めていましたが、我が国のGCPと海外医薬品GCPの内容がVICHの取組により調和されているため、動物用医薬品の承認申請の効率化の観点から、平成25年10月25日に局長通知の改正により、国内GCP又は海外医薬品GCPに適合した臨床試験成績であれば、外国で実施した臨床試験のみによる承認申請を認めることといたしました。

ただし、生物学的製剤（ワクチン）の試験については、外国と国内では流行している原因微生物の株が異なる場合があること。第一次選択薬による治療が無効であった動物に対

するフルオロキノロン系等製剤の試験については、外国と国内では使用される製剤や薬剤耐性菌の分布状況が異なる場合があることから、これらの試験は、引き続き、少なくとも1カ所の国内施設での実施を求めているところでございます。

動物用医薬品の開発に当たっては、臨床試験に多くの時間及び多額の費用がかかっており、今般の農業競争力強化プログラムにおける生産資材の価格の引き下げの検討において、動物用ワクチンの臨床試験の簡素化等の検討が求められました。

この対応についてですが、まず2の(1)は生物学的製剤の対応について記載しています。生物学的製剤の臨床試験については、外国と国内では流行している原因微生物の株が異なることがあることから、承認申請書の添付資料の概要書の臨床試験の項において、対象疾病の原因となる微生物の抗原性の多様性や使用対象動物の飼育状況等を考慮し、当該試験成績による我が国の臨床現場における有効性及び安全性が立証可能であるという説明をすることを条件として、海外臨床試験のみによる承認申請を認めることといたしました。

また、承認後2年以内を目途ですが、当該生物学的製剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、当所に提出し、当所が審査した結果、検証が必要と判断した場合は、国内1カ所以上の施設において製造販売後臨床試験を実施することを②の条件としております。

次に、(2)につきましては、第一次選択薬における治療が無効であった動物に対するフルオロキノロン系等製剤の臨床試験についての説明になります。こちら、外国と国内では対象疾病の原因菌を対象とする製剤及び薬剤耐性菌の分布状況が異なることがあることから、承認申請書の添付資料の概要書の臨床試験の項において、これらのことを踏まえて、当該試験成績により、我が国の臨床現場における有効性及び安全性が立証可能であることを説明することを条件として、海外臨床試験のみによる資料による承認申請を認めることとしました。

また、条件の②と③については先ほど生物学的製剤と同じ条件となります。

このことについて、小川委員より事前にご指摘をいただきました。生物学的製剤等ですが、菌の違いは考慮されていますが、宿主側の地域差を考慮する必要はいかがでしょうかというふうにご指摘をいただきました。

ご指摘のとおり、外国で実施したデータにより我が国での臨床現場での当該医薬品の有効性及び安全性を立証するため、対象となる動物の品種、飼育状況等といった宿主側での要因の審査は必要になってきます。そのため、こういったことにつきましても、承認申請書の概要書の臨床試験の項において、データをつけていただくことにより、有効性及び安

全性を立証することを説明するよう求めていくこととしておりまして、回答する局長通知や所長の通知を改正することを求めております。

説明は以上になります。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からのご説明について、何かご質問等ございますでしょうか。

小川委員もよろしいですか。

○小川委員 基本的にはそういうことで、ほかの、ヒトの剤等ですと、よく系統差というのか、人種によって大分違うということもあるので、そういったことも問題ないということが何らかの形で示されていれば、必ずしも国内でやらなくてはいけないということではないと思いますので、考慮していただければということです。

○山田部会長 ほかの先生方、特になければ、これについてもご承認いただいたというふうにしたいと思います。

続きまして、その他の2つ目で、VICH GL 36（微生物学的ADI設定の一般的アプローチ）の改訂について、事務局からご説明をお願いいたします。

○ それでは、当日配信資料No. 15の説明をさせていただきます。

VICHガイドライン36の改訂について説明いたします。

本年2月に開催された第37回VICH運営委員会会合において、VICHガイドライン36（微生物学的ADI設定の一般アプローチ）を改訂することが決定され、本年8月までに各国／各地域で施行することとなりました。

食用動物を対象とした場合ですが、毒性試験の資料の箇所でADI案を設定しているところです。毒性学的ADI案に加えて、抗菌性物質製剤につきましては、微生物学的ADIの設定も行っているところです。

微生物学的ADIの設定のための計算式が、1、主な改正内容に記載していますが、この計算式が改正されます。改正前はADIを求める式の中で、結腸内容物の量（220 g／日）となっていたところを、改正後は結腸内容物の容積（500mL／日）というふうになります。

こちら改正の理由ですが、220 gは、事故の犠牲者について測定した結腸内容物に基づいていまして、500mLはMRIで結腸容積を測定したことにより、新しい知見に基づいているということでございます。2017年に開催された第85回JECFA会合において、この値、500mLがより適切な値として採用されたことを受けて、VICHにおいても同値を採

用することになりました。

今後の予定ということで、本年8月までにというふうに記載していますが、こちら8月30日付をもって施行したものととなります。

以上でございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまのご報告に対して、何かご質問等ございますでしょうか。

○鬼武委員 参考までに。農林水産省が、V I C Hのガイドラインの改訂のときはパブリックコメントを求められて、この場合は求められて何か意見は出ていたのでしょうか。参考までに教えてください。

○事務局 こちらにつきましては、パブリックコメントはしていません。

○鬼武委員 基本的なことを聞きたいのですが、V I C Hのガイドラインを、パブリックコメントを出すときと出さないとき、これは一部の改訂だから出さないということですか。何かあるのですか。前はV I C Hのものはガイドラインを、変更のときは意見を聞いてたものもあったような気がしたので、もっと関心のある人が世の中にいて、そういう意見を聞いてないのでしょうかというのが少し気になったんですが。

○事務局 V I C Hの運営委員を担当しております。この議論に関しましては、既にJ E C F Aで十分議論がされていることと、科学的に全く議論の余地がないということから、運営委員会のほうでも、これはパブリックコメントを、例えばフルの改正のステップですと、エキスパートワーキンググループを招集しまして、そこでガイドライン案をつくり、それからパブリックコメントをやって、それから運営委員会で承認するという、非常に長い時間がかかるのですけれども、これはそれをするような必要がないということを運営委員会のほうでまず決定しまして、それに従いまして国内の事務手続を進めたというふうになっております。

○鬼武委員 わかりました。

○山田部会長 ほかにご質問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、続きまして、その他の3、動物用体外診断用医薬品の製造販売届出品目の追加について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 タブレットの画面がNo. 16の資料に切り替わっておりますでしょうか。動物用体外診断用医薬品の製造販売届出品目の追加について、ご説明いたします。

1に記載しておりますとおり、動物用体外診断用医薬品の開発や上市を促進するため、

平成29年4月に農林水産省告示第794号により、承認を不要とする体外診断用医薬品が指定され、動物用体外診断用医薬品の製造販売届出制度が導入されました。

指定の対象としましては、2に記載しておりますとおり、4つの要件、①検査項目がヒト及び動物の健康被害及び公衆衛生・家畜衛生への影響が低いもの。②としまして、検査項目の測定・判定を行うだけで確定診断や治療に利用されないもの。③検査項目の校正用標準物質又は標準測定法があるもの。④対象動物で継続して一定の測定結果や検出結果が得られるもの。これら全てを満たすものを指定することとして、告示において一般的名称、定義及び校正に関する基準を定めております。

現在はリパーゼキット、サイロキシンキット、及び薬剤感受性（細菌・ディスク法）キットの3品目のみが指定されておまして、さらなる品目拡充が求められている状況でございます。そこで、既承認の動物用体外診断用医薬品及び動物用医療機器の構成試薬を対象としまして、先ほどご説明しました4つの要件全てを満たす品目の選定をいたしましたところ、48品目が該当いたしました。これら48品目については、別紙新旧対照表のとおり、製造販売届出品目に追加することを予定しております。品目の詳細につきましては、事前送付資料とさせていただいておりますため、説明は省略させていただきますが、ヒト用の届出体外診を指定しております厚生労働省の告示第120号に収載されている機関が供給する、校正用標準物質を用いて、校正可能と判断されるものが収載されております。

今後の進め方としましては、本部会でのご説明の後、告知改正作業を進めていく予定です。

説明は以上でございます。

○山田部会長 ありがとうございます。

ただいまのご説明に対して、何かご質問等ございますでしょうか。

特にないようです。どうもありがとうございました。

以上で予定していた議事が全て終了いたしましたけれども、委員の先生方から何か加えること等がございましたらお願いします。

特にないようですので、では、以上で本日の議事を終了いたしたいと思います。

次回の部会開催日について事務局からご報告願います。

○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たところ、令和元年12月4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。

○山田部会長 それでは、次回の開催は令和元年12月4日の水曜日の午後ということにいたします。

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 それでは、本日は本当に長い間ご審議いただき、ありがとうございました。どうもお疲れさまでした。ありがとうございました。

午後5時01分閉会